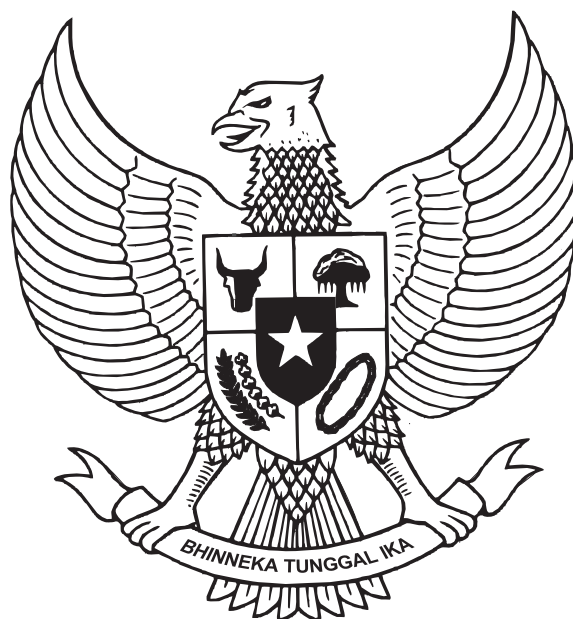




FARMAKOPE INDONESIA

EDISI V

2014

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

**615.1
Ind
f**

Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI

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

ISBN 978-602-235-463-5

1. Judul I. PHARMACOPOEIAS
II. FORMULARIES

BUKU I DAN BUKU II MERUPAKAN SATU KESATUAN

KATA PENGANTAR

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

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

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

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

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

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

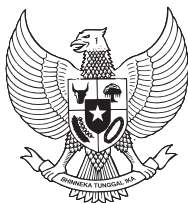
Jakarta,
Direktur Jenderal
Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan



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

DARTAR ISI

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



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

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

TENTANG

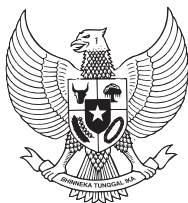
PANITIA PENYUSUN FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

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

4. Peraturan ...



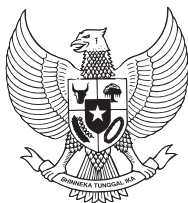
MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

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

MEMUTUSKAN :

- Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PANITIA PENYUSUN FARMAKOPE INDONESIA EDISI V.
- KESATU : Susunan Panitia Penyusun Farmakope Indonesia Edisi V, selanjutnya disebut Panitia sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dalam Keputusan Menteri ini.
- KEDUA : Panitia sebag aimana dimaksud dalam Diktum Kesatu bertugas:
1. memberikan arah penyusunan Farmakope Indonesia Edisi V;
 2. membahas dan menetapkan seluruh naskah yang akan dimuat dalam Farmakope Indonesia Edisi V;
 3. memberikan rekomendasi kepada Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan atas hasil pembahasan seluruh naskah Farmakope Indonesia Edisi V.
- KETIGA : Dalam melaksanakan tugasnya Panitia bertanggung jawab kepada Menteri Kesehatan melalui Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.

KEEMPAT ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

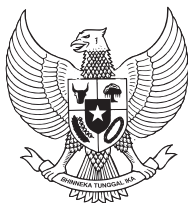
- KEEMPAT : Pembiayaan yang timbul sebagai pelaksanaan tugas Panitia dibebankan pada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Direktorat Bina Produksi dan Distribusi Kefarmasian Tahun Anggaran 2013.
- KELIMA : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal diterapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 13 Januari 2014



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

NAFSIAH MBOI



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

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

PANITIA PENYUSUN FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

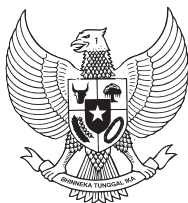
Pelindung : Menteri Kesehatan
Pengarah : Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan
Ketua I : Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan
Ketua II : Deputy Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPSA, BPOM
Sekretaris I : Direktur Bina Produksi dan Distribusi Kefarmasian
Sekretaris II : Direktur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

I. Seksi-Seksi

a. Tata Nama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan

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

b. Biologi/Mikrobiologi ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

b. Biologi/Mikrobiologi

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

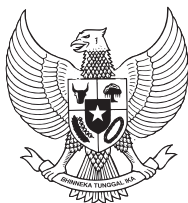
- Anggota :
1. Prof. Dr. Ernawati Sinaga, Apt.
 2. Dr. Isnaeni, Apt., MS.
 3. Dr. Debbie S. Retnoningrum, Apt.
 4. Drs. Wusmin Tambunan, Apt., M.Si.
 5. Dra. Kusmiaty, Apt., M.Pharm.
 6. Dra. Sumaria Sudian, Apt.
 7. Dra. Dwi Retno, M.Si.
 8. Dra. Muhti Okayani, Apt., M.Epid.
 9. Dina Sintia Pamela,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

c. Farmasetika/Teknologi Farmasi

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

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

d. Farmakokinetik/Biofarmasi ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

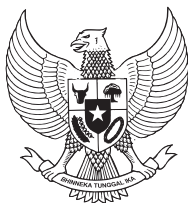
d. Farmakokinetik/Biofarmasi

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

e. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding

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

II. Dewan Redaksi ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

II. Dewan Redaksi

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

III. Sekretariat

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



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

NAFSIAH MBOI

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

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

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

MEMUTUSKAN

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

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 2 Januari 2012

KEPALA
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

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

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

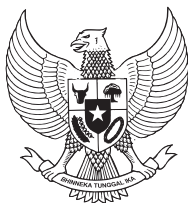
**SUSUNAN TIM PELAKSANA PENYUSUNAN
FARMAKOPE INDONESIA EDISI V**

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

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

KEPALA
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

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



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

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

TENTANG

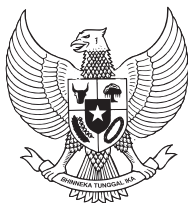
PEMBERLAKUAN FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

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

4. Peraturan ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

- 2 -

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

MEMUTUSKAN ;

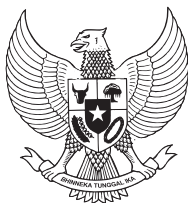
Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEMBERLAKUAN FARMAKOPE INDONESIA EDISI V.

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

KEDUA : Pada saat Keputusan Menteri ini mulai berlaku:

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

4. Keputusan ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

- 3 -

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

dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

KETIGA : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 07 April 2014

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

NAFSIAH MBOI



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

SEJARAH FARMAKOPE INDONESIA

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

Seksi-seksi:

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

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

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

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

Seksi-seksi:

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

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

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

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

Seksi-seksi:

1. Tatanama dan Istilah *Ketua*: Drs. Marisi P. Sihombing; *Anggota*: Drs. Martono Winotopradjoko; Drs. Heman.
2. Farmakologi dan Klinis *Ketua*: Prof. Dr. Djoewari; *Anggota*: DR. dr. Jap Tjiang Beng, Drs. Zainal Arifin, Dr. B. Setiawan.
3. Farmakognosi *Ketua*: DR. Midian Sirait; *Anggota*: Drs. R. Bambang Soetrisno, Drs. Sutarjadi, Drs. R. M. Taroen, Drs. R. Sidik.
4. Kimia Umum, Analisa dan Tetapan *Ketua*: Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota*: Drs. M. Soemitro, Drs. Kosasih Satyadarma MSc., Drs. Sardjoko, Drs. Abdulkadir, Drs. M. Bambang Lesmono, Dra. Nazly Helmi.
5. Farmasi *Ketua*: Drs. Munazir; *Anggota*: Drs. Sirad Atmodjo, Drs. Charles Siregar MSc., Dra. Aminah Abdulsalam, Drs. Moh. Anief, Drs. Sukartono, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D, Dra. J. R. Wattimena MSc.
6. Biologi *Ketua*: Prof. Dr. Soetarman; *Anggota*: Dr. Slamet Djais, Drs. M.S. Nasution, Drs. Koesdarminto, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. Santosoatmodjo.
7. Posologi *Ketua*: Prof. Dr. Sudjono D. Poesponegoro; *Anggota*: Agusnama Garmana, Drs. Kirana Rahardja.

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

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

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

Seksi-seksi:

1. Tatanama dan Istilah *Ketua*: Drs. Marisi P. Sihombing; *Anggota*: Drs. Martono Winotopradjoko; Drs. Heman.
2. Farmakologi dan Klinis *Ketua*: Prof. Dr. Djoewari; *Anggota*: DR. dr. Jap Tjiang Beng, Drs. Zainal Arifin, Dr. B. Setiawan.
3. Farmakognosi *Ketua*: DR. Midian Sirait; *Anggota*: Drs. R. Bambang Soetrisno, Drs. Sutarjadi, Drs. R. M. Taroen, Drs. R. Sidik, Suryati BSc.
4. Kimia Umum, Analisa, dan Tetapan *Ketua*: Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota*: Drs. M. Soemitro, Drs. Kosasih Satyadarma MSc., Drs. Sardjoko, Drs. Abdulkadir, Drs. M. Bambang Lesmono, Dra. Nazly Helmi, Dra. Sugati Syamsuhidayat, Dra. Sjamsimar, Dra. Tjuk Sudiarti, Drs. Farouq.
5. Farmasi *Ketua*: Drs. Munazir; *Anggota*: Drs. Sirad Atmodjo, Drs. Charles Siregar MSc., Dra. Aminah Abdulsalam, Drs. Moh. Anief, Drs. Sukartono, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D, Dra. J. F. Wattimena MSc, Drs. Sjahrir.
6. Biologi *Ketua*: Prof. Dr. Soetarman; *Anggota*: DR. Slamet Djais, Drs. M.S. Nasution, Drs. Koesdarminto, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. Santosoatmodjo, Drs. Dzulkarnaen Benny.
7. Posologi *Ketua*: Drs. Kirana Rahardja; *Anggota*: Agusnama Garmana.

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

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

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

Seksi-seksi:

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

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

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

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

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

Seksi-seksi:

1. Tatanama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan *Ketua:* Drs. Soemitro; *Anggota:* Drs. Wisnu Katim, Drs. Richard Panjaitan, SKM, Drs. Ading Suryana, Drs. H. Nawawi, SKM, Drs. A. Hadyana Pudjaatmaka, Ph.D., DR. Virginia.
2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* Prof. DR. Slamet Djais; *Anggota:* DR. Sudana, Drs. P.S.M. Simatupang, DR. Elin Yulinah, Dra. Lamria Siregar, Drs. Wusmin Tambunan, DR. Iwan Soemara.
3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* Prof. DR. Charles J.P. Siregar, MSc; *Anggota:* Prof. DR. Goeswin Agoes, Prof. Drs. Moh. Anif, DR. Uluhan Sitorus, DR. Uu Mar'u.
4. Farmakokinetika/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Fauzi Syuib; *Anggota:* Prof. DR. A. Aziz Hubeis, DR. Yeyet Cahyati S, Drs. Lukman Hakim, M.Sc, Ph.D., Dra. Arini Setiawati, Ph.D., Dra. Sri Suryawati, MS, Dra. Syamsiah, Drs. Ibrahim Koatma.
5. Farmakologi/Posologi/Toksikologi *Ketua:* Prof. DR. J.R. Wattimena, M.Sc; *Anggota:* Prof. Ma'arifin Husin, Dra. Andjaningsih, MSc, DR. Sarjono O Santoso, Dr. Budiono Santoso, Ph.D, Dra. Maria Setioseputro, Dra. Sri Endreswari, Drh. Thamrin P.
6. Farmakognosi/Fitokimia *Ketua:* Prof. DR. Sutaryadi; *Anggota:* Prof. DR. Kosasih Padmawinata, Prof. DR. Iwang Soediro, Drs. Sudjaswadi Wiryowidagdo, Drs. Djoko Hargono, DR. Suwijiyo Pramono.
7. Imunologi/Serologi *Ketua:* DR. Kusdarminto; *Anggota:* Drs. Darodjatun, Dr. Sutaryo, Prof. DR. Karnen Baratawidjaja, Ir. Pudjoprajitno, Dra. Mulyati Prijanto, Dr. Lina Herlina Soemara, Dra. Peggy Sunotoredjo, Dra. Sri. Kusmartini.
8. Klinis *Ketua:* Prof. DR. Karyadi; *Anggota:* Prof. DR. Suyono Hadi, Prof. Dr. Widjoseno Gardjito, Dr. Armen Muchtar, Dr. Hanafi B. Trisnohadi.
9. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding *Ketua:* Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota:* Prof. DR. Kosasih Satyadarma, Prof. DR. Soekeni Soedigdo, Prof. Drs. Sarjoko, Prof. DR. Raslim Rasjid, Dra. Sri Sugati Sjamsuhidajat, DR. Sriwoelan Soebito, DR. Makin Ibnu Hajar, DR. Daniel Santoso, Drs. Kawira, Drs. Swasono R. Tamat, MSc., PhD, DR. Emilia Devi Logawa, Drs. Syahril Tahir, Dra. Wayan Rediatning Suparna, MSc.

Selanjutnya dibentuk kembali Panitia Farmakope Indonesia berdasarkan SK Men.Kes RI No. 695/Men.Kes/SK/VIII/1992 untuk melanjutkan penyusunan Farmakope Indonesia Edisi IV yang susunannya sebagai berikut: *Ketua:* Drs. Slamet Soesilo; *Ketua Pelaksana:* Dra. Andjaningsih, MSc; *Wakil Ketua Pelaksana:* Drs. Richard Panjaitan, SKM; *Sekretaris:* 1. Drs. Tjartim Hasan, 2. Dra. Lucky S. Slamet, M.Sc.

Seksi-seksi:

1. Tatanama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan *Ketua:* Drs. Soemitro; *Anggota:* Drs. Ading Suryana, Drs. Richard Panjaitan, SKM, Dra. Sri Sugati Sjamshidajat, Drs. A. Hadyana Pudjaatmaka, Ph.D., Dra. Siti Nurhayati, Drs. Janahar Murad.
2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* DR. Sudana Atmawijaya; *Anggota:* Drs. P.S.M. Simatupang, DR. Elin Yulinah, Dra. Lamria Siregar, Drs. Wusmin Tambunan, DR. Iwan Soemara, DR. Virginia.
3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* Prof. DR. Charles J.P. Siregar, MSc; *Anggota:* Prof. DR. Goeswin Agoes, Prof. Drs. Moh. Anif, Drs. Munazir, Drs. Tjetje, DR. Uluhan Sitorus, DR. Uu Mar'u, Dra. Maria Setioseputro, Drs. Syarif Bastaman, Drs. Soekismo.
4. Farmakokinetik/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Fauzi Syuib; *Anggota:* Prof. DR. A. Aziz Hubeis, DR. Yeyet Cahyati S, Drs. Lukman Hakim, M.Sc, Ph.D., Dra. Sri Suryawati, MS, Drs. Ibrahim Koatma.
5. Farmakologi/Posologi/Toksikologi *Ketua:* Prof. DR. J.R. Wattimena, M.Sc; *Anggota:* Dra. Andjaningsih, MSc, Prof. Dr. Karyadi, Prof. DR. Suyono Hadi, Prof. Dr. Widjoseno Gardjito, Dr. Budiono Santoso, Ph.D, DR. Sarjono O Santoso, Dra. Maria Setioseputro, Dra. Sri Endreswari, Drh. Thamrin P, Dr. Armen Muchtar, Dr. Hanafi B. Trisnohadi, Dra. Azizi Nuraini.
6. Farmakognosi/Fitokimia *Ketua:* Prof. DR. Kosasih Padmawinata Prof. DR. S; *Anggota:*, Prof. DR. Iwang Soediro, Drs. Djoko Hargono, DR. Suwijiyono Pramono, Drs. Sudjaswadi Wiryowidagdo.
7. Imunologi/Serologi *Ketua:* DR. Kusdarminto; *Anggota:* Prof. DR. Karnen Baratawidjaja, Drs. Darodjatun, DR. Sutaryo, Dra. Sri Endeswari, Dra. Mulyati Prijanto, Dra. Peggy Sunotoredjo.
8. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding *Ketua:* Prof. DR. Kosasih Satyadarma; *Anggota:* Prof. DR. Soekeni Soedigdo, Prof. Drs. Sarjoko, Prof. DR. Raslim Rasjid, DR. Sriwoelan Soebito, DR. Makin Ibnu Hajar, DR. Kurnia Firman, M.Sc, DR. Daniel Santoso, Drs. Swasono R. Tamat, MSc., PhD, Drs. Kawira, DR. Emelia Devi Logawa, Drs. Syahrial Tahir, Dra. Wayan Rediatning Suparna, MSc.

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

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

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

Seksi-seksi:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I. Seksi-seksi:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DAFTAR SEDIAAN UMUM

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

DAFTAR MONOGRAFI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DAFTAR LAMPIRAN

Persyaratan Umum untuk Uji dan penetapan Kadar

- <11> Baku Pembanding Farmakope Indonesia

Peralatan untuk Uji dan Penetapan Kadar

- <21> Peralatan Volumetrik
<31> Termometer
<41> Timbangan & Anak Timbangan

Uji secara Mikrobiologi

- <51> Uji Batas Mikroba
<61> Uji Efektivitas Pengawet
<65> Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologi
<71> Uji Sterilitas

Uji dan Penetapan secara Biologi

- <81> Desain dan Analisa Penetapan Hayati
<91> Penetapan Aktivitas Vitamin B12
<101> Penetapan Golongan Darah ABO Donor
<111> Penetapan Golongan Rh Donor
<121> Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat
<131> Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi
<141> Penetapan Potensi Fraksi Faktor VIII
<151> Penetapan Potensi Fraksi Faktor IX
<161> Penetapan Potensi Insulin
<171> Penetapan Potensi Streptokinase
<181> Perangkat Infus dan Transfusi
<191> Uji Daya Hipotensif
<201> Endotoksin Bakteri

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

Uji dan Penetapan Kadar secara Kimia

UJI IDENTIFIKASI

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

UJI BATAS

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

UJI DAN PENETAPAN KADAR

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

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

Uji dan Penetapan Kadar secara Fisika

- <741> Analisis Termal
- <751> Bahan Partikulat dalam Injeksi
- <761> Beban Renggang Minimum
- <771> Bobot per Satuan Luas
- <780> Daya Kait Jarum Bedah
- <781> Daya Renggang Benang Bedah
- <791> Daya Rekat
- <801> Diameter Benang Bedah
- <811> Difraksi Sinar-X
- <821> Elastisitas
- <831> Elektroforesis
- Estimasi Distribusi Ukuran
- <835> Partikel dengan Pengayak Analitik
- <841> Identifikasi Serat
- <851> Indeks Pengembangan
- <861> Isi Minimum
- <871> Jumlah Benang Per Satuan Panjang
- <875> Karbon Organik Total
- <881> Kejernihan dan Warna Larutan
- <891> Kerapatan Serbuk Ruahan dan Serbuk Mampat
- <901> Kesempurnaan Melarut
- <911> Keseragaman Sediaan
- <921> Ketahanan terhadap Air
- <925> Konduktivitas Air
- <931> Kromatografi
- <941> Osmolalitas dan Osmolaritas

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

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

Informasi

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

MONOGRAFI BARU

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

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

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

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

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

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

LAMPIRAN BARU

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

DAFTAR SEDIAAN UMUM FI IV YANG DIHAPUS

- 1 Infus

DAFTAR MONOGRAFI FI IV YANG DIHAPUS

- 1 Lindan
- 2 Temulawak

DAFTAR LAMPIRAN FI IV YANG DIHAPUS

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

KETENTUAN UMUM

KETENTUAN DAN PERSYARATAN UMUM

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

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

JUDUL

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

STATUS RESMI DAN PENGAKUAN HUKUM

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

Monografi Resmi adalah monografi yang tercantum sebagai monografi dalam Farmakope.

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

Monografi resmi meliputi bahan resmi dan sediaan resmi.

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

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

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

KESESUAIAN DENGAN STANDAR

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

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

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

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

MONOGRAFI DAN LAMPIRAN

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

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

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

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

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

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

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

KOMPONEN MONOGRAFI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PENGUJIAN DAN PROSEDUR

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

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

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

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

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

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

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

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

dilakukan setelah pemijaran kembali pada waktu yang sesuai.

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

Penyiapan larutan

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabung dan Kolom kromatografi Yang dimaksud “diameter” adalah diameter dalam.

Pipa Yang dimaksud “diameter” adalah diameter luar.

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

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

HASIL UJI

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

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

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

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

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

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

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

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

ISTILAH DAN DEFINISI

Singkatan

BPFI : Baku Pembandingan Farmakope Indonesia

LK : Larutan Kolorimetri

LP : Larutan Pereaksi

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

P : Pereaksi

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

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

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

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

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

Logaritma Yang dimaksud adalah bilangan dasar 10.

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

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

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

Persen Digunakan tanpa kualifikasi berarti:

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

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

Persentase Kadar Persentase kadar dinyatakan sebagai berikut:

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

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

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

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

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

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

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

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

Air

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

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

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

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

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

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

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

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

^a Sebelumnya digunakan simbol mμ (milimikro)

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

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

WADAH DAN PENYIMPANAN

Penyimpanan pada kondisi yang tidak ditentukan

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

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

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

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

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

Kemasan tersegel Wadah suatu bahan steril yang dimaksudkan untuk pengobatan mata atau telinga, kecuali yang disiapkan segera sebelum diserahkan atas dasar resep, harus disegel sedemikian rupa hingga isinya tidak dapat digunakan tanpa merusak segel. Bahan yang dijual tanpa resep juga harus memenuhi persyaratan *Kemasan tersegel* dan penandaan sesuai dengan Peraturan perundang-undangan yang berlaku.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hangat Adalah kondisi suhu antara 30° dan 40°.

Panas Berlebih Adalah kondisi suhu di atas 40°.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SEDIAAN UMUM

AEROSOL

Aerosol

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EMULSI

Emulsion

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

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

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

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

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

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

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

EKSTRAK DAN EKSTRAK CAIR

Extract and Fluidextract

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

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

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

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

Ekstrak cair dapat dibuat dari ekstrak yang sesuai.

GEL

Gel

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

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

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

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

IMUNOSERUM

Immunosera

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IMPLAN Implant

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

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

INHALASI Inhalation

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

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

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

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

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

IRIGASI Irrigation

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

KAPSUL

Capsule

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kapsul lepas tunda

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

Kapsul lepas lambat

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

KRIM Cream

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

LARUTAN Solution

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Larutan Optalmik Seperti tertera pada *Ophthalmicae Praeparationes*.

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

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

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

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

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

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

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

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

senyawa aromatik, dengan atau tanpa menggunakan bahan pendispersi.

Air aromatik perlu disimpan terlindung cahaya dan panas berlebih.

PASTA

Paste

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

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

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

PLESTER

Plaster

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

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

SEDIAAN OBAT MATA Ophthalmic Preparation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tinggi, pencapaian dan pemeliharaan sterilitas selama proses pembuatan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SERBUK Powder

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

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

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

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

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

SUPOSITORIA

Suppositoria

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Suppositoria dengan Bahan Dasar Surfaktan Beberapa surfaktan nonionik dengan sifat kimia

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

Supositoria kempa atau Supositoria sisipan

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

SUSPENSI

Suspension

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

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

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

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

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

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

Suspensi optalmik Seperti tertera pada *Ophthalmicae Praeparationes*.

SALEP

Ointment

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLET

Tablet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Keragaman bobot dan keseragaman kandungan

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

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

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

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

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

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

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

WAKSIN Vaccine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

imunogeniknya. Umumnya tersedia dalam bentuk sediaan beku kering.

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

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

Vaksin campuran Vaksin campuran adalah campuran dua atau lebih vaksin.

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

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

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

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

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

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

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

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

MONOGRAFI

AGAR

Agar-Agar

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

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

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

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

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

Identifikasi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SERBUK AGAR

Pulvis Agar

Serbuk Agar adalah agar dalam bentuk serbuk.

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

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AIR MURNI

Purified Water

H₂O

BM 18,02

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

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

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

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; tidak berbau.

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

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

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

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

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

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

Logam berat <371> Pada 40 ml Air Murni atur pH antara 3,0 - 4,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N* (gunakan kertas indikator dengan rentang pH pendek), tambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP* yang dibuat segar dan diamkan selama 10 menit; jika diamati dengan arah tegak lurus dengan dasar putih, warna cairan tidak lebih tua dari warna campuran 50 ml air murni dengan *asam asetat 1 N* dalam jumlah yang sama.

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

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

Kemurnian bakteriologi Memenuhi syarat air minum.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AIR STERIL UNTUK INJEKSI Sterile Water for Injections

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

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; tidak berbau.

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

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

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

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

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

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

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

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

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

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

AKAR IPEKA

Ipecacuanhae Radix

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

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

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

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

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

Batang di atas tanah Tidak lebih dari 5%.

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

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

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

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

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

Penetapan kadar emetin dan sefaelin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AKAR PULE PANDAK *Rauwolfiae Radix*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Penetapan kadar

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

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

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

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

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

AKAR MANIS

Glycyrrhizae Radix

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

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

Baku pembanding *Asam Glisirizinat BPFI*.

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

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

Identifikasi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, terlindung cahaya.

EKSTRAK AKAR MANIS

Glycyrrhizae Succus

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

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

Identifikasi

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

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

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

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

Susut pengeringan <1121>

Bentuk batang Tidak lebih dari 20%.

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

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

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

Tiap mg residu
setara dengan 1,67 mg glisirizin

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AKSEROFTOL

Vitamin A

Retinol

Axeroftol

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

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

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

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

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

Identifikasi

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

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

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

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

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

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

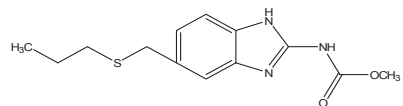
Perbandingan serapan Tidak kurang dari 0,85; tetapkan rasio serapan yang telah dikoreksi (A_{325}) terhadap serapan yang diamati (A_{325}) seperti tertera pada *Penetapan Kadar Akseroftol* <511>.

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

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

ALBENDAZOL

Albendazole



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

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

Pemerian Serbuk putih sampai kuning pucat.

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

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

Identifikasi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,53 mg C₁₂H₁₅N₃O₂S*

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

LARUTAN ALBUMIN

Albumin

Albumin Manusia

Human Albumin Solution

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

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

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

Larutan Albumin tersedia sebagai larutan pekat mengandung 15,0% - 25,0% protein total atau sebagai larutan isotonik mengandung 4,0% - 5,0% protein total.

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

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

Baku pembanding *Larutan Albumin Manusia untuk Elektroforesis BPFI*.

Identifikasi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

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

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

INJEKSI ALBUMIN TERIODINASI ¹²⁵I Iodinated ¹²⁵I Albumin Injection

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

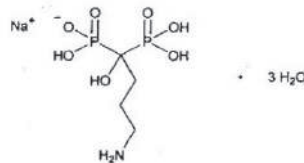
Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi) per ml Injeksi Albumin Teriodinasi ^{131}I Teragregasi, menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam radioaktivitas* <1171>.

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

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

ALENDRONAT NATRIUM

Alendronate Sodium



Natrium trihidrogen (4-amino-1-hidroksi butiliden)-difosfonat, trihidrat [121268-17-5]

$\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NNaO}_7\text{P}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

BM 325,12

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

Pemerian Serbuk putih mudah mengalir.

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

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

Identifikasi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ALFA TOKOFEROL

Vitamin E

Tocopherol

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

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

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

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

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

Identifikasi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

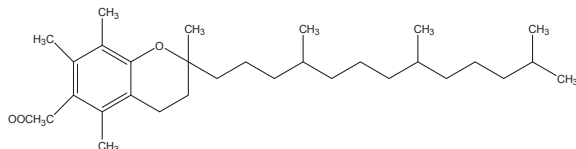
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Bentuk *d*- atau *dl*-alfa tokoferol dilindungi dengan gas inert.

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

ALFA TOKOFEROL ASETAT

Vitamin E Asetat

Tocopherol Acetate



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fase gerak Campuran *sikloheksan P-eter P* (80:20).

Larutan 1 0,5% b/v zat dalam *sikloheksan P*.

Larutan 2 Larutkan 10 mg zat dalam 2 ml *asam sulfat etanol 5 M*, panaskan di dalam tangas air selama 5 menit, dinginkan, tambahkan 2 ml air dan 2 ml *sikloheksan P*, kocok selama 1 menit, gunakan lapisan atas.

Larutan 3 0,5% b/v *Alfa Tokoferol Asetat BPFI* dalam *sikloheksan P*.

Larutan 4 Larutkan 10 mg *Alfa Tokoferol Asetat BPFI* dalam 2 ml *asam sulfat etanol 5 M*, panaskan di dalam tangas air selama 5 menit, dinginkan, tambahkan 2 ml air dan 2 ml *sikloheksan P*, kocok selama 1 menit, gunakan lapisan atas.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 μ l *Larutan 1*, *Larutan 2*, *Larutan 3* dan *Larutan 4* pada lempeng kromatografi silika gel *HF254* (dengan diameter 10 - 40 μ m berisi indikator fluoresensi 1,5% dengan intensitas maksimum pada 254 nm). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan campuran *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f dan ukuran bercak utama *Larutan 1* sama dengan *Larutan 3*. Terbentuk dua bercak dari masing-masing *Larutan 2* dan *Larutan 4*, bercak dengan harga R_f lebih tinggi adalah alfa tokoferol asetat, sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan 3*. Bercak dengan harga R_f lebih rendah adalah alfa tokoferol. Semprot lempeng dengan campuran 1 bagian volume *asam klorida P*, 4 bagian volume larutan *besi(III) klorida P* 0,25% dalam *etanol P* dan 4 bagian volume larutan *1,10-fenantrolin hidroklorida P* 1% dalam *etanol P*. Bercak dengan harga R_f rendah (alfa tokoferol) pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan 2* dan *Larutan 4* berwarna jingga.

Bilangan asam Tidak lebih dari 2,0; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491> menggunakan 2 g zat.

Serapan cahaya

Larutan A Larutkan 150 mg zat dalam sejumlah *etanol mutlak P* hingga 100 ml. Encerkan dengan pelarut yang sama 10 ml larutan hingga 100 ml

Larutan B 20 ml *Larutan A* encerkan dengan pelarut yang sama hingga 50 ml.

Ukur serapan *Larutan A* pada panjang gelombang serapan maksimum 284 nm dan serapan *Larutan B* pada panjang gelombang serapan minimum 254 nm. Serapan jenis pada 284 nm adalah 42,0 - 45,0 dan serapan jenis pada 254 nm adalah 7,0 - 9,0.

Tokoferol bebas Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam 100 ml *asam sulfat etanol 0,25 M*, tambahkan 20 ml air dan 0,1 ml larutan *difenilamina P 0,25%* dalam *asam sulfat P*. Titrasi dengan *serium(IV) amonium nitrat 0,01 M LV* hingga terjadi warna biru yang stabil selama tidak kurang dari 5 detik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *serium(IV) amonium nitrat 0,01 M*
setara dengan 2,154 mg tokoferol

Logam berat <371> Metode VI Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj) untuk menyiapkan larutan baku.

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

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

Larutan baku internal Timbang 1 g *dotriakontana P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam *heksan P* dan encerkan sampai tanda.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 10 ml *Larutan baku internal* dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan uji 2 Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam labu tentukur 50-ml dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Alfa Tokoferol Asetat BPFI*, larutkan dalam 10,0 ml *Larutan baku internal* dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca tersilanisasi (2 - 3 m x 2,2 - 4,0 mm) berisi partikel penyangga diatome (125 - 150 mesh atau 150 - 180 mesh) tersilanisasi dengan dimetil diklorosilan (yang sesuai adalah Chromosob W/AW/DMCS 80 -100 mesh dan disalut dengan 1% - 5% gom metil silikon). Tutup masing-masing ujung kolom dengan wol kaca tersilanisasi. Pertahankan suhu kolom antara 245° - 280°, suhu injektor dan detektor berturut-turut antara 270° dan 320°. Gunakan gas *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 - 90 ml per menit hingga persyaratan resolusi terpenuhi. Gunakan integrator elektronik atau alat yang sesuai untuk mengukur luas puncak. Faktor resolusi antara puncak baku internal dan alfa tokoferol asetat yang diperoleh dari *Larutan baku* harus lebih besar dari 1,4. Suntikkan berulang 1 µl *Larutan baku* sampai faktor respons yang diamati stabil dan tidak lebih dari 2%. Suntikkan 1 µl *Larutan Uji 2* dan amati kromatogram menggunakan atenuasi hingga tinggi puncak alfa tokoferol asetat lebih besar dari 50% skala penuh pada kertas kromatogram. Selama perekaman, ubah atenuasi hingga setiap puncak yang mempunyai waktu retensi sama dengan baku internal terekam dengan sensitivitas

paling sedikit delapan kali lebih besar dari yang digunakan untuk merekam puncak alfa tokoferol asetat. Bila tinggi puncak paling kecil 2% dari skala penuh pada kertas perekam, gunakan perhitungan terakhir untuk mengoreksi luas puncak (a), dengan rumus:

$$a = D - \left(\frac{i a_1}{f a_2} \right)$$

D adalah luas puncak baku internal dalam *Larutan uji 1*; *i* adalah luas puncak yang dapat mempengaruhi pemisahan; *a₁* adalah luas puncak alfa tokoferol asetat dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji 1*; *a₂* adalah luas puncak alfa tokoferol asetat dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji 2*; *f* adalah faktor yang disebabkan oleh perubahan atenuasi. Setelah mendapatkan faktor resolusi dan kolom, hitung faktor respons dengan cara sebagai berikut: Suntikkan 1 µl *Larutan baku* menggunakan atenuasi dengan tinggi puncak alfa tokoferol asetat lebih besar dari 50% skala penuh pada kertas perekam. Ukur luas puncak alfa tokoferol asetat dan *Larutan baku internal*, hitung respons, *R*, sebagai perbandingan luas puncak baku internal dan luas puncak alfa tokoferol asetat dengan cara sebagai berikut: Suntikkan 1 µl *Larutan uji 1* menggunakan atenuasi sama dan ukur luas puncak baku internal dan alfa tokoferol asetat. Hitung persentasi, *C₃₁H₅₂O₃*, dengan rumus:

$$\frac{a_1 R \times 10^4}{aw}$$

w adalah bobot zat uji dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

ALOE

Aloe

Aloe adalah getah yang dikeringkan dari daun Aloe *barbadensis* Miller (*Aloe vera* Linné) (familia *Liliaceae*), yang dikenal sebagai *Aloe Curacao* atau dari daun Aloe *ferox* Miller dan hibridanya dengan Aloe *africana* Miller dan Aloe *spicata* Baker yang dalam perdagangan dikenal dengan nama Aloe Cape. Kadar ekstrak yang larut dalam air tidak kurang dari 50,0%.

Pemerian Bau khas; sedikit asam dan tidak enak.

Aloe Curacao berupa massa buram berwarna hitam kecokelatan, permukaan patahan tidak rata, seperti lilin dan agak menyerupai resin.

Aloe Cape berupa massa tidak beraturan berwarna gelap sampai cokelat tua dengan permukaan sering tertutup serbuk berwarna kekuningan. Permukaan patahan halus dan mengkilat.

Serbuk Aloe berwarna kuning cokelat kekuningan sampai cokelat-hijau kekuningan. Bila dilihat di bawah

mikroskop dalam minyak lemak yang tidak berwarna, tampak seperti fragmen bersudut-sudut atau tidak beraturan, kuning kehijauan hingga cokelat kemerahan. Warna sediaan tergantung dari ketebalan fragmen.

Identifikasi

A. Larutkan serbuk dalam *asam nitrat P*: larutan berwarna cokelat kemerahan sampai cokelat atau hijau.

B. Campur 1 g serbuk halus dengan 25 ml air dingin. Kocok sesekali selama 2 jam, saring. Cuci saringan dan residu dengan air dingin secukupnya sampai diperoleh filtrat 100-ml. Dilihat dalam labu tentukur 100-ml *Aloe Curacao* berwarna jingga tua dan *Aloe Cape* berwarna kuning kehijauan. Filtrat berwarna lebih tua apabila didiamkan.

C. Tambahkan 2 ml *asam nitrat P* pada 5 ml filtrat dari *Identifikasi B* kocok *Aloe Curacao* berwarna jingga kemerahan dan *Aloe Cape* berwarna cokelat kemerahan dan segera berubah menjadi hijau.

D. Campur 10 ml filtrat pada *Identifikasi B* dengan 2 ml *amonium hidroksida P*: *Aloe Curacao* berwarna cokelat kekuningan dan *Aloe Cape* berwarna cokelat tua.

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 12,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam menggunakan serbuk yang dapat melalui pengayak *nomor 40* dan campur sebelum ditimbang.

Kadar abu Tidak lebih dari 4,0%.

Senyawa tidak larut dalam etanol Tidak lebih dari 10,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 1 g serbuk, tambahkan 50 ml *etanol P*. Panaskan campuran sampai mendidih selama 15 menit, ganti cairan yang hilang. Kocok sesekali selama 1 jam, saring melalui kertas saring kering kecil atau penyaring kaca masir, masing-masing yang telah ditimbang. Cuci sisa pada penyaring dengan *etanol P* hingga hasil cucian tidak berwarna. Keringkan residu pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Penetapan kadar Maserasi lebih kurang 2 g zat yang ditimbang saksama dengan 70 ml air dalam labu yang sesuai. Kocok setiap 30 menit selama 8 jam dan biarkan selama 16 jam tanpa pengocokan. Saring, cuci labu dan residu dengan sedikit air. Masukkan air cucian ke dalam labu tentukur 100-ml melalui penyaring hingga tanda. Uapkan 50,0 ml filtrat pada cawan yang telah ditara di atas tangas uap sampai kering. Keringkan pada suhu 110° hingga bobot tetap. Kadar ekstrak yang larut dalam air tidak boleh kurang dari 50,0% dihitung terhadap bahan yang digunakan.

ALOKSIPRIN

Aloxiprine

Aloksiprin [9014-67-9]

Aloksiprin adalah senyawa polimer hasil kondensasi aluminium oksida dan asam o-asetilsalisilat, mengandung tidak kurang dari 7,5% dan tidak lebih dari 8,5% aluminium (Al) dan tidak kurang dari 79,0% dan tidak lebih dari 87,4% salisilat total, dihitung sebagai asam o-asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, keduanya dihitung.

Pemerian Serbuk halus; putih atau agak merah muda; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter; sukar larut dalam kloroform.

Identifikasi

A. Didihkan 1 g zat dengan 20 ml *asam klorida 2 M*, dinginkan, saring dan simpan residu. Filtrat menunjukkan reaksi *Aluminium* cara *C* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Larutkan residu yang diperoleh pada *Identifikasi A* dalam 10 ml *natrium hidroksida 0,1 M* dan netralkan dengan *asam asetat 1 M*. Larutan 1 ml menunjukkan reaksi *Salisilat* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Salisilat terikat Tidak lebih dari 9,5% dihitung sebagai asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dibandingkan terhadap asam o-asetilsalisilat yang ditetapkan dengan cara sebagai berikut: pada 100 mg zat, tambahkan 40 ml larutan *natrium florida P* 0,5% dalam *asam klorida 0,1 M*, kocok selama 5 menit. Diamkan 10 menit sambil sering dikocok. Ekstrak enam kali tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, saring kumpulan ekstrak kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P*, cuci dengan 30 ml *kloroform P* dan encerkan kumpulan ekstrak dan cucian dengan *kloroform P* hingga 200,0 ml. Encerkan 20,0 ml larutan ini dengan *kloroform P* hingga 50,0 ml, ukur serapan pada panjang gelombang maksimum 308 nm. Hitung jumlah, $C_7H_6O_3$, bila serapan jenis pada panjang gelombang 308 nm adalah 293.

Asam asetilsalisilat bebas Tidak lebih dari 0,5% dihitung terhadap salisilat total; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada sejumlah zat yang setara dengan 1,0 g salisilat total, tambahkan 50 ml *eter P* kering, kocok selama 30 menit. Saring dengan cepat melalui kertas saring lipat, cuci kertas saring beberapa kali dengan *eter P* kering, encerkan kumpulan filtrat dan cucian dengan *eter P* kering sampai 100,0 ml. Serapan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 278 nm tidak lebih dari 0,36.

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

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

Logam berat <371> Metode IV Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 2,0 g zat pada suhu rendah sampai pengarangan sempurna, dinginkan, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 0,25 ml *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga terbentuk asap putih dan pijarkan pada suhu 500° - 600°. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam klorida P*. Uapkan hingga kering di atas tangas air dan lanjutkan seperti tertera pada *Metode IV*, mulai dari "Larutkan sisa". Gunakan 2 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj) sebagai baku.

Penetapan kadar

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

Salisilat total Pada 250 mg zat, tambahkan 50 ml larutan *natrium hidroksida 1 N*, dididihkan perlahan-lahan sampai larut. Dinginkan, tambahkan 50 ml air, atur pH 2,40 - 2,50 dengan *asam klorida 1 M*, encerkan dengan air sampai 500,0 ml. Pada 5,0 ml tambahkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*, diamkan 30 menit, encerkan dengan air sampai 50,0 ml. Ukur serapan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 530 nm, terhadap blanko 4,0 ml *besi(III) klorida LP* yang diencerkan dengan air sampai 50,0 ml. Hitung salisilat total sebagai $C_9H_8O_4$, dari serapan yang diperoleh dengan penetapan ulang menggunakan 4,0 ml larutan asam salisilat 0,05% pengganti larutan uji, mulai dari "tambahkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*".

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ALOKSIPRIN

Aloxiptine Tablet

Tablet Aloksiprin mengandung Aloksiprin. Memenuhi syarat *Tablet* dan syarat berikut ini.

Salisilat total Tablet Aloksiprin mengandung 92,5% - 107,5% dihitung sebagai asam o-asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Pada 500 mg serbuk tablet, tambahkan 5 ml *asam klorida P*, dididihkan, dinginkan, saring. Cuci residu dengan 20 ml air, kumpulkan filtrat dan hasil cucian. Larutan yang diperoleh memberikan reaksi *Aluminium* cara *C* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Netralkan larutan dengan *natrium hidroksida 1 N*, larutan memberikan reaksi *Salisilat* Cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

600 mg *Salisilat total*, tambahkan 50 ml *eter P* kering, kocok selama 30 menit. Saring dengan cepat melalui kertas saring lipat, cuci kertas saring beberapa kali dengan *eter P* kering. Tambahkan pada kumpulan filtrat dan cucian, 10 ml *natrium hidroksida 1 N*, goyangkan dan campur, uapkan eter di atas tangas air. Dinginkan, atur pH antara 2,40 dan 2,50 dengan *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air sampai 100 ml. Pada 20,0 ml larutan tambahkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *dapar asetat pH 2,45 LP* hingga 50,0 ml. Biarkan selama 30 menit, saring bila perlu melalui kertas saring lipat rangkap dan ukur serapan pada maksimum lebih kurang 530 nm. Serapan yang diperoleh tidak boleh lebih besar dari serapan larutan yang dibuat sebagai berikut: Encerkan 5,0 ml *asam salisilat P 0,036%* dengan air hingga 20,0 ml dan tetapkan dengan cara seperti di atas mulai dari "Tambahkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*", sebagai blanko gunakan 4 ml *besi(III) klorida LP* yang diencerkan dengan *dapar asetat pH 2,45 LP* hingga 50,0 ml.

Salisilat terikat Tidak lebih dari 15,0%, dihitung sebagai asam salisilat, $C_7H_6O_3$, terhadap *Salisilat total*. Lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Pada sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 150 mg *Salisilat total*, tambahkan 40 ml *natrium fluorida P 0,5%* dalam *asam klorida 0,1 N*, kocok selama 5 menit. Diamkan selama 10 menit, sambil sering dikocok. Ekstraksi enam kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, saring kumpulan kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P*, cuci dengan 30 ml *kloroform P*, encerkan dengan *kloroform P* hingga 200,0 ml. Encerkan 20,0 ml larutan dengan *kloroform P* hingga 100,0 ml, ukur serapan pada maksimum lebih kurang 308 nm. Hitung jumlah $C_7H_6O_3$; serapan jenis pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 308 nm adalah 293.

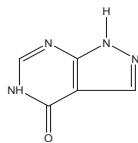
Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 5 menit.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 300 mg *Salisilat total*, tambahkan 50 ml *natrium hidroksida 1 N*, dididihkan hati-hati selama 15 menit, sambil sesekali digoyang. Dinginkan, atur pH antara 2,40 dan 2,50 dengan *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air hingga 500,0 ml. Saring sebagian suspensi: Pada 5,0 ml filtrat tambahkan 35 ml *dapar asetat pH 2,45 LP* dan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan air hingga 50,0 ml. Diamkan selama 30 menit dan ukur serapan pada maksimum lebih kurang 530 nm. Sebagai blanko gunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Encerkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP* dengan *dapar asetat pH 2,45 LP* hingga 50,0 ml. Hitung kadar *Salisilat total* sebagai asam o-asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dari serapan yang diperoleh dengan mengulangi penetapan menggunakan 4,0 ml larutan *asam salisilat P 0,05%* pengganti larutan uji, yang ditetapkan dengan cara sama dimulai dari "tambahkan 35 ml *dapar asetat pH 2,45 LP*"

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

ALOPURINOL

Allopurinole



1H-Pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol [315-30-0]

C₅H₄N₄O

136,11

Alopurinol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₅H₄N₄O, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk halus; putih hingga hampir putih; berbau lemah.

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

Baku pembanding *Alopurinol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan; *3-amino-4-karboksamidopirazol Hemisulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

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

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

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

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

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

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

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

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>

Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 30 ml *dimetilformamida P*. Hangatkan bila perlu. Titrasi dengan *tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N LV*, amati titik akhir secara potensiometri menggunakan sistem elektrode kaca-kalomel, jaga agar tidak terjadi penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N setara dengan 13,61 mg C₅H₄N₄O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ALOPURINOL

Allopurinole Tablet

Tablet Alopurinol mengandung Alopurinol, C₅H₄N₄O, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Alopurinol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg alopurinol, gerus dengan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, saring. Asamkan filtrat dengan *asam asetat 1 N*, diamkan 10 - 15 menit agar terjadi pengendapan yang cukup, kumpulkan endapan yang terbentuk. Cuci endapan dengan 3 ml *etanol mutlak P* sedikit demi sedikit dan akhirnya cuci dengan 4 ml *eter P*. Biarkan kering di udara selama 15 menit, keringkan pada suhu 105° selama 3 jam: endapan yang diperoleh memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Alopurinol*.

Disolusi <1231>

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

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur : Lakukan penetapan jumlah, C₅H₄N₄O, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *asam klorida 0,1 N* dan serapan larutan baku *Alopurinol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₅H₄N₄O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat larutan amonium fosfat monobasa 0,05 M, saring dan awaudarakan. [Catatan Tidak boleh ada sisa fase gerak dalam kolom. Sesudah digunakan cuci kolom dengan aliran air selama 20 menit, kemudian dilanjutkan dengan metanol P selama 20 menit.]

Larutan baku internal Larutkan lebih kurang 50 mg hipoksantin P dalam 10 ml natrium hidroksida 0,1 N, kocok selama 10 menit, hingga larut. Encerkan dengan air hingga 50 ml. Buat larutan pada saat akan digunakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg Alopurinol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml natrium hidroksida 0,1 N, kocok selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 4,0 ml larutan ini dan 2,0 ml Larutan baku internal ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Buat larutan pada saat akan digunakan.

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom ukuran 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi LI. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur. Resolusi, R, antara puncak zat uji dan baku internal tidak kurang dari 5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif dari hipoksantin 0,6 dan alopurinol 1,0. Hitung jumlah dalam mg alopurinol, C₅H₄N₄O, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

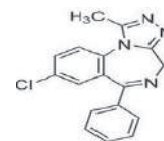
$$2,5 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Alopurinol BPFI dalam µg per ml Larutan Baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alopurinol dan baku internal dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ALPRAZOLAM

Alprazolam



8-Kloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-α]
[1,4]benzodiazepina [2898-97-7]

C₁₇H₁₃ClN₄

BM 308,77

Alprazolam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₇H₁₃ClN₄.

[Perhatian hindari terhirupnya partikel Alprazolam dan pernapasan pada kulit].

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih, melebur pada suhu lebih kurang 225°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etil asetat; agak sukar larut dalam aseton; larut dalam etanol; mudah larut dalam kloroform.

Baku pembanding Alprazolam BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Alprazolam BPFI, kecuali pada daerah 880 - 890 cm⁻¹ maksimum akan berbeda dengan perbandingan dari polimorf alprazolam.

B. Larutkan sejumlah zat dalam etanol P hingga kadar 4 µg per ml: spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan Alprazolam BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum dan minimum lebih kurang 220 nm tidak boleh berbeda lebih dari 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 16 jam dan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg.

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

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

Kemurnian kromatografi

Metoda A Jumlah cemaran tidak lebih dari 1,0%.

Larutan uji Buat larutan zat dalam kloroform P mengandung lebih kurang 2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 120 cm x 3 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam G6 pada partikel penyangga

SIAB. Pertahankan suhu injektor dan suhu kolom pada lebih kurang 240°, detektor pada lebih kurang 20° - 50° di atas suhu kolom. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa.

Prosedur [Catatan Biarkan eluasi berlangsung lebih kurang tiga kali waktu retensi dari komponen utama sebelum penyuntikan berikutnya.] Suntikkan lebih kurang 4 µl *Larutan uji*, rekam kromatogram. Hitung jumlah cemaran dalam persen dengan rumus:

$$100 \frac{(r_A + r_B + \dots r_1)}{(r_A + r_B + \dots r_1 + r)}$$

$r_A, r_B, \dots r_1$ masing-masing adalah respons puncak selain alprazolam pada *Larutan uji*; r adalah respons puncak alprazolam pada *Larutan uji*.

Metode B

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

Fase gerak campuran kloroform *P*-aseton *P*-etil asetat *P*-metanol *P* (50:50:50:5)

Larutan baku Buat larutan baku *Alprazolam BPFI* dalam *Kloroform P* hingga larutan mengandung 4,0 mg per ml. Pipet masing-masing 1,3 dan 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan masing-masing dengan *kloroform P* sampai tanda. Kadar *Larutan baku* berturut-turut adalah 0,1%; 0,3% dan 0,5%.

Larutan uji Buat larutan dalam *kloroform P* mengandung 40 mg zat per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng silika gel dengan ketebalan 0,50 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Ulangi eluasi untuk kedua kali. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: masing-masing bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak boleh mempunyai ukuran dan intensitas lebih besar dari bercak yang dihasilkan oleh *Larutan baku* 0,3% dan jumlah bercak yang terdeteksi ini tidak lebih besar dari 1%.

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

Larutan baku internal Buat larutan triazolam dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 2,5 mg *Alprazolam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur.

Larutan uji Buat seperti pada *Larutan baku*.

Fase gerak Buat campuran pelarut *asetonitril P*-*kloroform P*-*n-butanol P*-*air-asam asetat glasial P* (850:80:50:20:0,5), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak baku internal dan zat uji tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif baku internal lebih kurang 0,6 dan alprazolam 1,0. Hitung jumlah dalam mg alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, dalam serbuk yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ALPRAZOLAM

Alprazolam Tablet

Tablet *Alprazolam* mengandung *Alprazolam*, $C_{17}H_{13}ClN_4$, tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Alprazolam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Larutkan sejumlah serbuk halus tablet, setara dengan lebih kurang 15 mg alprazolam dalam 10 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 100). Tambahkan 15 ml *kloroform P* kocok kuat selama 30 menit, sentrifus, buang lapisan air, pindahkan lapisan *kloroform* dalam wadah yang bersih. Tambahkan lebih kurang 200 mg *kaliun bromida P*. Uapkan *kloroform* dari campuran ini hingga kering, keringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 24 jam. Gerus hingga menjadi serbuk halus: taburkan 20 mg serbuk ini diantara lapisan 100 mg *kaliun bromida* kering dan cetak: spektrum serapan inframerah yang diperoleh dengan cara tersebut menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Alprazolam BPFI* yang diperlakukan sama dengan bilangan gelombang pada 1609, 1578, 1566, 1539, 1530, 1487, 1445, 1428, 1379, 1337 dan 1320 pada daerah bilangan gelombang 1650 - 1300 cm^{-1} ; pada 970, 932, 891, 826, 797, 779, 746, 696, 669, 658 dan 640 pada daerah bilangan gelombang 975 - 600 cm^{-1} .

Disolusi <1231>

Larutan dapar persediaan Larutkan 160 g kalium fosfat monobasa P dan 40 g kalium fosfat dibasa P dalam air, encerkan dengan air hingga 2,0 liter. Tambahkan bila diperlukan asam fosfat P atau larutan kalium hidroksida P (45 dalam 100) untuk mengatur larutan hingga apabila 1 bagian *Larutan dapar persediaan* diencerkan dalam 10 bagian air akan diperoleh larutan dapar dengan pH 6,0±0,1.

Larutan dapar Encerkan 1 bagian *Larutan dapar persediaan* dalam 10 bagian air; larutan dapar mempunyai pH 6,0±0,1.

Media disolusi : 500 ml *Larutan dapar*.

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu : 30 menit

Prosedur :

Larutan baku persediaan Larutkan Alprazolam BPFI dalam metanol P hingga kadar 0,05 mg per ml.

Larutan baku Masukkan 50 ml *Larutan dapar persediaan* dan 250 ml air ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku persediaan* untuk setiap 0,25 mg alprazolam yang terkandung dalam tablet yang diuji. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campur *Larutan dapar-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (60:35:5), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: jumlah lempeng teoritis tidak kurang dari 500. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang telah disaring ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah alprazolam, C₁₇H₁₃ClN₄, yang terlarut berdasarkan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), C₁₇H₁₃ClN₄, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan

Fase gerak Buat larutan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Alprazolam*.

Larutan baku internal Buat larutan triazolam dalam asetonitril P hingga kadar 0,032 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu, tambahkan lebih kurang 0,4 ml air langsung pada tablet, biarkan selama 2 menit, goyangkan labu hingga tablet terdispersi. Untuk setiap kandungan 0,25 mg alprazolam dalam tablet, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*. Kocok dan sentrifus bila perlu.

Larutan baku Buat larutan *Alprazolam BPFI* dalam *Larutan baku internal* hingga kadar 0,025 mg per ml.

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Alprazolam*. Hitung jumlah dalam mg alprazolam, C₁₇H₁₃ClN₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$CV \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml *Larutan baku internal* yang ditambahkan; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Fase gerak, *Larutan baku internal* dan *Larutan baku* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Alprazolam*.

Larutan uji Masukkan 6 tablet ke dalam labu, untuk tablet yang mengandung Alprazolam 1 mg atau kurang, tambahkan 2 ml air. Untuk tablet yang mengandung lebih dari 1 mg alprazolam tambahkan 8 ml air. Goyangkan labu hingga tablet terdispersi. Tambahkan sejumlah volume *Larutan baku internal* yang diukur saksama, hingga perbandingan volume *Larutan baku internal* dalam ml terhadap bobot alprazolam dalam mg adalah antara 3 - 4,5. Kocok selama 10 menit, sentrifus bila perlu. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan ini dengan *asetonitril P* hingga 10 kali volumenya, campur.

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Alprazolam*, hitung jumlah mg alprazolam, C₁₇H₁₃ClN₄, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

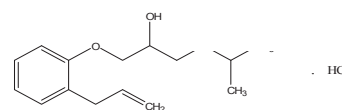
$$100 CV \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml *Larutan baku internal* yang ditambahkan; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

ALPRENOLOL HIDROKLORIDA

Alprenolol Hydrochloride



1-[(1-Metil)etlamino]-3[2-(-(propenil)fenoksi)]-2-propanol hidroklorida [13707-88-5]
C₁₅H₂₃NO₂.HCl

BM 285,80

Alprenolol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{23}NO_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur tidak berwarna atau putih; tidak berbau atau berbau lemah; rasa pahit, kemudian menghilangkan rasa.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Alprenolol Hidroklorida BPFI*; *1-(2-Alilfenoksi)-propana-2,3-diol BPFI*.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *etanol P* (1 dalam 10.000) setebal 2 cm pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 271 dan 277 nm; serapan pada 271 nm lebih kurang 1,3 dan pada 277 nm lebih kurang 1,2.

C. Larutan lebih kurang 300 mg dalam 10 ml air, basakan dengan larutan *natrium hidroksida P* 5%. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 ml *eter P*. Cuci kumpulan ekstrak dengan air secukupnya hingga cairan cucian bebas alkali. Keringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P*, saring, uapkan hingga kering. Jarak lebur residu lebih kurang 58°.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Jarak lebur <1021> Antara 108° dan 111°

Serapan ultraviolet Tidak lebih dari 0,2 lakukan penetapan menggunakan larutan 0,5% dalam *etanol P* pada 297 nm.

Senyawa sejenis

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *1-(2-Alilfenoksi)-propana-2,3-diol BPFI*, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar 0,25 mg per ml.

Fase gerak metanol P-benzen P-asam asetat glasial P (20:70:10)

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan

dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan menguap, semprot dengan *anisaldehid LP*. Panaskan lempeng pada suhu 120° selama 15 menit: bercak *Larutan baku* lebih intensif dari bercak *Larutan uji*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%, lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 24 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titration Bebas Air* <681> *Metode I* menggunakan 500 mg yang ditimbang saksama dan indikator *1-naftolbenzeina LP*.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 28,58 mg $C_{15}H_{23}NO_2.HCl$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET ALPRENOLOL HIDROKLORIDA Alprenolol Hydrochloride Tablet

Tablet Alprenolol Hidroklorida mengandung Alprenolol Hidroklorida, $C_{15}H_{23}NO_2.HCl$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Alprenolol Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg alprenolol hidroklorida, tambahkan 25 ml air dan 2 ml *amoniasia LP*. Ekstraksi dengan 20 ml *kloroform P* saring ekstrak kloroform, uapkan 1 ml hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dan mempunyai intensitas relatif yang sama seperti pada *Alprenolol Hidroklorida BPFI*.

B. Lapisan air yang diperoleh pada *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang dibuat untuk *Penetapan kadar* pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan maksimum pada lebih kurang 271 dan 277 nm.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg alprenolol hidroklorida, kocok dengan 50 ml *etanol P* selama 10 menit, tambahkan *etanol P* secukupnya hingga 100,0 ml, saring. Encerkan 10,0 ml filtrat dengan *etanol P* secukupnya hingga 50,0 ml. Ukur serapan larutan pada maksimum lebih

kurang 271 nm. Hitung kadar $C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$: serapan jenis pada maksimum 271 nm adalah 65.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

SUSPENSİ ORAL ALUMINA DAN MAGNESIA

Alumina and Magnesia Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesia mengandung Aluminium Hidroksida, $Al(OH)_3$ dan Magnesium Hidroksida, $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada larutan yang mengandung 5 g zat uji dalam 10 ml *asam klorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP*. Panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua. Lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

B. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas. Larutkan endapan dalam *asam klorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0,55(0,0385 A) + 0,8(0,0343 M)$$

0,0385 dan 0,0343 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis $Al(OH)_3$ dan $Mg(OH)_2$ dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah $Al(OH)_3$ dan $Mg(OH)_2$ dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,3 dan 8,5.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,14%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g zat dalam sedikit mungkin volume *asam nitrat P* yang dibutuhkan, tambahkan 1 ml asam berlebih, kemudian tambahkan air hingga 100 ml dan saring: 10 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 1,0 ml *asam klorida 0,02 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 5 ml *asam*

klorida 3 N dengan pemanasan perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 ml, saring: 20 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Arsen* dan *Logam berat* seperti tertera pada *Gel Aluminium Hidroksida*.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 1200 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan dan saring, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20,0 ml air, sambil terus diaduk, tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*. Panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Larutan hitam eriokrom Larutkan 200 mg *hitam eriokrom TP* pada campuran 15 ml *trietanolamina P* dan 5 ml *etanol mutlak P*, campur.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 200 ml air dan 20 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes *Larutan hitam eriokrom T*, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3° - 4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

Penandaan Diberi etiket untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah gel

aluminium hidroksida kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$.

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIA

Alumina and Magnesia Tablet

Tablet Alumina dan Magnesia mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan Magnesium Hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada 700 mg tablet yang diserbuk haluskan tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N* dan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam *asam klorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan *cairan lambung buatan LP*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk Alumina dan Magnesia.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung berdasarkan rumus:

$$0,55 (0,0385 \text{ } A) + 0,8 (0,0343 \text{ } M)$$

0,0385 dan 0,0343 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dalam zat uji dalam mg yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet setara dengan lebih kurang 1200 mg. Timbang saksama sejumlah serbuk aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml, tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 30 ml *asam klorida 3 N*. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*. Dimulai dari “Jika perlu panaskan secara perlahan”.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 3,900 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, yang dapat dicantumkan untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$.

SUSPENSİ ORAL ALUMINA DAN MAGNESIA KARBONAT

Alumina and Magnesia Carbonate Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesia Karbonat mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan Magnesium Karbonat, MgCO_3 , masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 1 g ke dalam labu yang dilengkapi dengan sumbat dan pipa kaca, ujungnya dicelupkan ke dalam tabung reaksi yang berisi *kalsida hidroksida LP*. Tambahkan 5 ml *asam klorida 3 N* ke dalam labu dan tutup segera: akan terbentuk gas dalam labu dan akan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Pada larutan 5 g dalam 10 ml *asam klorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam *asam klorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*, *Salmonella species*, *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0,55(0,0385 A) + 0,8(0,024 M)$$

0,0385 dan 0,024 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan MgCO_3 dalam mEq; A dan M berturut-turut adalah jumlah $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan MgCO_3 dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,5 dan 9,5.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Larutan kalium klorida Buat larutan yang mengandung 4,5 g kalium klorida per 100 ml.

Larutan persediaan aluminium Timbang saksama 1 g logam aluminium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml *asam klorida 6 N*, kocok hingga aluminium dan asam bereaksi, biarkan reaksi hingga aluminium larut sempurna, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah dan masing-masing berisi 10 ml *Larutan kalium klorida*, tambahkan berturut-turut 9,0, 10,0 dan 11,0 ml *Larutan persediaan aluminium*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung aluminium 90, 100 dan 110 µg per ml.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 75 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 25 ml *asam klorida 6 N*, panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, masukkan dengan bantuan air ke dalam labu tentukur 250-ml yang berisi 25 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi aluminium 309,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" aluminium dan nyala asetilen-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{78,00}{26,98} \right) (0,25) \left(\frac{A_U}{R_S} \right)$$

78,00 adalah bobot molekul aluminium hidroksida dan 26,98 adalah bobot atom aluminium; A_U adalah serapan *Larutan uji*; R_S adalah rata-rata tiga perbandingan serapan *Larutan baku* terhadap masing-masing kadarnya, dalam µg aluminium per ml.

Penetapan kadar magnesium karbonat

Larutan lantanum klorida Buat larutan lantanum klorida dalam air yang mengandung 5 mg per ml.

Larutan persediaan magnesium Timbang saksama 1 g logam magnesium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 50 ml air, tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml terpisah yang masing-masing berisi 10 ml *Larutan lantanum klorida*, tambahkan berturut-turut 1,70 dan 1,80 ml *Larutan persediaan magnesium*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,70 dan 1,80 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar aluminium hidroksida*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 µg magnesium karbonat per ml.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" aluminium dan nyala asetilen-udara, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg magnesium karbonat, MgCO_3 , dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{84,31}{24,31} \right) \left(\frac{V}{1000} \right) \left(\frac{A_U}{R_S} \right)$$

84,31 adalah bobot molekul magnesium karbonat; 24,31 adalah bobot atom magnesium dan V adalah volume pengenceran *Larutan uji*; A_U adalah serapan *Larutan uji*; R_S adalah rata-rata perbandingan serapan *Larutan baku* terhadap masing-masing kadarnya dalam µg magnesium per ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIUM KARBONAT

Alumina and Magnesium Carbonate Tablet

Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat mengandung Aluminium Hidroksida $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan magnesium karbonat MgCO_3 masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 1 g serbuk tablet ke dalam labu yang dilengkapi dengan sumbat dan pipa kaca,

ujung pipa dicelupkan ke dalam tabung reaksi yang berisi *kalsium hidroksida LP*. Tambahkan 3 ml *asam klorida 3 N* ke dalam labu dan tutup segera: akan terbentuk gas dalam labu dan akan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Pada 7 g serbuk tablet, tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N* dan 25 ml air dan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam *asam klorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan *cairan lambung buatan LP*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk aluminium hidroksida dan magnesium karbonat.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Larutan kalium klorida Buat larutan yang mengandung 4,5 g kalium klorida per 100 ml.

Larutan persediaan aluminium Timbang saksama lebih kurang 1000 mg logam aluminium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml *asam klorida 6 N*, kocok hingga aluminium dan asam bereaksi, biarkan reaksi hingga aluminium larut sempurna, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah dan masing-masing berisi 10 ml *Larutan kalium klorida* tambahkan berturut-turut 9,0; 10,0 dan 11,0 ml *Larutan persediaan aluminium*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung aluminium lebih kurang 90,0; 100,0 dan 110,0 µg per ml.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 75 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 25 ml *asam klorida 6 N*, panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, masukkan dengan bantuan air ke dalam labu tentukur 250-ml yang berisi 25 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya <1191>*. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi aluminium 309,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan

lampu "*hollow cathode*" aluminium dan nyala asetilen-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dalam suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{78,00}{26,98}\right)(0,25)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

78,00 adalah bobot molekul aluminium hidroksida dan 26,98 adalah bobot atom aluminium; A_U adalah serapan *Larutan uji*; R_S adalah rata-rata tiga perbandingan serapan *Larutan baku* terhadap masing-masing kadarnya, dalam µg aluminium per ml.

Penetapan kadar magnesium karbonat

Larutan lantanum klorida Buat larutan *lantanum klorida* dalam air yang mengandung 5 mg per ml.

Larutan persediaan magnesium Timbang saksama lebih kurang 1000 mg logam magnesium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 50 ml air, tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml terpisah yang masing-masing berisi 10 ml *Larutan lantanum klorida*, tambahkan berturut-turut 1,70 dan 1,80 ml *Larutan persediaan magnesium*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,70 dan 1,80 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar aluminium hidroksida*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 µg magnesium karbonat per ml.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "*hollow cathode*" magnesium dan nyala asetilen-udara, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, magnesium karbonat, (MgCO_3) , dalam suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{84,31}{24,31}\right)\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

84,31 adalah bobot molekul magnesium karbonat; 24,31 adalah bobot atom magnesium; D adalah kadar magnesium karbonat dalam µg per ml dalam *Larutan uji*; L adalah kadar mg magnesium karbonat yang tercantum dalam etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

SUSPENSİ ORAL ALUMINA DAN MAGNESIUM TRISILIKAT

Alumina and Magnesium Trisilicate Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan Magnesium Trisilikat, $\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada campuran 5 ml dalam 10 ml *asam klorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Cuci padatan pada kertas saring yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N*, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Masukkan kertas saring dan isinya yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* ke cawan platina kecil, pijarkan, dinginkan dalam desikator dan timbang. Basahkan residu dengan air, tambahkan 6 ml *asam fluorida P*. Uapkan hingga kering, pijarkan selama 5 menit, dinginkan dalam desikator, timbang: hilangnya bobot yang tidak lebih dari 10% bobot residu pada pemijaran awal menunjukkan adanya SiO_2 .

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

pH <1071> Antara 7,5 dan 8,5.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral, timbang saksama lebih kurang 10 g suspensi oral, masukkan ke dalam gelas piala yang telah ditara. Tambahkan 50 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, digesti pada tangas uap selama 1 jam. Dinginkan dan saring ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci kertas saring dengan air, masukkan ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 20 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml air, sambil terus diaduk tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan larutan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna larutan berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 3,900 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$

Penetapan kadar magnesium trisilikat

Larutan kalium klorida Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Larutan hitam eriokrom T Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

Prosedur Pipet 20 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 180 ml air dan 20 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes *Larutan hitam eriokrom T*, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu $3^\circ - 4^\circ$, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 6,521 mg $\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIUM TRISILIKAT

Alumina and Magnesium Trisilicate Tablet

Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan Magnesium Trisilikat, $\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Lakukan uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan *cairan lambung buatan LP*. [Catatan Tablet yang harus dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan, dibebaskan dari persyaratan ini.]

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk Aluminium Hidroksida dan Magnesium Trisilikat.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 ml *asam klorida 3 N*. Jika perlu panaskan perlahan hingga

larut, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci gelas piala dengan air, masukkan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml Larutan uji, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml air, sambil terus diaduk tambahkan 25,0 ml *titran dinatrium edetat 0,05 M* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan larutan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna larutan berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg Al(OH)₃

Penetapan kadar magnesium trisilikat

Larutan kalium klorida Buat larutan dalam air yang mengandung 5 g kalium klorida per 100 ml.

Larutan persediaan magnesium Masukkan 1000 mg logam magnesium ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 50 ml air, tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah, tambahkan berturut-turut 16,0; 18,0 dan 20,0 ml *Larutan persediaan magnesium*. Pada masing-masing labu tambahkan 2,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,6; 1,8 dan 2,0 µg per ml. [Catatan Larutan dibuat pada saat akan digunakan.]

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg magnesium trisilikat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *asam sulfat 18 N*. Panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama. Masukkan 20,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, tambahkan 2,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" magnesium dan nyala asetilen-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar magnesium dalam µg per ml, buat garis lurus dari 3 titik. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar magnesium, C dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg magnesium trisilikat, Mg₂Si₃O₈, yang digunakan dengan rumus:

$$0,5C\left(\frac{260,86}{48,62}\right)$$

260,86 adalah bobot molekul magnesium trisilikat anhidrat; 48,62 adalah dua kalinya bobot atom magnesium.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, Al(OH)₃.

SUSPENSI ORAL ALUMINA, MAGNESIA DAN KALSIUM KARBONAT

Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat mengandung Aluminium Hidroksida Al(OH)₃; Magnesium Hidroksida Mg(OH)₂ dan Kalsium Karbonat CaCO₃, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada 5 g suspensi oral, tambahkan 25 ml *asam sulfat 2 N*, aduk dan biarkan selama 5 menit. Tambahkan 25 ml *etanol P*, aduk, masukkan dalam tangas es selama 30 menit. Saring dalam keadaan dingin, simpan filtrat untuk uji *Identifikasi B*. Cuci endapan dengan 50 ml *asam sulfat 0,75 N*, buang cucian: larutkan endapan yang diperoleh dalam *asam klorida 3 N*, saring, filtrat menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Pada filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pendidihan selama 2 menit, saring melalui kertas saring (simpan filtrat untuk uji *Identifikasi C*). Cuci endapan dengan 350 ml larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, buang cucian: larutkan endapan yang diperoleh dalam *asam klorida 3 N*, menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0,55(0,0385 A) + 0,8(0,0343 M) + 0,9(0,02 C)$$

0,0385;0,0343 dan 0,02 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan kalsium karbonat, CaCO_3 dalam mEq; *A, M* dan *C* berturut-turut adalah jumlah aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan kalsium karbonat, CaCO_3 dalam suspensi, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,5 dan 8,5.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,14%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g dalam 3 ml *asam nitrat P*, tambahkan air hingga 100 ml dan saring: 10 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 1,0 ml *asam klorida 0,02 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 7 ml *asam klorida 3 N* dengan pemanasan perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 ml, saring: 20 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Arsen* dan *Logam berat* seperti tertera pada *Gel Aluminium Hidroksida*.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, timbang saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang telah ditara. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 ml *asam klorida 3 N*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci gelas piala dengan air, tambahkan cucian ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml air, sambil terus diaduk, tambahkan 25,0 ml *titran dinatrium edetat 0,05 M LV* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Larutan hitam eriokrom T Lakukan pembuatan seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida dalam Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 200 ml air dan 20,0 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 50 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 2 tetes *Larutan hitam eriokrom T* dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3° - 4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg $\text{Mg}(\text{OH})_2$

Penetapan kadar kalsium karbonat

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 50 mg kalsium karbonat, masukkan ke dalam gelas piala 500 ml, tambahkan 200 ml air dan 5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2) dan 250 mg *biru hidroksi naftol P*. Aduk dengan pengaduk magnetik, titrasi segera dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga larutan berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 5,004 mg CaCO_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

Penandaan Diberi etiket untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$.

TABLET KUNYAH ALUMINA, MAGNESIA DAN KALSIUM KARBONAT

Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Chewable Tablet

Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; Magnesium Hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan Kalsium Karbonat, CaCO_3 masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Pada 3 g tablet yang diserbukhaluskan tambahkan 25 ml air dan 25 ml *asam sulfat 2 N*, aduk dan panaskan pada tangas uap selama 10 menit. Dinginkan dan tambahkan 50 ml *etanol P*, aduk: campuran yang diperoleh menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi A, B dan C* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat* dimulai dari uji *Identifikasi A* "Masukkan dalam tangas es selama 30 menit".

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 45 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk alumina, magnesita dan kalsium karbonat.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0,55(0,0385 A) + 0,8(0,0343 M) + 0,9(0,02 C)$$

0,0385; 0,0343 dan 0,02 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan kalsium karbonat, CaCO_3 dalam mEq; *A*, *M* dan *C* berturut-turut adalah jumlah aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan kalsium karbonat, CaCO_3 dalam serbuk tablet yang digunakan, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesita dan Kalsium Karbonat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 ml *asam klorida 3 N*. Panaskan hingga mendidih, dinginkan dan saring, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci gelas piala dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesita dan Kalsium Karbonat*.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 3,900 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$*

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Titran dinatrium edetat dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar aluminium hidroksida*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesita dan Kalsium Karbonat*.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 2,916 mg $\text{Mg}(\text{OH})_2$*

Penetapan kadar kalsium karbonat

Titran dinatrium edetat dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar aluminium hidroksida*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Penetapan kadar kalsium karbonat* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesita dan Kalsium Karbonat*.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 5,004 mg CaCO_3*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket harus tertera “Tablet dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan”. Tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, yang dapat dicantumkan untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$.

SUSPensi ORAL ALUMINA, MAGNESITA DAN SIMETIKON

Alumina, Magnesita and Simethicone Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina, Magnesita dan Simetikon mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan Magnesium Hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dan mengandung polidimetilsiloksan $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Polidimetilsiloksan BPFI*, campur sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Setelah dibuka, simpan dalam gas inert.

Identifikasi

A. Spektrum inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Polidimetilsiloksan*. Lakukan penetapan menggunakan sel 0,5 mm dan *Larutan* seperti tertera pada *Penetapan kadar polidimetilsiloksan*.

B. Pada larutan yang mengandung 5 g zat uji dalam 10 ml *asam klorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesita* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), larutkan endapan dalam *asam klorida P*, bagi menjadi 2 bagian: pada bagian pertama, tambahkan tetes demi tetes *amonium hidroksida 6 N* hingga terbentuk endapan gelatin berwarna putih, jangan dilarutkan dengan *amonium hidroksida 6 N* berlebih. Pada bagian yang lain tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 1 N* hingga terbentuk endapan gelatin berwarna putih, larutkan dengan *natrium hidroksida 1 N* berlebih, hingga larutan keruh.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0,55(0,0385A) + 0,8(0,0343M)$$

0,0385 dan 0,0343 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dalam mEq; A dan M berturut-turut adalah jumlah aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Aktivitas penghilang busa Tidak lebih dari 45 detik.

Larutan busa Larutkan 500 μ FD & C biru No. 1 dan 1 g oktosinol 9 P dalam 100 ml asam klorida 0,1 N.

Prosedur [Catatan Masing-masing uji menggunakan wadah kaca 250 ml yang belum dipakai dan bersih.] Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 20 mg polidimetilsiloksan, masukkan ke dalam wadah kaca berbentuk silinder 250 ml dan dilengkapi dengan tutup 50 mm yang berisi 100 ml *Larutan busa* yang telah dihangatkan hingga 37°. Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Aktivitas penghilang busa* dalam *Simetikon*, dimulai dari “tutup wadah”.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,6.

Natrium

Larutan kalium klorida Buat larutan kalium klorida P dalam air yang mengandung 38 mg per ml.

Larutan persediaan natrium klorida Timbang saksama sejumlah natrium klorida P yang telah dikeringkan pada suhu 115° selama 2 jam, larutkan dalam air, encerkan secara bertahap dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar 25,42 μg per ml (10 μg per ml natrium).

Larutan baku Buat pada saat akan digunakan. Ke dalam dua labu tentukur 100-ml, masukkan masing-masing 4 ml asam klorida 1 N dan 10 ml.

Larutan kalium klorida. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 5,0 ml dan 10,0 ml *Larutan persediaan natrium klorida*. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini berturut-turut mengandung lebih kurang 0,5 dan 1,0 μg natrium per ml.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, masukkan 5,0 ml ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml asam klorida 1 N, dididihkan selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama, masukkan 5,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur

secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi natrium 589,0 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu “*hollow cathode*” natrium dan nyala asetilen-udara, lakukan penetapan blangko, menggunakan larutan berikut: pipet 4 ml asam klorida 1 N dan 10,0 ml *Larutan kalium klorida*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar natrium dalam μg per ml dan buat garis lurus. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar natrium, C, dalam μg per ml *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg natrium yang digunakan dengan rumus:

$$0,4 C$$

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 800 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 10 ml asam klorida P. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan, saring dan masukkan air cucian ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml air, sambil terus diaduk tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko. Lakukan penetapan blangko, dengan menggunakan 10 ml air. Lakukan koreksi jika perlu.

$$\text{Tiap ml dinatrium edetat } 0,05 M \\ \text{setara dengan } 3,900 \text{ mg } \text{Al}(\text{OH})_3$$

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Larutan hitam eriokrom T Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 200 ml air dan 20 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 ml *Dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes *Larutan hitam eriokrom T*, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3° - 4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$

Penetapan kadar polidimetilsiloksan

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 50 mg simetikon, masukkan ke dalam botol bulat bermulut sempit dan bertutup ulir 120 ml, masukkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, aduk hingga terdispersi. Tambahkan 25 ml *toluen P*, tutup botol dengan sumbat inert, kocok selama 15 menit pada pengocok resiprok (lebih kurang 200 osilasi per menit dan goyangan 38 ± 2 mm). Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 ml, biarkan mengendap. Ambil 5 ml lapisan organik di bagian atas, masukkan ke dalam tabung reaksi 15 ml bertutup ulir yang berisi lebih kurang 0,5 g *natrium sulfat anhidrat P*. Tutup tabung, kocok kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, dengan melarutkan lebih kurang 50 mg *Polidimetilsiloksan BPFI* yang ditimbang saksama dalam wadah berisi 25,0 ml *toluen P*, tambahkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan air sejumlah volume sama dengan suspensi oral yang digunakan. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 10 ml *toluen P* dan 0,5 g *natrium sulfat anhidrat P*, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Prosedur Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 0,5 mm pada panjang gelombang serapan maksimum $7,9 \mu m$ menggunakan spektrofotometer inframerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung jumlah dalam mg polidimetilsiloksan, $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, dalam suspensi yang digunakan dengan rumus :

$$\left(\frac{W}{V}\right)\left(\frac{A_u}{A_s}\right)$$

W adalah bobot dalam mg, *Polidimetilsiloksan BPFI* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; V adalah volume zat uji yang digunakan dalam ml; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

Penandaan Diberi etiket untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. Pada etiket dicantumkan kandungan natrium, jika kadarnya lebih besar dari 1 mg per ml.

TABLET KUNYAH ALUMINA, MAGNESIA DAN SIMETIKON Alumina, Magnesia and Simethicone Chewable Tablet

Tablet Alumina, Magnesia dan Simetikon mengandung Aluminium Hidroksida, $Al(OH)_3$, dan Magnesium Hidroksida, $Mg(OH)_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dan mengandung polidimetilsiloksan, $[-(CH_3)_2SiO-]_n$ tidak kurang 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Polidimetilsiloksan*. Lakukan penetapan menggunakan sel 0,5 mm dan *Larutan* seperti tertera pada *Penetapan kadar polidimetilsiloksan*.

B. Pada sejumlah tablet yang telah diserbuk haluskan, setara dengan lebih kurang 600 mg magnesium hidroksida, tambahkan 25 ml *asam klorida 3 N* dan 25 ml air, campur. Didihkan secara perlahan selama 2 menit. Biarkan dingin dan saring. Tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pendidihan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), larutkan endapan dalam *asam klorida P*: larutan menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi C* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung berdasarkan rumus:

$$0,55(0,0385A) + 0,8(0,0343M)$$

0,0385 dan 0,0343 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dalam mEq; A dan M berturut-turut adalah jumlah dalam mg, aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dalam serbuk tablet yang digunakan, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Aktivitas penghilang busa Tidak lebih dari 45 detik.

Larutan busa Larutkan 500 μ FD & C biru No. 1 dan 1 g *oktosinol 9 P* dalam 100 ml *asam klorida 0,1 N*.

Prosedur [Catatan Masing-masing uji menggunakan wadah kaca 250 ml yang belum dipakai dan bersih.] Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih

kurang 20 mg simetikon, masukkan melalui penyaring dengan porositas 80 mesh ke dalam wadah kaca bersih (berbentuk tabung diameter 50 mm, kapasitas 250 ml, dilengkapi dengan tutup) yang berisi Larutan busa yang telah dihangatkan hingga 37°. Lakukan seperti tertera pada *Aktivitas penghilang busa* dalam *Simetikon*, dimulai dari “tutup wadah”.

Natrium

Larutan kalium klorida, Larutan baku natrium klorida dan Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Natrium* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan bobot rata-rata 1 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *asam klorida 1 N*, dididihkan selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama, pipet 5 ml filtrat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Natrium* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*. Hitung jumlah dalam mg, natrium per tablet dengan rumus:

$$2C$$

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 800 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml, tambahkan 20 ml air, aduk. Tambahkan perlahan 30 ml *asam klorida 3 N*, aduk. Jika perlu panaskan perlahan hingga larut, dinginkan hingga suhu ruang, saring dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

Penetapan kadar polidimetilsiloksan

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 33 mg simetikon, masukkan ke dalam wadah bulat bermulut sempit dan bertutup ulir

120 ml, tambahkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, aduk hingga terdispersi. Tambahkan 20 ml *toluen P*, tutup wadah dengan sumbat inert kocok selama 30 menit pada pengocok resiprokal (lebih kurang 200 osilasi per menit dan goyangan 38±2 mm). Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 ml, biarkan memisah. Angkat lapisan organik di bagian atas, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir yang berisi lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. Tutup tabung, kocok kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Larutan baku Lakukan seperti pada *Larutan uji*, menggunakan lebih kurang 33 mg *Polidimetilsiloksan BPFI* yang ditimbang saksama. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 10 ml *toluen P* dan 1 g *natrium sulfat anhidrat P*, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Prosedur Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan sel 0,5 mm pada bilangan gelombang serapan maksimum 7,9 µm (1265,8 cm⁻¹), menggunakan spektrofotometer inframerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung jumlah dalam mg polidimetilsiloksan, $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}]_n$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$W \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

W adalah bobot dalam mg, *Polidimetilsiloksan BPFI* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket tertera “Tablet dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan”. Pada etiket harus dicantumkan kadar natrium, jika kadarnya lebih besar dari 5 mg per tablet. Pada etiket dapat dicantumkan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg Al(OH)₃.

GEL ALUMINIUM HIDROKSIDA Aluminium Hydroxide Gel

Aluminium hidroksida [21645-51-2]
Al(OH)₃

BM 78,00

Gel Aluminium Hidroksida adalah suspensi dari Aluminium Hidroksida bentuk amorf, sebagian hidroksida disubstitusi dengan karbonat. Mengandung Aluminium Hidroksida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Al(OH)₃, dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung minyak permen, gliserol, sorbitol, sukrosa, sakarin atau penambah rasa lain dan dapat mengandung bahan antimikroba yang sesuai.

Pemerian Suspensi kental, putih, jika dibiarkan akan terjadi sedikit cairan jernih yang memisah.

Identifikasi

A. Masukkan 1 g zat dalam labu bersumbat dilengkapi pipa kaca yang ujungnya dicelupkan ke dalam *kalsium hidroksida LP* dalam tabung reaksi. Tambahkan ke dalam labu 5 ml *asam klorida 3 N* dan tutup segera: terbentuk gas dalam labu dan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Larutan dalam labu yang diperoleh dari *Identifikasi A* memberikan reaksi *Aluminium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Jumlah mikroba aerob tidak lebih dari 100 per ml, dan tidak mengandung *Escherichia coli*.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 65,0% dari angka miliekuivalen yang dihitung dari hasil *Penetapan kadar* yang diperoleh. Tiap mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$ mempunyai kapasitas penetralan asam 0,0385 miliekuivalen.

pH <1071> Antara 5,5 dan 8,0; lakukan penetapan secara potensiometrik.

Klorida Tidak lebih dari 4,7% dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$. Timbang saksama gel setara dengan 600 mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, masukkan ke dalam cawan porselen. Tambahkan 0,1 ml *kalium kromat LP* dan 25 ml air. Aduk dan tambahkan *perak nitrat 0,1 N* hingga terjadi warna merah muda lemah yang stabil: diperlukan tidak lebih dari 8,0 ml *perak nitrat 0,1 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,8 % dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; lakukan penetapan dengan menambahkan 5,0 ml *asam klorida 3 N* pada sejumlah gel yang ditimbang saksama setara dengan 300 mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$. Panaskan sampai larut, dinginkan, encerkan dengan air sampai 250 ml dan saring bila perlu: 20 ml filtrat yang diperoleh menunjukkan sulfat tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj, dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$. Buat *Larutan baku* seperti pada *Uji Batas Arsen*, kecuali 3 µg arsen diganti 5 µg. Buat *Larutan uji* sebagai berikut: Timbang saksama gel setara dengan 500 mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, larutkan dalam 20 ml *asam sulfat 7 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 83 bpj, dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; lakukan penetapan dengan melarutkan sejumlah gel yang ditimbang saksama setara dengan 240 mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$ dalam 10 ml *asam klorida 3 N* dengan pemanasan, saring bila perlu dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Aluminium Kalium Sulfat*.

Prosedur Timbang saksama sejumlah gel setara dengan 1,5 g aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 15 ml *asam klorida P* dan panaskan perlahan-lahan sampai larut sempurna. Dinginkan, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 20 ml larutan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan secara berurutan sambil diaduk terus-menerus 25,0 ml *Titran dinatrium edetat*, dan 20 ml larutan dapar *asam asetat-amonium asetat LP*. Kemudian panaskan larutan mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan dan tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*. Titrasi larutan dengan *zink sulfat 0,05 M LV* sampai warna berubah dari hijau lembayung menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko menggunakan 20 ml air.

Tiap ml titran dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari pembekuan.

GEL ALUMINIUM HIDROKSIDA KERING Aluminium Hydroxide Dried Gel

Aluminium hidroksida [21645-51-2]
 $\text{Al}(\text{OH})_3$

BM 78,00

Gel Aluminium Hidroksida Kering adalah bentuk amorf Aluminium Hidroksida, sebagian hidroksida disubstitusi dengan karbonat. Mengandung setara tidak kurang dari 76,5% Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan dapat mengandung Aluminium Karbonat dan Aluminium Bikarbonat basa dalam jumlah bervariasi.

Pemerian Serbuk amorf; putih; tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol, larut dalam asam mineral encer dan dalam larutan alkali hidroksida.

Baku pembanding *Gel Aluminium Hidroksida Kering BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gel Aluminium Hidroksida Kering BPFI*.

B. Larutkan 500 mg dalam 10 ml *asam klorida 3 N* dengan penghangatan: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* cara *A*, *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 25,0 miliekuivalen per gram; lakukan penetapan menggunakan 400 mg zat seperti tertera pada *Serbuk dalam Larutan Uji*.

pH <1071> Tidak lebih dari 10,0; lakukan menggunakan larutan terdispersi dalam air (1 dalam 25).

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,85%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 1,0 g dalam 30 ml *asam nitrat 2 N*, dididihkan, tambahkan air hingga 100 ml dan saring. Encerkan 5,0 ml filtrat dengan air volume sama: menunjukkan klorida tidak lebih keruh dari 0,60 ml *asam klorida 0,02 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,6%, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 330 mg zat dalam 15 ml *asam klorida 3 N*, dididihkan, tambahkan air hingga 250 ml dan saring: 25,0 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut : Larutkan 1,5 g zat dalam 80 ml *asam sulfat 7 N*, encerkan dengan air hingga 220 ml; 55 ml larutan memenuhi syarat *Uji Batas Arsen* tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 60 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 330 mg zat dalam 10 ml *asam klorida 3 N* dengan pemanasan, jika perlu saring, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Aluminium Kalium Sulfat*.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, larutkan dalam 15 ml *asam klorida P* dengan pemanasan, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan air sampai tanda dan campur. Pipet 20 ml larutan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan secara berurutan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan larutan hingga hampir mendidih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05M LV* sampai berwarna merah muda cerah. Lakukan penetapan blangko menggunakan 20 ml air.

Tiap ml titran dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg Al(OH)₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ALUMINIUM KALIUM SULFAT

Tawas

Aluminum Potassium Sulfate

Aluminium kalium sulfat (1:1:2) dodekahidrat (7784-24-9)
 $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ BM 474,38

Aluminium Kalium Sulfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kasar tidak berwarna, pecahan hablur atau serbuk putih; tidak berbau; rasa agak manis dan kelat. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut meskipun lambat dalam gliserin; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Pada larutan (1 dalam 20) tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 1 N*: terbentuk endapan yang larut dalam pereaksi berlebih. Tidak terbentuk amoniak.

B. Bakar di dalam nyala api (tidak berwarna) terjadi nyala warna ungu.

C. Pada 5 ml larutan jenuh tambahkan 10 ml *natrium bitartrat LP* terbentuk endapan hablur; putih dalam waktu 30 menit

D. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Aluminium* cara A dan B, dan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Antara 43,0% - 46,0%; lakukan pengeringan dengan cara sebagai berikut: Panaskan 2,0 g zat dalam krus porselen di dalam tanur pada suhu 200°. Naikkan suhu 400° dan keringkan pada suhu 400° hingga bobot tetap. Dinginkan dalam desikator dan timbang.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam air sampai 20 ml, tambahkan 5 ml *asam klorida 0,1 N*. Uapkan larutan dalam cawan porselen sampai kering. Tambahkan 20 ml air pada residu, dan tambahkan 50 mg *hidroksilamina hidroklorida P*. Panaskan larutan di atas tangas uap selama 10 menit, dinginkan, encerkan dengan air hingga 25 ml, lanjutkan penetapan, kecuali pada *Larutan baku* tambahkan 50 mg *hidroksilamin hidroklorida P*.

Besi <321> Pada 20 ml larutan (1 dalam 150) tambahkan 5 tetes *kalium heksasianoferat(II) LP*: tidak segera terjadi warna biru.

Penetapan kadar

Titran dinatrium edetat Larutkan 18,6 g *dinatrium edetat P* dalam air hingga 1000 ml dan bakukan larutan

dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g kawat aluminium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml campuran *asam klorida P*-air (1:1). Goyang labu dan diamkan hingga seluruh aluminium terlarut. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan dengan pengadukan terus-menerus berturut-turut 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, didihkan hati-hati selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP* dan titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga terjadi warna merah muda cerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung molaritas larutan dengan rumus:

$$\frac{W}{26,98 V}$$

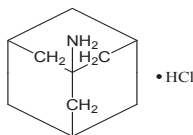
W adalah bobot dalam mg aluminium dalam larutan yang digunakan; V adalah volume dalam ml *Titran dinatrium edetat* yang digunakan.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, basahkan dengan 1 ml *asam asetat glasial P* dan tambahkan 50 ml air; 50,0 ml *titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*. Hangatkan di atas tangas uap sampai melarut sempurna, didihkan perlahan selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M* sampai berwarna merah muda cerah. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *titran dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 12,91 mg $AlK(SO_4)_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMANTADIN HIDROKLORIDA Amantadine Hydrochloride



l-Adamantanamina Hidroklorida [665-66-7]
 $C_{10}H_{17}N.HCl$ BM 187,71

Amantadin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{10}H_{17}N.HCl$.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Amantadin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 50 mg dalam 10 ml *asam klorida 0,1 N*, saring ke dalam corong pisah, tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 5 N* dan ekstraksi dengan 5 ml *diklorometan P*. Saring ekstrak melalui *natrium sulfat anhidrat P*, bilas *natrium sulfat anhidrat P* dengan 2 ml *diklorometan P*; spektrum serapan inframerah filtrat dalam sel 1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amantadin Hidroklorida BPFI*.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 2 g zat dalam 10 ml air; larutan jernih dan hampir tidak berwarna.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 5).

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 ml *asam asetat 1 N* pada *Larutan uji*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 500 mg adamantan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Amantadin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 5 N*, dan 18 ml *diklorometan P*, kocok selama 10 menit. Buang lapisan air, keringkan lapisan organik dengan penambahan *natrium sulfat anhidrat P*, dan biarkan beberapa saat hingga air benar-benar sudah tidak ada. Saring dan kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 20-ml, tambahkan 0,2 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 5,0 N*, dan 18 ml *diklorometan P*, kocok selama 10 menit. Buang lapisan air, keringkan bagian organik dengan penambahan *natrium anhidrat sulfat P*, dan biarkan beberapa saat hingga air benar-benar sudah tidak ada. Saring dan kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 20-ml, tambahkan 0,2 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom leburan silika 30 m x 0,53 mm berisi bahan pengisi G27 dengan tebal lapisan 1,0 μm . Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 4 ml per menit, dan "split rate" lebih kurang 200 ml per menit dengan perbandingan "split" 50:1. Suhu awal kolom 70° selama 5 menit, kemudian naikan secara linier 10° per menit

hingga 250° dan pertahankan selama 17 menit. Pertahankan suhu injektor pada 220° dan detektor pada 300°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk adamantan dan amantadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R_s , antara adamantan dan amantadin tidak kurang dari 20; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{R_i}{R_s} \right) \left(\frac{W_s}{W_u} \right)$$

R_i adalah perbandingan respons puncak masing-masing cemaran terhadap adamantan dari *Larutan uji*; R_s adalah perbandingan respons puncak amantadin terhadap respons puncak adamantan dari *Larutan baku*; W_s adalah bobot *Amantadin Hidroklorida BPFI* dalam mg yang digunakan dalam *Larutan baku*; dan W_u adalah bobot zat dalam mg, yang digunakan dalam *Larutan uji*.

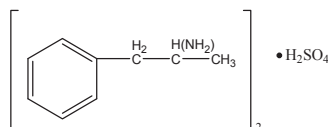
Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, larutkan dalam campuran 30 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode yang sesuai. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 18,77 mg $C_{10}H_{17}N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMFETAMIN SULFAT Amphetamine Sulfate



(±)- α -Metilfenetilamina sulfat (2:1) [60-13-9]
($C_9H_{13}N$)₂.H₂SO₄ BM 368,49

Amfetamin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% ($C_9H_{13}N$)₂.H₂SO₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; agak pahit. Larutan bersifat asam terhadap lakmus dengan pH 5 - 6.

Kelarutan Mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dinginkan hingga lebih kurang 10°, tambahkan 1 ml campuran *benzoi klorida-eter P* (1:2) tutup dan kocok selama 3 menit. Saring endapan, cuci dengan lebih kurang 10 ml air dingin dan rekristalisasi dari *etanol encer P*, terbentuk hablur turunan benzoi dari amfetamin, setelah pengeringan pada suhu 80° selama 3 jam, melebur antara 131° - 135°, menggunakan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak lebur atau Suhu lebur* <1021>.

B. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Dekstroamfetamin Larutan (1 dalam 50) tidak optik aktif.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Encerkan 3,12 ml *asam fosfat P* dengan air hingga 1000 ml.

Larutan dapar Larutkan 2,16 g *natrium 1-oktanasulfonat P* dalam 1000 ml air, dan tambahkan 1,0 ml *triethylamin P*. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P-metanol P* (144:37:19), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,003 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 50 ml *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 15 cm x

4,6 mm berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku persediaan*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara puncak amfetamin dan puncak lain jika ada, tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg amfetamin sulfat yang digunakan untuk *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak Amfetamin *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko, dan buat koreksi bila perlu.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 36,85 mg (C₉H₁₃N)₂.H₂SO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI AMFETAMIN SULFAT Amphetamine Sulphate Injection

Injeksi Amfetamin Sulfat mengandung Amfetamin Sulfat, (C₉H₁₃N)₂.H₂SO₄, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Amfetamin Sulfat*.

pH <1071> 5,8 - 6,3.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrasi Bebas Air* <681> *Metode I*, menggunakan sisa yang diperoleh sebagai berikut: Sejumlah volume injeksi setara dengan 300 mg zat, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 4 ml *natrium karbonat LP*, ekstraksi empat kali tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*. Saring kumpulan ekstrak melalui kapas yang dilapisi dengan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan ekstrak di atas tangas air.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 36,85 mg (C₉H₁₃N)₂.H₂SO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal.

TABLET AMFETAMIN SULFAT Amphetamine Sulphate Tablet

Tablet Amfetamin Sulfat mengandung Amfetamin Sulfat (C₉H₁₃N)₂.H₂SO₄, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Baku Pemanding *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

Maserasi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg amfetamin sulfat, dengan 10 ml air selama 30 menit dan saring ke dalam labu kecil. Pada filtrat tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 1 N*. Dinginkan hingga lebih kurang 10°- 15°, tambahkan 1 ml campuran *benzoi klorida P-eter P* (1:2), tutup dan kocok selama 3 menit; saring endapan, cuci dengan lebih kurang 15 ml air dingin dan rekristalisasi dua kali dengan *etanol encer P*; terbentuk hablur turunan benzoi dari amfetamin, setelah pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam, melebur antara 131° dan 135°, menggunakan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak lebur atau Suhu lebur* <1021>.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*.

Media disolusi : 500 ml air.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Fase gerak Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 575 ml air. Tambahkan 25 ml *asam asetat encer P* (14 dalam 100) dan 400 ml *metanol P*. Jika perlu atur pH hingga 3,3±0,1 dengan penambahan tetes demi tetes *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm, berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan*

baku, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 500 µl) filtrat alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $(C_9H_{13}N)_2H_2SO_4$ terlarut dan bandingkan dengan larutan baku *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $(C_9H_{13}N)_2H_2SO_4$, dari jumlah tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*, larutkan dalam *asam sulfat 2 N* (yang dijenuhkan dengan *kloroform P*), dan encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per ml *dekstroamfetamin sulfat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg amfetamin sulfat, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 2 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) goyang perlahan-lahan hingga serbuk basah, hangatkan di atas tangas uap selama lebih kurang 1 menit dengan sesekali digoyang perlahan dan dinginkan. Tambahkan 3 g tanah silika yang telah dimurnikan dan campur hingga diperoleh campuran halus.

Kolom kromatografi Siapkan kolom kromatografi 30 cm x 2,5cm, masukkan segumpal wol kaca halus. Tempatkan 2 g tanah silika yang telah dimurnikan, masukkan ke dalam labu piala 100 ml, tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N* dan campur sampai diperoleh masa seperti bubur. Pindahkan campuran ke dalam kolom, mampatkan. Masukkan *Larutan uji*, bilas labu dengan 1 g tanah silika yang telah dimurnikan, masukkan ke dalam kolom, kemudian tutup dengan wol kaca.

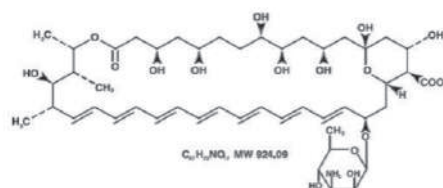
Prosedur Cuci kolom dengan 100 ml *kloroform* jenuh air, buang hasil cucian. Tempatkan corong pisah 125 ml yang berisi 10 ml *asam sulfat 2 N* di bawah kolom. Tambahkan melalui kolom 35 ml *kloroform amoniakal* yang dibuat dengan menyeimbangkan (2 ml *amonium hidroksida P* dan 100 ml *kloroform P*), kemudian tambahkan 70 ml *kloroform* jenuh air. Pindahkan corong pisah, kocok kuat-kuat selama 1 menit dan biarkan lapisan memisah, buang lapisan *kloroform*. Gunakan 10 ml larutan *asam garam sulfat* dari amfetamin sebagai larutan uji. Kemudian secara berturut-turut tetapkan serapan larutan dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1-cm pada 280 nm dan pada panjang gelombang maksimum serapan sekitar 257 nm dengan menggunakan *asam sulfat 2 N* jenuh *kloroform* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, amfetamin sulfat, $(C_9H_{13}N)_2H_2SO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus sebagai berikut:

$$0,01C \frac{(A_{U257} - A_{U280})}{(A_{S257} - A_{S280})}$$

C adalah kadar dalam µg per ml *Dekstroamfetamin sulfat BPFI* dalam *Larutan baku*; *A_S* adalah serapan *Larutan baku* dan *A_U* adalah serapan *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMFOTERISIN B Amphotericin B



Asam [1*R*-(1*R**,3*S**,5*R**,6*R**,9*R**,11*R**,15*S**,16*R**,17*R**,18*S**,19*E*,21*E*,23*E*,25*E*,27*E*,29*E*,31*E*,33*R**,35*S**,36*R**,37*S**)]-33-[(3-*amino*-3,6-*dideoksi*-β-*D*-*mano* *piranosil*)-*oksi*]-1,3,5,6,9,11,17,37-*oktahidroksi*-15,16,18-*trimetil*-13-*okso*-14,39-*dioksabisiklo*[33.3.1]-*nonatriakonta*-19,21,23,25,27,29,31-*heptaena*-36-*karboksilat* [1397-89-3]
C₄₇H₇₃NO₁₇ BM 924,09

Amfoterisin B mempunyai potensi tidak kurang dari 750 µg C₄₇H₇₃NO₁₇ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; kuning sampai jingga; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam etanol mutlak, dalam eter, dalam benzen, dan dalam toluen; larut dalam dimetilformamida, dalam dimetil sulfoksida dan dalam propilen glikol; sukar larut dalam metanol.

Baku pembandingan *Amfoterisin B BPFI*; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. *Nistatin BPFI*; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 40° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* yang dibuat seperti tertera pada *Uji Amfoterisin A* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang yang sama antara 240 - 320 nm seperti pada *Larutan baku Amfoterisin B* dalam *Uji Amfoterisin A*, kecuali adanya puncak tambahan pada lebih kurang 304 nm. Spektrum serapan ultraviolet dan cahaya tampak larutan yang diperoleh dengan pengenceran *Larutan uji* dengan 9 volume *metanol P* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 320 - 400 nm seperti pada *Larutan baku Amfoterisin B*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%, sisa pengarangan dibasahi dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*. [Catatan *Amfoterisin B* yang digunakan untuk menyiapkan sediaan dermatologi krim, losio, salep, suspensi oral dan kapsul: tidak lebih dari 3,0%.]

Amfoterisin A Tidak lebih dari 5,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Amfoterisin B*, larutkan dengan 10,0 ml *dimetil sulfoksida P* dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Nistatin Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Nistatin BPFI*, larutkan dengan 40,0 ml *dimetil sulfoksida P* dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Amfoterisin B Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Amfoterisin B BPFI*, larutkan dengan 10,0 ml *dimetilsulfoksida P* dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Prosedur Tetapkan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 304 nm dan 282 nm, gunakan *dimetil sulfoksida P* dalam *metanol P* (1 dalam 62,5) sebagai blangko. Hitung persentase *Amfoterisin A* dengan rumus:

$$\frac{25W_N [(A_{B282} \times A_{U304}) - (A_{B304} \times A_{U282})]}{[(A_{B282} \times A_{NU304}) - (A_{B304} \times A_{N282})]W_U}$$

W_N adalah bobot *Nistatin BPFI* dalam mg; A_{B282} dan A_{B304} berturut turut adalah serapan *Larutan baku Amfoterisin B* pada panjang gelombang 282 nm dan 304 nm; A_{N282} dan A_{N304} berturut-turut adalah serapan *Larutan baku Nistatin* pada panjang gelombang 282 nm dan 304 nm; A_{U282} dan A_{U304} berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang 282 nm dan 304 nm; W_u adalah bobot *Amfoterisin B* dalam mg. [Catatan *Amfoterisin B* yang digunakan untuk sediaan dermatologi krim, losio, salep, suspensi oral dan kapsul mengandung tidak lebih dari 15% *Amfoterisin A* yang dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.]

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan di tempat dingin.

SALEP AMFOTERISIN B Amphotericin B Ointment

Salep *Amfoterisin B* adalah *Amfoterisin B* dalam dasar salep yang sesuai, mengandung *Amfoterisin B*, $C_{47}H_{73}NO_{17}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amfoterisin B BPFI*; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan.

Isi minimum <861>Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan campuran 20 ml *karbon tetraklorida P-kloroform P-metanol P* (2:2:1) sebagai ganti *metanol P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan *amfoterisin B* seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>. Timbang saksama sejumlah salep setara dengan 30 mg *amfoterisin B*, tambahkan 10,0 ml *eter P* dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang sesuai, biarkan selama 1 jam dengan sesekali dikocok. Tambahkan 20,0 ml *dimetil sulfoksida P*, kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml. Encerkan dengan *Dapar nomor 10* untuk mendapatkan Enceran larutan uji yang mempunyai kadar setara dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup baik.

AMFOTERISIN B UNTUK INJEKSI Amphotericin B for Injection

Amfoterisin B untuk Injeksi adalah sediaan steril kompleks *Amfoterisin B* dan *Natrium Deoksikolat* dan satu atau lebih *dapar* yang sesuai, mengandung *Amfoterisin B*, $C_{47}H_{73}NO_{17}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amfoterisin B BPFI*; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI* [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,0 unit Endotoksin FI per mg amfoterisin B. Bila digunakan atau dicantumkan pada etiket untuk injeksi intratekal, tidak lebih dari 0,9 unit Endotoksin FI per mg amfoterisin B.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*, menggunakan 50 mg zat tiap wadah.

pH <1071> Antara 7,2 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg amfoterisin B per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan dalam botol bertutup kapiler dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji 1 (Dalam wadah dosis tunggal) Larutkan sesuai dengan yang tertera pada etiket. Keluarkan seluruh isi menggunakan jarum suntik sesuai. Encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 20 µg amfoterisin B per ml.

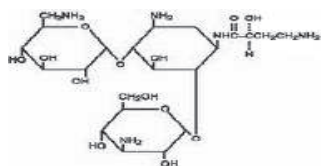
Larutan uji 2 (Jika etiket mencantumkan jumlah amfoterisin B dalam volume larutan terkonstitusi) Larutkan sesuai dengan yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume yang dikeluarkan menggunakan jarum suntik yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 20 µg amfoterisin B per ml.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan volume *Larutan uji* yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar nomor 10* untuk mendapatkan *Enceran larutan uji* yang mempunyai kadar setara dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, simpan dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya.

AMIKASIN

Amikacin



O-3-Amino-3-deoksi- α -D-glukopiranosil(1 $\rightarrow$ 4)-O-[6-deoksi- α -D-glukopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)]-N³-(4-amino-L-2-hidroksi-butiril)-2-deoksi-L-streptamina [37517-28-5]
C₂₂H₄₃N₅O₁₃ BM 585,61

Amikasin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg C₂₂H₄₃N₅O₁₃ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada tempat sejuk.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *metanol P*-amonium hidroksida *P*-kloroform *P* (60:30:25).

Larutan baku Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 6 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 6 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 3 µl *Larutan baku*, *Larutan uji* dan campuran dari sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang sesuai dan eluasi bersinambung selama 5 jam 30 menit dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, keringkan di udara, panaskan pada suhu 110° selama 15 menit. Segera tandai bercak dengan menyemprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* (1 dalam 100) dalam campuran *butanol P*-piridin *P* (100:1). Amikasin tampak sebagai bercak berwarna merah muda. Harga *R_f* dan warna bercak utama *Larutan uji* dan bercak utama campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +105°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 9,5 dan 11,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* tidak lebih dari 8,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida* 0,115 N. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Amikasin BPFI* dan *Kanamisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,02 dan 0,008 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amikasin BPFI* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, dengan elektroda emas, dan elektroda pembanding pH perak-perak klorida, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L47*, dan kolom analisis 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L47*. Detektor elektrokimia yang digunakan dengan model amperometrik dengan skala 300 nC, dengan hasil 1 V pada skala penuh, waktu kenaikan 0,5 detik, polaritas positif, potensial $E = 0,04 \text{ V}$; $t_1 = 200 \text{ ms}$; $E_2 = 0,8 \text{ V}$; $t_2 = 190 \text{ ms}$; $E_3 = -0,8 \text{ V}$; $t_3 = 190 \text{ ms}$. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kanamisin dan amikasin berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak kanamisin dan puncak amikasin tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam μg amikasin, $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{13}$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

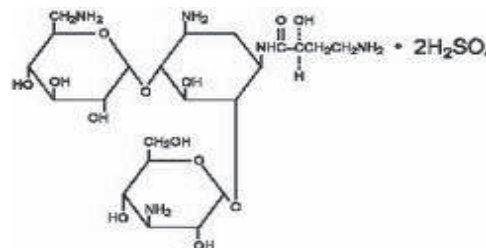
$$2500 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Amikasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah kadar amikasin dalam μg per mg *Amikasin BPFI*; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMIKASIN SULFAT

Amikacin Sulphate



O-3-Amino-3-deoksi α -D-glukopiranosil(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-[6-amino-6-deoksi- α -D-glukopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)]- N^3 -(4-amino-L-2-hidroksibutiril)-2-deoksi-L-streptamina sulfat (1:2 atau 1:1,8) [39831-55-5]

$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{13} \cdot 1,8\text{H}_2\text{SO}_4$

BM 762,14

$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{13} \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$

BM 781,75

Amikasin Sulfat dengan perbandingan molar Amikasin dan Sulfat 1:2 mengandung setara tidak kurang dari 674 μg dan tidak lebih dari 786 μg $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{13}$ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Amikasin Sulfat dengan perbandingan molar Amikasin dan Sulfat 1:1,8 mengandung setara tidak kurang dari 691 μg dan tidak lebih dari 806 μg $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{13}$ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Amikasin*.

Rotasi jenis <1081> Antara $+76^\circ$ dan $+84^\circ$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 4,0 (garam 1:2) atau antara 6,0 dan 7,3 (garam 1:1,8); lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 13,0%; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amikasin*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, setara dengan 50 mg amikasin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml air dan kocok untuk melarutkan. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amikasin*.

Hitung jumlah dalam µg amikasin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Amikasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kadar amikasin dalam µg per mg *Amikasin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket mencantumkan perbandingan molar amikasin terhadap asam sulfat adalah 1:2 atau 1:1,8.

INJEKSI AMIKASIN SULFAT

Amikacin Sulphate Injection

Injeksi Amikasin Sulfat adalah larutan steril Amikasin Sulfat dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril Amikasin dalam *Air untuk Injeksi* yang dibuat dengan bantuan Asam Sulfat, mengandung Amikasin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Encerkan dengan air hingga kadar 6 mg per ml. Larutan yang diperoleh memenuhi syarat *Identifikasi A* seperti tertera pada *Amikasin*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amikasin*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amikasin*.

Hitung jumlah dalam mg amikasin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

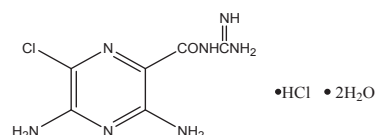
$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CE}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah amikasin dalam mg per ml injeksi yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar amikasin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per ml dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

AMILORIDA HIDROKLORIDA

Amiloride Hydrochloride



N-Amidino-3,5-diamino-6-kloropirazina karboksamida monohidroklorida dihidrat [17440-83-4]

$C_6H_8ClN_7O \cdot HCl \cdot 2H_2O$

BM 302,12

Amilorida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk kuning hingga kuning kehijauan; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; tidak larut dalam eter, dalam etil asetat, dalam aseton dan dalam kloroform; mudah larut dalam dimetilsulfoksida; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Amilorida Hidroklorida BPFI*; lakukan *Analisis termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, panaskan dengan kenaikan suhu 10° per menit antara suhu kamar sampai 225° di bawah aliran *nitrogen P* dengan laju alir 40 ml per menit. Dari termogram tetapkan akumulasi penyusutan bobot selama pemanasan antara suhu kamar dan suhu lebih kurang 200° saat kurva mulai mendatar.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amilorida Hidroklorida BPFI* yang telah dikeringkan.

B. Buat larutan dalam air hingga kadar lebih kurang 600 µg per ml, dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 9,6 µg per ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amilorida Hidroklorida BPFI*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 100 ml campuran *metanol P*-air (1:1), titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik: diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml (0,1% sebagai HCl).

Susut pengeringan Tidak kurang dari 11,0% dan tidak lebih dari 13,0%; [*Catatan Jumlah zat uji yang digunakan pada penetapan jika perlu dapat disesuaikan dengan kepekaan alat.*] Lakukan penetapan secara *Analisis Termal* <741> sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, panaskan dengan kenaikan suhu 10° per menit antara suhu kamar dan 225° di bawah aliran *nitrogen P* dengan laju alir 40 ml per menit. Dari termogram tetapkan akumulasi penyusutan bobot selama pemanasan antara suhu kamar dan suhu lebih kurang 200° saat kurva mulai mendatar.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan pelarut *dimetil sulfoksida P*.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *tetrahidrofuran P*-amonium hidroksida 3 N (15:2)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amilorida Hidroklorida BPFI* dan buat satu seri larutan *A, B, C, D, E* dan *F* dengan melarutkan dan mengencerkan dalam campuran *metanol P*-kloroform *P* (4:1) hingga kadar berturut-turut 4000, 40, 20, 8, 4 dan 2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *metanol P*-kloroform *P* (4:1) hingga kadar 4 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku A, B, C, D, E* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dicuci dengan *metanol P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati di bawah cahaya ultraviolet panjang gelombang 366 nm: hingga *R_f* bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A*. Perkirakan kadar setiap bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap bercak utama dari *Larutan baku B, C, D, E* dan *F*: jumlah intensitas bercak lain tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku B* atau tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 100 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, dan 15 ml *dioksan P*, campur. Tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 26,61 mg C₆H₈CIN₇O.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET AMILORIDA HIDROKLORIDA Amiloride Hydrochloride Tablet

Tablet *Amilorida Hidroklorida* mengandung *Amilorida Hidroklorida*, C₆H₈CIN₇O.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amilorida Hidroklorida BPFI*; lakukan *Analisis termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, panaskan dengan kenaikan suhu 10° per menit antara suhu kamar sampai 225° di bawah aliran *nitrogen P* dengan laju alir 40 ml per menit. Dari termogram tetapkan akumulasi penyusutan bobot selama pemanasan antara suhu kamar dan suhu lebih kurang 200° saat kurva mulai mendatar.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran tetrahidrofuran *P*-amonium hidroksida 3 *N* (22:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amilorida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 5 mg amilorida hidroklorida ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 μ l *Larutan uji* dan 10 μ l *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P*. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati dengan cahaya ultraviolet 254 nm; harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml asam klorida 0,1 *N*.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_8CIN_7O.HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan asam klorida 0,1 *N* bandingkan dengan serapan baku *Amilorida Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 363 nm. Sejumlah metanol, tidak lebih dari 2% dari volume total *Larutan baku* dapat digunakan untuk melarutkan amilorida hidroklorida.

Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_8CIN_7O.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet yang telah diserbuk halus ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml asam klorida 0,1 *N*, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan asam klorida 0,1 *N* sampai tanda, campur dan sentrifus. Encerkan sejumlah beningan hingga kadar 10 μ g per ml. Ukur serapan larutan ini dan larutan baku *Amilorida Hidroklorida BPFI* 10 μ g per ml dalam pelarut yang sama, pada panjang gelombang 363 nm, menggunakan asam klorida 0,1 *N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg amilorida hidriklorida, $C_6H_8CIN_7O.HCl$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah mg amilorida hidroklorida yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Amilorida Hidroklorida BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku* yang telah dikoreksi terhadap penyusutan bobot; *D* adalah kadar amilorida hidroklorida dalam μ g per ml *Larutan uji* sesuai etiket dan pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 136 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 800 ml air, tambahkan asam fosfat *P* secukupnya hingga diperoleh pH 3,0. Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P*-*Dapar* (71:25:4), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amilorida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,0 mg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *metanol P* dan 2,0 ml asam klorida 0,1 *N*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan baku ini mengandung *Amilorida Hidroklorida BPFI*, lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg amilorida hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 15,0 ml *metanol P* dan asam klorida 0,1 *N*. Sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda, sonikasi lagi selama 10 menit, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan dari puncak utama tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg amilorida hidroklorida, $C_6H_8CIN_7O.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

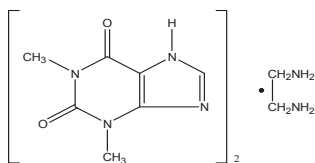
C adalah kadar *Amilorida Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* yang telah dikoreksi terhadap penyusutan bobot; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMINOFILIN

Teofilin Etilendiamin

Aminophyline



Senyawa teofilin dengan etilendiamina (2:1) [31777-34-0]
 $C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ BM 420,43
 $C_{16}H_{24}N_{10}O_4 \cdot 2H_2O$ [49746-06-7] BM 456,46

Aminofilin adalah senyawa anhidrat atau mengandung tidak lebih dari 2 molekul hidrat. Mengandung tidak kurang dari 84,0% dan tidak lebih dari 87,4% Teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Butir atau serbuk; putih atau agak kekuningan; bau amonia lemah, rasa pahit. Jika dibiarkan di udara terbuka, perlahan-lahan kehilangan etilendiamin dan menyerap karbon dioksida dengan melepaskan teofilin. Larutan bersifat basa terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Tidak larut dalam etanol dan dalam eter; Larutan 1 g dalam 25 ml air menghasilkan larutan jernih; larutan 1 g dalam 5 ml air menghablur jika didiamkan dan larut kembali jika ditambah sedikit etilendiamin.

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 20 ml air tambahkan sambil diaduk 1 ml *asam klorida 3 N*. Saring dan simpan filtrat. Cuci endapan dengan air dingin dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan teofilin yang diperoleh melebur antara 270° dan 274° .

B. Pada lebih kurang 10 mg endapan kering diperoleh pada *Identifikasi A*, masukkan ke dalam cawan porselen, tambahkan 1 ml *asam klorida P* dan 100 mg *kalium klorat P*, uapkan di atas tangas uap hingga kering, balikkan cawan di atas wadah yang berisi beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N*: residu berwarna ungu yang hilang dengan penambahan larutan alkali.

C. Pada filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* tambahkan 0,5 ml *benzensulfonil klorida P* dan basakan dengan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*, kocok selama 10 menit, asamkan dengan 5 ml *asam klorida 3 N*, dinginkan, kumpulkan endapan etilendiamina disulfonamida, cuci dengan air, hablurkan kembali dari air, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan melebur antara 164° dan 171° .

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,75% (anhidrat) dan tidak lebih dari 7,9% (hidrat): lakukan penetapan

menggunakan 1,5 g zat, dengan campuran 25 ml *kloroform P* dan 25 ml *metanol P* sebagai pengganti pelarut metanol.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan uji Buat larutan dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali yang tertera pada *Larutan baku* dalam uji *Cemaran Senyawa Organik Mudah Menguap* <471>.

Kandungan etilendiamin Antara 157 dan 175 mg per g $C_7H_8N_4O_2$ yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 500 mg aminofilin, larutkan dalam 30 ml air, tambahkan *jingga metil LP*, tirasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*.

Tiap ml *asam klorida 0,1 N*
setara dengan 3,005 mg $C_2H_8N_2$

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 200 ml *metanol P* dan 960 mg *natrium-1-pentanasulfonat P* dan air secukupnya hingga 1 liter. Atur dengan penambahan *asam asetat glasial P* hingga pH $2,9 \pm 0,1$, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-*metanol P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan larutan pengencer hingga kadar lebih kurang 0,80 mg per ml.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah teobromin dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per ml. Pipet 20 ml larutan ini ke dalam labu tentukur-25 ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur-250 ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Waktu retensi relatif teobromin dan teofilin berturut-turut 0,65 dan 1,0 faktor ikutan puncak teofilin tidak lebih dari 2,0 dan resolusi, *R*, antara puncak teobromin dan teofilin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam aminofilin dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI AMINOFILIN

Aminophyline Injection

Injeksi Aminofilin adalah larutan steril Aminofilin dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril teofilin dalam *Air untuk injeksi* yang dibuat dengan penambahan etilendiamin. Tiap ml mengandung Aminofilin setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi Aminofilin boleh mengandung etilendiamin berlebih tetapi tidak boleh ditambah zat lain untuk pengaturan pH.
[Catatan Injeksi tidak boleh digunakan jika telah terlihat hablur yang memisah].

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari teofilin; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Encerkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin dengan air hingga lebih kurang 20 ml, tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N* atau secukupnya sambil terus diaduk hingga teofilin mengendap sempurna. Saring, filtrat menunjukkan *Identifikasi C* seperti tertera pada *Aminofilin*.

Cuci endapan dengan sedikit air dingin, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; endapan melebur antara 270° dan 274° dan menunjukkan *Identifikasi B* seperti tertera pada *Aminofilin*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mg aminofilin.

pH <1071> Antara 8,6 dan 9,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Kandungan etilendiamina Antara 166 mg dan 192 mg per g teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan sebagai berikut: Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin, jika perlu encerkan dengan air hingga lebih kurang 30 ml. Tambahkan *jingga metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*.

Tiap ml asam klorida 0,1 N setara dengan 3,005 mg $C_2H_8N_2$

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Aminofilin*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg teofilin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Aminofilin*. Hitung jumlah dalam mg teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam larutan injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal bebas karbondioksida, dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

Penandaan Cantumkan kandungan teofilin anhidrat.

TABLET AMINOFILIN

Aminophyline Tablet

Tablet Aminofilin mengandung Aminofilin setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Tablet Aminofilin yang disimpan dalam wadah tertutup rapat, bila dibuka akan memberikan bau amoniak yang kuat. Ini disebabkan terbentuknya uap dari etilendiamin.]

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Maserasi sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin dengan 25 ml air dan saring; filtrat menunjukkan reaksi basa terhadap *lakmus P*. Pada filtrat tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N*, aduk dan dinginkan jika perlu, hingga terbentuk endapan. Saring dan simpan filtrat. Cuci endapan dengan sedikit air yang didinginkan dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan yang diperoleh menunjukkan *Identifikasi B* seperti tertera pada *Aminofilin* dan jika dihablurkan kembali dari air dan dikeringkan pada suhu 105° selama 1 jam, melebur antara 270° dari 274°.

B. Filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* menunjukkan *Identifikasi C* seperti tertera pada *Aminofilin*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit untuk tablet salut enterik, lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet Salut Enterik*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan sejumlah teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, yang larut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Teofilin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q) $C_7H_8NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 200 ml air, kocok hingga hancur sempurna. Tambahkan air sampai tanda. Saring dan buang 20 ml filtrat pertama. Ukur serapan larutan ini (jika perlu diencerkan) dan larutan baku *Teofilin BPFI* lebih kurang 10 µg per ml, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm terhadap air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah teofilin anhidrat dalam mg yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar teofilin dalam µg per ml larutan tablet, berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan; *C* adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam µg per ml larutan baku *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kandungan etilendiamin Antara 152 dan 178 mg per g teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama sejumlah serbuk tablet seperti tertera

pada *Penetapan kadar* setara dengan lebih kurang 350 mg aminofilin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml, tambahkan 20 ml air dan digesti pada suhu 50°, sambil sering dikocok selama 30 menit. Dinginkan, saring ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml dan cuci dengan air hingga air cucian bereaksi netral terhadap *lakmus P*. Kumpulkan filtrat dan cairan cucian, tambahkan *jingga metil LP* dan titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*.

*Tiap ml asam klorida 0,1 N
setara dengan 3,005 mg C₂H₈N₂*

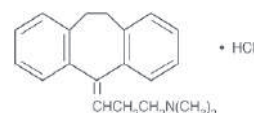
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 2 g aminofilin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml tambahkan campuran 50 ml air dan 15 ml *amonium hidroksida 6 N*, biarkan selama 30 menit dengan seringkali dikocok, bila perlu hangatkan sampai suhu lebih kurang 50° untuk membantu kelarutan. Jika dihangatkan, dinginkan campuran hingga suhu ruang, tambahkan air sampai tanda. Sentrifus lebih kurang 50 ml campuran dan pipet beningan setara dengan lebih kurang 250 mg aminofilin, ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, dan encerkan dengan air hingga lebih kurang 40 ml. Tambahkan 8 ml *amonium hidroksida 6 N* dan lakukan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Injeksi Aminofilin* mulai dari "Tambahkan 20,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*".

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 18,02 mg C₇H₈N₄O₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMITRIPTILIN HIDROKLORIDA

Amitriptyline Hydrochloride



*10,11-Dihidro-N,N-dimetil-5H-dibenzo[a,d] sikloheptan-
A^{5,7} propilamina hidroklorida* [549-18-8]

$C_{20}H_{23}N.HCl$ BM 313,86
Amitriptilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{23}N.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur kecil; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Amitriptilin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Amitriptilin BPFI*, (Dinbenzosuberone; [10,11-

dihidro-5H-dibenzo[a,d] siklohepten-5-on ($C_{15}H_{12}O$ BM 208,26). Senyawa sejenis B Amitriptilin BPFI, (Amitriptinol; [-3-(dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d] siklohepten-5-ol] ($C_{20}H_{25}O$ BM 295,42). Siklobenzaprin Hidroklorida BPFI, lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan Nortriptilin Hidroklorida BPFI, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Amitriptilin Hidroklorida BPFI.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti diperoleh pada Penetapan kadar.

C. Menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 199°.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg suhu 60° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis A Amitriptilin	0,35	0,05
Senyawa Sejenis B Amitriptilin	0,52	0,15
Nortriptilin Hidroklorida	0,60	0,15
Siklobenzaprin Hidroklorida	0,76	0,15
Amitriptilin Hidroklorida	1,0	-
Cemaran Lain	-	masing-masing 0,1
Jumlah Semua Cemaran	-	1,0

[Catatan: Abaikan puncak dengan waktu retensi relatif kurang dari 0,22. Gunakan respons puncak amitriptilin hidroklorida dari Larutan baku dan kadar amitriptilin

hidroklorida dalam Larutan baku untuk menghitung persentase senyawa sejenis lain yang tidak diketahui.]

Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Asam fosfat encer, Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar.

Larutan uji Gunakan Larutan uji persediaan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama lebih kurang 20 µl Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak senyawa sejenis amitriptilin dari Larutan baku; C_s adalah kadar masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Asam fosfat encer Campuran asam fosfat P-air (1:10).

Dapar Larutkan 1,42 g natrium fosfat dibasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 7,7 dengan penambahan Asam fosfat encer.

Fase gerak Buat campuran metanol P-Dapar (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Amitriptilin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Encerkan Larutan uji persediaan dalam Fase gerak (1:5).

Larutan A persediaan Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Amitriptilin BPFI, larutkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan B persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah Amitriptilin Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis B Amitriptilin BPFI, Siklobenzaprin Hidroklorida BPFI, dan Nortriptilin Hidroklorida BPFI dan larutkan dalam Fase gerak hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,4 mg per ml; 0,6 mg per ml; 0,6 mg per ml dan 0,6 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan sejumlah volume Larutan A persediaan dan Larutan B persediaan dengan

Fase gerak hingga kadar amitriptilin hidroklorida, senyawa sejenis A amitriptilin, senyawa sejenis B amitriptilin, siklobenzaprin hidroklorida dan nortriptilin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 1 µg per ml; 0,5 µg per ml; 1,5 µg per ml; 1,5 µg per ml dan 1,5 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis tertera pada *Tabel* dalam *Senyawa sejenis*; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B amitriptilin dengan puncak nortriptilin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 40 menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amitriptilin hidroklorida, C₂₀H₂₃N.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Amitriptilin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET AMITRIPTILIN HIDROKLORIDA

Amitriptyline Hydrochloride Tablet

Tablet Amitriptilin Hidroklorida mengandung Amitriptilin Hidroklorida, C₂₀H₂₃N.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amitriptilin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° hingga bobot tetap sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg amitriptilin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *metanol P*, kocok dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan, pipet 10 ml filtrat dan encerkan dengan

metanol P hingga 100 ml. Spektrum serapan larutan menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Amitriptilin Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe I : 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah amitriptilin hidroklorida, C₂₀H₂₃N.HCl, yang terlarut dengan mengukur alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Amitriptilin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₂₀H₂₃N.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 11,04 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 2,5±0,5 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (58:42), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amitriptilin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan 250 ml *Fase gerak*, kocok selama 1 jam atau sampai tablet hancur. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda dan saring. Encerkan sejumlah volume filtrat (*V_F* ml) dengan *Fase gerak* (*V_A* ml) hingga kadar amitriptilin hidroklorida lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg,

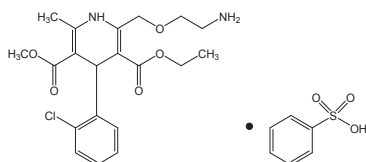
amitriptilin hidroklorida, $C_{20}H_{23}N.HCl$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{20} \right) \left(\frac{V_A}{V_F} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Amitriptilin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; V_A dan V_F berturut-turut adalah volume dalam ml Fase gerak dan filtrat pada pengenceran Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amitriptilin hidroklorida dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

AMLODIPIN BESILAT Amlodipine Besylate



3-Etil5-metil(±)-2-[(2-aminoetoksi)methyl]-4-(o-kloro-fenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridin dikarboksilat mono benzen sulfonat [111470-99-6]

$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_5O_3S$

BM 567,05

Amlodipin Besilat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_5O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam 2-propanol dan dalam air.

Baku pembanding Amlodipin Besilat BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Amlodipin Besilat BPFI.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Rotasi optik <1081> Antara $-0,10^\circ$ dan $+0,10^\circ$; lakukan penetapan pada 20° menggunakan larutan 10 mg per ml dalam metanol P .

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Uji 1 Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran metil isobutil keton P -air-asam asetat glasial P (50:25:25), kocok dan biarkan sampai terpisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 14 mg Amlodipin Besilat BPFI, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 0,2 ml metanol P .

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Amlodipin Besilat BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet 3 ml Larutan baku ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 1 ml Larutan baku ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 140 mg zat, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar 70 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan baku 1, dan Larutan baku 2 pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan panaskan pada suhu 80° selama 15 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 dan 365 nm. Harga R_f bercak lain selain bercak utama Larutan kesesuaian sistem berturut-turut adalah lebih kurang 0,18 dan 0,22. Intensitas bercak lain selain bercak utama pada Larutan uji tidak lebih besar dari bercak pada Larutan baku 1 (0,3%). Tidak lebih dari dua bercak pada Larutan uji lebih besar dari bercak pada Larutan baku 2 (0,1%).

Uji 2 Tidak lebih dari 0,3% masing-masing untuk cemaran A amlodipin dan jumlah cemaran lain. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 3,0 dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam 5 ml hidrogen peroksida P , panaskan pada suhu 70° selama 45 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Amlodipin Besilat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 3 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi $L1$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem. Rekam kromatogram dan ukur

respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak cemaran A amlodipin (3-etil-5-metil 2-[(2-aminoetoksi) metil]-4-(2-klorofenil)-6-metilpiridin-3,5-dikarboksilat] dan puncak amlodipin tidak kurang dari 4,5; waktu retensi relatif benzen sulfonat, cemaran A amlodipin dan amlodipin berturut-turut adalah lebih kurang 0,2; 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tiga kali waktu retensi amlodipin besilat, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif cemaran A amlodipin dan cemaran lain berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; C_s dan C_u berturut-turut adalah kadar amlodipin besilat dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak amlodipin besilat dari *Larutan baku*. Abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,03% dan puncak benzen sulfonat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,0 Larutkan 7,0 ml *trietilamin P* dalam 800 ml air. Atur pH hingga 3,0 $\pm$ 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,0-metanol P-asetonitril P* (50:35:15), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam persentase, amlodipin besilat, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$, dalam zat dengan rumus:

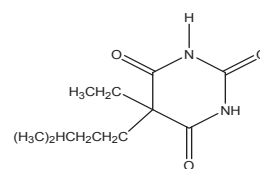
$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Amlodipin Besilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar amlodipin besilat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam suhu ruang.

AMOBARBITAL

Amobarbital



Asam 5-etil-5-isopentilbarbiturat [57-43-2]

$C_{11}H_{18}N_2O_3$

BM 226,27

Amobarbital mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_{18}N_2O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa pahit; pH larutan jenuh lebih kurang 5,6 tetapkan secara potensiometrik.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam eter; larut dalam kloroform, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam alkali karbonat.

Baku pembanding *Amobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amobarbital BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam campuran *etanol P-dapar borat alkali pH 9,6* (1 dalam 20) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amobarbital BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Didihkan 200 mg dengan 10 ml *natrium hidroksida* 1 N; terbentuk amoniak.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 156° dan 161°, tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 3°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

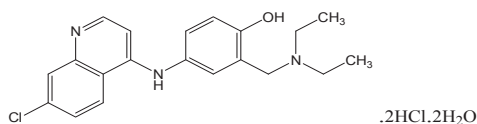
Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml larutkan dalam 60 ml *dimetilformamida P*. Tambahkan 4 tetes *birutimol LP* dan titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV*, gunakan pengaduk magnetik dan hindarkan serapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 N setara dengan 22,63 mg C₁₁H₁₈N₂O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMODIAKUIN HIDROKLORIDA Amodiaquine Hydrochloride



4-[(7-kloro-4-kuinilil)amino]- α -(dietilamino)-o-kresol dihidroklorida dihidrat [6398-98-7].

C₂₀H₂₂ClN₃O₂·2HCl·2H₂O

BM 464,81

Anhidrat

BM 428,79

Amodiaquin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₂₀H₂₂ClN₃O₂·2HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; kuning; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam benzen, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Amodiaquin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kesempurnaan melarut <901> Larutan jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 200 mg zat dalam 10 ml air.

Identifikasi

A. Masukkan 20 mg zat ke dalam corong pisah, larutkan dalam 10 ml air, tambahkan 1 ml *amonium hidroksida P*, ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*. Tampung dan uapkan ekstrak kloroform, kemudian keringkan residu pada 105° selama 2 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amodiaquin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml zat dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amodiaquin Hidroklorida BPFI*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak kurang dari 7,0% dan tidak lebih dari 9,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* dan *etanol mutlak P* (9:1).

Larutan baku 1 Timbang lebih kurang 20 mg *Amodiaquin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca. Tambahkan 1 ml *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P*, kocok kuat selama 2 menit. Biarkan padatan mengendap, tuang cairan ke dalam tabung kedua.

Larutan baku 2 Encerkan 1 bagian volume *Larutan baku 1* dengan *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* hingga 200 bagian volume larutan.

Larutan uji Timbang lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca. Tambahkan 10 ml *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P*, kocok dengan kuat selama 2 menit. Biarkan padatan mengendap, tuang cairan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca kedua.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat. Biarkan kering dan amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*. Tidak terdapat bercak

sekunder dari *Larutan uji* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku* 2.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode V Memenuhi syarat; gunakan *dimetil sulfoksida LP* sebagai pelarut.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan *Larutan uji* dan larutan *Amodiakuin Hidroklorida BPFI* dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) dengan kadar lebih kurang 15 µg per ml pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 342 nm. Gunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, amodiakuin hidroklorida, $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Amodiakuin hidroklorida BPFI* dalam µg per ml larutan baku; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET AMODIAKUIN HIDROKLORIDA

Amodiaquin Hydrochloride Tablet

Tablet Amodiakuin Hidroklorida mengandung Amodiakuin Hidroklorida, $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$, setara dengan Amodiakuin, $C_{20}H_{22}ClN_3O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amodiakuin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Gerus 1 tablet atau lebih, masukkan serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg amodiakuin ke dalam corong pisah 125 ml. Tambahkan 20 ml air, kocok selama 1 menit. Tambahkan 25 ml *kloroform P* dan 1 ml *amonium hidroksida P*, kocok selama 2 menit dan setelah mengendap saring ekstrak kloroform melalui kapas yang telah dibasahi *kloroform P*, tampung ekstrak ke dalam wadah yang sesuai untuk penguapan. Uapkan kloroform dan keringkan residu pada 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum

hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Amodiakuin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan uji yang dibuat seperti pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amodiakuin Hidroklorida BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan Baku Amodiakuin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 342 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$, setara dengan $C_{20}H_{22}ClN_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg amodiakuin masukkan ke dalam gelas piala 250-ml, tambahkan 100 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100). Panaskan di atas tangas uap selama lebih kurang 15 menit dengan sekali-sekali digoyang. Dinginkan pada suhu ruang, pindahkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Pipet 10 ml beningan ke dalam corong pisah 125-ml. Tambahkan lebih kurang 10 ml *asam klorida P* (1 dalam 100), cuci dengan 20 ml *kloroform P*, buang lapisan kloroform. Tambahkan 4,5 ml *natrium hidroksida 1 N*, ekstraksi empat kali tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Ekstraksi kumpulan kloroform tiga kali tiap kali dengan 50 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100). Kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 342 nm, gunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sebagai blangko. Bandingkan dengan *Amodiakuin Hidroklorida BPFI* dengan kadar lebih kurang 15 µg per ml yang diperlakukan sama dengan larutan uji. Hitung jumlah dalam mg amodiakuin hidroklorida, $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

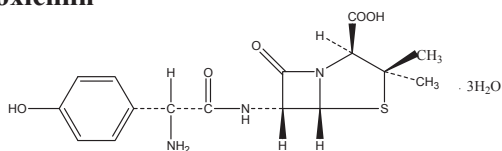
$$21,68 C \left(\frac{A_c}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Amodiakuin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml larutan baku dihitung terhadap zat anhidrat; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Kadar amodiakuin, C₂₀H₂₂ClN₃O, ditetapkan dengan cara dikalikan dengan 0,7656.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMOKSISILIN

Amoxicillin



Asam (2S,5R,6R)-6[(R)-(-)-2-amino-2-(p-hidroksifenil)asetamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]-heptan-2-karboksilat trihidrat [61336-70-7]

C₁₆H₁₉N₃O₅S·3H₂O BM 419,45

Anhidrat [26787-78-0] BM 365,41

Amoksisilin mengandung tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg, C₁₆H₁₉N₃O₅S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam metanol; tidak larut dalam benzen, dalam karbon tetraklorida dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk trihidrat dari amoksisilin. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Amoksisilin BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Ph <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 2 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 11,5% dan 14,5%.

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

Syarat lain Jika pada etiket tertera amoksisilin steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Amoksisilin untuk*

suspensi injeksi. Jika pada etiket tertera amoksisilin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Amoksisilin untuk suspensi injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 13,6 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 2 liter air, atur pH hingga 5,0±0,1 dengan larutan kalium hidroksida *P* 45% b/b.

Fase gerak Buat campuran *Pengencer* dan *asetonitril P* (96:4), saring. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Turunkan kadar *asetonitril P* untuk menaikkan waktu retensi amoksisilin.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, antara 1,1 dan 2,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg Amoksisilin, C₁₆H₁₉N₃O₅S, per mg yang digunakan dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan amoksisilin yang tercantum dalam *Amoksisilin BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah jumlah zat yang ditimbang untuk pembuatan *Larutan uji* dalam mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

KAPSUL AMOKSISILIN

Amoxicillin Capsule

Kapsul Amoksisilin mengandung Amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk trihidrat dari Amoksisilin. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Buat *Larutan uji* setara dengan 4 mg amoksisilin per ml dengan menambahkan *asam klorida 0,1 N* pada serbuk isi kapsul. Buat *Larutan baku Amoksisilin BPFI* dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar 4 mg per ml. Gunakan dalam waktu 10 menit setelah penyiapan. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan campuran fase gerak *metanol P-kloroform P-air-piridin P* (90:80:30:10), biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan menguap dan keringkan dengan aliran udara hangat selama 10 menit dan semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* dalam *etanol P* dengan kadar 3 mg per ml dan keringkan pada suhu 110° selama 15 menit. Harga R_f dari bercak utama yang diperoleh dari larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari larutan baku.

Disolusi <1231>

Uji I

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe I : 100 rpm untuk kapsul berisi 250 mg.

Alat tipe II : 75 rpm, untuk kapsul berisi 500 mg.

Waktu : 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan jika perlu diencerkan dengan media disolusi dan serapan *Larutan Baku Amoksisilin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji II

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe I : 100 rpm.

Waktu : 90 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan jika perlu diencerkan dengan air dan serapan larutan baku *Amoksisilin BPFI* dalam media yang sama dan diketahui kadarnya pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* tidak lebih dari 14,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksisilin*.

Larutan uji Timbang isi tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg amoksisilin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu sonikasi agar larut sempurna. Saring larutan melalui penyaring 1 μ m atau dengan porositas lebih halus, dan gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksisilin*. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0,2 CP \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika bukan *UJI I* yang digunakan, etiket harus menyatakan uji disolusi yang digunakan.

TABLET AMOKSISILIN

Amoxicillin Tablet

Tablet Amoksisilin mengandung Amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% seperti tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *metanol P-kloroform P-air-piridin P* (90:80:30:10).

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* 3 mg per ml dalam *etanol P*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Amoksisilin BPFI*, larutkan dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml. Gunakan dalam waktu 10 menit setelah pembuatan.

Larutan uji Pada sejumlah serbuk tablet tambahkan asam klorida 0,1 N hingga kadar setara dengan lebih kurang 4 mg per ml. Gunakan dalam waktu 10 menit setelah pembuatan.

Volume penotolan 5 µl.

Prosedur Keringkan lempeng dengan udara hangat selama 10 menit. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyempotkan *Penampak bercak*. Keringkan pada 110° selama 5 menit.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 5,0 Larutkan lebih kurang 27,2 g kalium fosfat monobasa P dalam 3 liter air, atur pH hingga $5,0 \pm 0,1$ dengan penambahan kalium hidroksida 45% (b/b). Encerkan dengan air hingga 4 liter.

Fase gerak Buat campuran **Dapar pH 5,0-asetonitril P** (3900:100), saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Amoksisilin BPFI, larutkan dan encerkan dengan **Dapar pH 5,0** hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. Gunakan larutan ini dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Larutan uji Saring sejumlah alikuot melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,045 mg per ml. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1 dan kolom pelindung 2 cm x 2 mm berisi bahan pengisi L2. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit, pertahankan suhu kolom pada $40 \pm 1^\circ$. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: faktor kapasitas, k' , antara 1,1 dan 2,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ terlarut dengan rumus:

$$0,9 DCP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

D adalah faktor pengenceran **Larutan uji**; C adalah kadar Amoksisilin BPFI dalam mg per ml **Larutan baku**; P

adalah kandungan amoksisilin dalam µg per mg Amoksisilin BPFI; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak **Larutan uji** dan **Larutan baku**.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet kunyah Lakukan **Prosedur** disolusi seperti di atas.

Untuk tablet kunyah yang mengandung 200 mg atau 400 mg

Waktu : 20 menit

Toleransi : Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet kunyah yang mengandung 125 mg atau 250 mg

Waktu : 90 menit

Toleransi : Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, **Pengencer**, **Larutan baku**, dan **Sistem kromatografi** lakukan seperti tertera pada **Penetapan kadar** dalam Amoksisilin.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam blender berkecepatan tinggi yang berisi sejumlah volume **Pengencer** yang diukur saksama hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml amoksisilin anhidrat. Blender selama 4 ± 1 menit, Biarkan lebih kurang 5 menit dan sentrifus sebagian campuran. [Catatan Jika volume **Pengencer** yang tersedia lebih dari 500 ml, masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur dengan kapasitas tertentu hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml amoksisilin anhidrat, tambahkan **Pengencer** lebih kurang tiga per empat kapasitas labu, sonikasi selama 5 menit dan encerkan dengan **Pengencer** sampai tanda dan aduk dengan pengaduk magnetik selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus sebagian campuran.] Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil. Gunakan larutan ini dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Prosedur Lakukan sesuai **Prosedur** seperti tertera pada **Penetapan kadar** dalam Amoksisilin. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{V}{5000} \right) CP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Amoksisilin BPFI dalam mg per ml **Larutan baku**; P adalah kandungan amoksisilin dalam µg per mg Amoksisilin BPFI; V adalah volume **Pengencer** dalam ml yang digunakan dalam **Larutan uji**;

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Etiket tablet kunyah menyatakan bahwa harus dikunyah sebelum ditelan. Tablet yang ditujukan hanya untuk obat hewan juga harus diberi etiket, hanya untuk penggunaan hewan.

AMOKSISILIN UNTUK SUSPENSI ORAL Amoxicillin for Oral Suspension

Amoksisilin untuk Suspensi Oral mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, pengaroma, pengawet, penstabil, pemanis dan pensuspensi yang sesuai.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Buat larutan yang mengandung setara 4 mg amoksisilin dengan penambahan *asam klorida 0,1 N* pada sejumlah amoksisilin untuk suspensi oral. Biarkan larutan selama 5 menit sebelum digunakan: larutan memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Amoksisilin*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; dalam suspensi yang disiapkan seperti pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Keseragaman sediaan <911> Untuk padatan yang dikemas dalam wadah satuan tunggal: memenuhi syarat.

Volume berpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksisilin*.

Larutan uji Encerkan secara kuantitatif dan bertahap sejumlah volume seperti tertera pada etiket, dicampur segar dan bebas gelembung udara, dalam *Pengencer* hingga diperoleh larutan yang mengandung 1 mg amoksisilin anhidrat per ml. Saring melalui penyaring 1 μ m atau porositas lebih halus dan gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

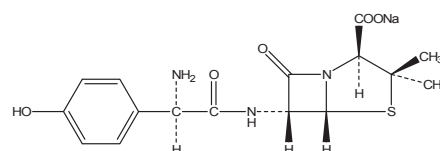
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksisilin*. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dalam tiap ml suspensi oral yang dikonsitusi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah dalam mg per ml amoksisilin anhidrat yang tertera pada etiket amoksisilin untuk suspensi oral yang disiapkan; D adalah kadar dalam mg per ml amoksisilin anhidrat dalam *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tercantum pada etiket dalam amoksisilin untuk suspensi oral yang disiapkan dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

AMOKSISILIN NATRIUM Amoxicillin Sodium



Natrium-(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-(4-hidroksifenil)asetamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3,2,0]-heptan-2-karboksilat
 $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ BM 387,4

Amoksisilin Natrium mengandung tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, dihitung sebagai anhidrat. Jumlah persentase kandungan hasil uraian, dinyatakan sebagai $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, amoksisilin natrium, asam 2-etil-heksanoat dan natrium klorida, tidak kurang dari 95,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih; sangat higroskopik.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam aseton, praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Amoksisilin Natrium BPFI*; *Amoksisilin Trihidrat BPFI*; *Ampisilin Trihidrat BPFI*.

Identifikasi Uji *A* dapat diabaikan jika Uji *B*, *C* dan *D* dilakukan. Uji *B* dan *C* dapat diabaikan jika *A* dan *D* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amoksisilin Natrium BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Larutkan 25 mg zat dalam 10 ml *natrium bikarbonat LP*.

Larutan baku A Larutkan 25,0 mg *Amoksisilin Trihidrat BPFI* dalam 10 ml *natrium bikarbonat LP*.

Larutan baku B Larutkan 25,0 mg *Amoksisilin BPFI* dan 25,0 mg *Ampisilin trihidrat BPFI* dalam 10 ml *natrium bikarbonat LP*.

Fase gerak Campuran *aseton P* dan larutan *amonium asetat P* 15,4 % (10:90), atur pH hingga 5,0 dengan menggunakan *asam asetat glasial P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1,0 µl *Larutan uji*, *Larutan baku A*, *Larutan Baku B* pada lempeng kromatografi *silika gel HP* yang tersilanisasi. Lakukan kromatografi dengan jarak rambat 15 cm dalam *Fase gerak*. Biarkan lempeng kering di udara dan paparkan dengan uap iodum hingga bercak tampak. Bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* mempunyai harga R_f warna dan ukuran yang sama dengan bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku A*. Pengujian tidak memenuhi syarat kecuali kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku B* menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan sempurna.

C. Masukkan lebih kurang 2 mg ke dalam tabung reaksi dengan ukuran panjang lebih kurang 150 mm dan diameter 15 mm. Basahkan dengan 0,05 ml air dan tambahkan 2 ml *asam sulfat-formaldehida LP* goyangkan tabung; larutan praktis tidak berwarna. Panaskan tabung dalam tangas air selama 1 menit: terjadi warna kuning tua.

D. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara C dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Tidak lebih opalesen dari *Suspensi padanan II*; larutkan 1,0 g dalam 10,0 ml air: larutan tidak boleh lebih keruh dari *Suspensi padanan II*. Larutan mula-mula boleh berwarna merah muda. Setelah 5 menit, ukur serapan pada 430 nm: serapan tidak lebih besar dari 0,20.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam 20 ml *air bebas karbon dioksida P*.

Rotasi jenis <1081> Antara +240° dan +290° dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan 62,5 mg yang dilarutkan dalam larutan *kalium biftalat P* 0,4% hingga 25,0 ml.

Hasil degradasi Tidak lebih dari 9,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada 250 mg zat tambahkan 25 ml *dapar pH 9,0* dan 0,5 ml *anhidrida asetat P*, aduk selama 3 menit. Tambahkan 10 ml *dapar asetat pH 4,6*. Segera titrasi dengan *raksa(II) nitrat 0,02 M LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode baku *raksa(I) sulfat* dan elektrode indikator platina atau raksa. Abaikan infeksi awal pada kurva titrasi. Hitung persentase hasil degradasi (D), amoksisilin natrium, $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, dengan rumus:

$$\frac{0,7748n}{m}$$

m

m adalah bobot dalam g zat uji; *n* adalah volume dalam ml *raksa(II) nitrat 0,02 M LV* yang digunakan.

Dimetilanilin Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan 50,0 mg *naftalen P* dalam *sikloheksan P* hingga 50,0 ml larutan ini, tambahkan *sikloheksan P* hingga 100,0 ml.

Larutan baku pada 50,0 mg *dimetilanilin P* tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan 20 ml air, kocok hingga larut dan encerkan dengan air hingga 50,0 ml. Pipet 5 ml larutan ini, encerkan dengan air hingga 250,0 ml. Pipet 1 ml larutan yang telah diencerkan, masukkan ke dalam tabung bersumbat kaca, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 ml *Larutan baku internal*. Tutup tabung dan kocok kuat selama 1 menit. Jika perlu sentrifus dan gunakan lapisan atas.

Larutan uji Masukkan sejumlah 1,0 g zat ke dalam tabung bersumbat kaca, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 ml *Larutan baku internal*. Tutup tabung dan kocok kuat-kuat selama 1 menit. Jika perlu sentrifus dan gunakan lapisan atas.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf yang dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIA*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 150°, 150° dan 120°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 30 ml per menit.

Asam 2-etilheksanoat Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan 0,50 g *asam valerat P* dalam 50 ml *heksan P*

Larutan baku Suspensikan 20,0 mg *asam 2-etil heksan P* dengan 5 ml air dalam labu bersumbat kaca. Tambahkan 3 ml *asam klorida encer P*, 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml *heksan P*. Tutup labu, kocok kuat-kuat selama 1 menit dan biarkan lapisan memisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan uji larutkan 1,00 g zat dalam 5 ml air dalam labu bersumbat kaca asah. Tambahkan 3 ml *asam klorida encer P*; 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml *heksan P* tutup labu, kocok kuat-kuat selama 1 menit dan biarkan lapisan memisah. Gunakan lapisan atas.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,8 m x 4 mm berisi bahan pengisi fase diam yang dapat memisahkan asam lemak bebas pada partikel penyangga. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 150°,

150° dan 145°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 45 ml per menit.

Natrium klorida Tidak lebih dari 2,0 % dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 1,000 g dalam 50 ml air dan tambahkan 10 ml *asam nitrat encer P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode indikator perak dan elektrode baku raksa(I) sulfat atau elektrode lain yang sesuai.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,845 mg NaCl*

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g dan 2 ml *Larutan baku timbal (10 bpj)*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan menggunakan 400 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, tambahkan 10 ml *dapar pH 9,0* dan 0,2 ml *anhidrida asetat P*, aduk selama 3 menit. Tambahkan 10,0 ml *natrium hidroksida 1 N*. Biarkan selama 15 menit. Tambahkan 10,0 ml *asam nitrat 1 N* dan 20 ml *dapar asetat pH 4,6*. Titrasi segera dengan *raksa(II) nitrat 0,02 M LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode baku *raksa(I) sulfat* dan elektrode indikator platina atau raksa. Titrasi perlahan hingga waktu titrasi lebih kurang 15 menit. Abaikan infleksi awal pada kurva. Hitung jumlah dalam persentase amoksisilin natrium, $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, dengan rumus:

$$\frac{0,7748 n_1}{m_1} - D$$

m_1 adalah bobot zat dalam g; n_1 adalah volume *raksa(II) nitrat 0,02 M* yang digunakan dalam ml; D adalah persentase hasil degradasi.

Amoksisilin Natrium yang dimaksud untuk pembuatan sediaan parenteral tanpa prosedur sterilisasi lebih lanjut harus memenuhi tambahan persyaratan berikut:

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg yang mengandung 20 mg zat uji per ml dalam *air untuk injeksi P*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara pada suhu antara 8° dan 15°. Jika bahan steril, simpan dalam wadah steril kedap udara.

TABLET AMOKSISILIN DAN KALIUM KLAVALANAT

Amoxicillin and Potassium Clavulanate Tablet

Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat mengandung Amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dan Asam Klavulanat, $C_8H_9NO_5$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, merupakan amoksisilin trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan dalam lemari pembeku. *Litium Klavulanat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dan simpan di tempat yang dingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu : 30 menit; atau 45 menit bagi tablet yang pada etiket tertera sebagai tablet kunyah.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah Amoksisilin ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) dan Asam klavulanat terlarut ($C_8H_9NO_5$) seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan penyesuaian volume.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dan tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_9NO_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk tablet kunyah dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dan (Q) $C_8H_9NO_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman bobot* untuk amoksisilin dan *Keseragaman kandungan* untuk Asam Klavulanat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,5% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin kurang dari atau sama dengan 250 mg; tidak lebih dari 10,0% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin lebih dari 250 mg tetapi kurang dari atau sama dengan 500 mg; tidak lebih dari 11,0% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin lebih dari 500 mg. Apabila pada etiket tercantum sebagai tablet kunyah, tidak lebih dari 6,0% jika tablet mengandung amoksisilin tidak kurang dari atau sama dengan 125 mg; tidak lebih dari 8,0% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin lebih dari 125 mg.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar natrium fosfat pH 4,4, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada

Penetapan kadar dalam Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral.

Larutan uji Larutkan tidak kurang dari 10 tablet, dalam air dengan bantuan pengaduk mekanik, pindahkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air sampai tanda. Saring sejumlah tertentu larutan ini, buang 10 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat yang diukur saksama secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml amoksisilin. Gunakan *Larutan uji* dalam waktu satu jam.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral*. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_3S$, dalam setiap tablet, dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah amoksisilin dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar amoksisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah tablet yang digunakan, jumlah asam klavulanat yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah mg, asam klavulanat ($C_8H_9NO_5$) dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah asam klavulanat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar asam klavulanat dalam mg per ml *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Litium Klavulanat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi asam klavulanat dalam µg per mg *Litium Klavulanat BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam klavulanat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada tablet kunyah mencantumkan kata 'dapat dikunyah' sejajar dengan nama obat. Penandaan menyatakan tablet kunyah dapat dikunyah dulu sebelum ditelan atau ditelan utuh.

AMOKSISILIN DAN KALIAM KLAVULANAT UNTUK SUSPENSIOAL

Amoxicillin and Potassium Clavulanate for Oral Suspension

Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral mengandung Amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_3S$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari yang tertera pada etiket, dan mengandung Asam Klavulanat, $C_8H_9NO_5$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, penambah rasa, pengawet, penstabil, pemanis dan bahan pensuspensi.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, merupakan amoksisilin trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan dalam lemari pembeku. *Litium Klavulanat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dan simpan di tempat yang dingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk serbuk kemasan tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk serbuk kemasan ganda.

pH <1071> Antara 3,8 dan 6,6; lakukan penetapan menggunakan suspensi segera setelah dikonstitusi sesuai etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar natrium fosfat pH 4,4 Larutkan 7,8 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga $4,4 \pm 0,1$ dengan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N* encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *dapar natrium fosfat pH 4,4* dan *metanol P* (95:5) dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFI* dan *Litium Klavulanat BPFI* larutkan dalam air hingga diperoleh kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 0,2 mg per ml.

Larutan uji Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral* yang diukur saksama, yang dikonstitusi seperti tertera pada etiket, dengan air hingga kadar amoksisilin lebih kurang 0,5 mg per ml. Aduk dengan pengaduk mekanik selama 10 menit dan saring. Gunakan

filtrat sebagai *Larutan uji* dalam waktu 1 jam setelah suspensi diencerkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom ukuran 30 cm x 4 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 - 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan asam klavulanat tidak kurang dari 3,5; efisiensi kolom masing-masing puncak analit tidak kurang dari 550 lempeng teoritis; faktor ikutan masing-masing puncak analit tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,5 untuk asam klavulanat dan 1,0 untuk amoksisilin. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, tiap ml zat uji dengan rumus:

$$CP \left(\frac{L}{1000D} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Amoksisilin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg Amoksisilin BPFI; *L* adalah jumlah amoksisilin yang tertera pada etiket dalam mg per ml dalam Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral terkonstitusi; *D* adalah kadar amoksisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket, volume suspensi oral terkonstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg asam klavulanat, $C_8H_9NO_5$, dalam tiap ml zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

L adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg per ml asam klavulanat dalam Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral terkonstitusi; *D* adalah kadar dalam mg per ml asam klavulanat dalam *Larutan uji*; *C* adalah kadar Litium Klavulanat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam µg asam klavulanat per mg Litium Klavulanat BPFI; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak asam klavulanat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada ruang dengan suhu terkendali.

AMONIA

Ammonia

Amonia [7664-41-7]

NH₃

BM 17,03

Amonia adalah larutan NH₃ yang mengandung tidak kurang dari 27,0% dan tidak lebih dari 31,0% b/b NH₃. Di udara terbuka amonia cepat hilang.

[Perhatian Penanganan amonia harus hati-hati sebab larutan bersifat kaustik dan uapnya bersifat iritasi. Dinginkan wadah sebelum dibuka dan tutup dengan kain atau sejenisnya pada waktu membuka. Jangan dicicipi dan cegah penghirupan uap.]

Pemerian Cairan; jernih, tidak berwarna; berbau khas, menusuk kuat. Bobot jenis kurang dari 0,90.

Identifikasi Letakkan batang pengaduk kaca yang telah dibasahi dengan asam klorida *P* dekat permukaan larutan: terbentuk kabut tebal putih.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan dengan menguapkan 10 ml dalam cawan platina atau cawan porselen yang telah ditara hingga kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 13 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: uapkan 1,7 ml di atas tangas uap hingga kering. Larutkan sisa dalam 2 ml asam asetat 1 *N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Zat mudah teroksidasi Pada campuran 4,0 dan 6,0 ml air tambahkan asam sulfat 2 *N* sampai sedikit asam dan 0,10 ml kalium permanganat 0,1 *N*: warna merah muda tidak hilang sempurna dalam 10 menit.

Penetapan kadar Masukkan dengan cepat sejumlah zat ke dalam wadah tertutup, berdinding tebal (dapat digunakan botol tahan tekanan) hingga tinggi cairan lebih kurang 20 cm, tutup. Kemudian dinginkan wadah dan isi hingga suhu 10° atau lebih rendah. Timbang saksama labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca yang berisi 35,0 ml asam sulfat 1 *N* LV. Masukkan pipet ukur ke dalam amonia yang telah didinginkan, biarkan cairan naik ke dalam pipet tanpa dihisap, angkat pipet dan bersihkan cairan yang menempel dan buang 1 ml larutan pertama. Letakkan ujung pipet tepat diatas permukaan asam sulfat 1 *N* dalam labu Erlenmeyer dan alirkan lebih kurang 2 ml ke dalam labu. Tutup labu, campur dan timbang kembali untuk memperoleh bobot contoh. Titrasi kelebihan asam dengan natrium hidroksida 1 *N* LV menggunakan indikator merah metil LP. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titration residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap ml asam sulfat 1 *N*
setara dengan 17,03 mg NH₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu tidak lebih dari 25°.

AMONIUM KLORIDA Ammonium Chloride

Amonium klorida [12125-02-9]

NH₄Cl

BM 53,49

Amonium Klorida mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% Amonium Klorida, NH₄Cl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur halus atau kasar; berwarna putih; rasa asin dan dingin higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam gliserin; lebih mudah larut dalam air mendidih; sedikit larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi Amonium dan Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,6 dan 6,0 lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, tambahkan 1 ml *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga menguap sempurna; sisa berwarna putih, kemudian pijarkan hingga bobot tetap.

Tiosianat Asamkan 10 ml larutan (1 dalam 10) zat dengan *asam klorida P* dan tambahkan beberapa tetes *besi(III) klorida LP*: tidak terjadi warna merah jingga.

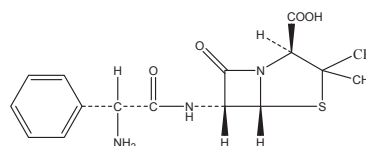
Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 100 ml air dalam cawan porselen. Tambahkan 1 ml *diklorofluorescein LP*, campur dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terbentuk flokulasi dan campuran berubah menjadi merah muda lemah.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,349 mg NH₄Cl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMPISILIN Ampicillin



Asam(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-Amino-2-fenilasetamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat [69-53-4]

C₁₆H₁₉N₃O₄S (anhidrat)

BM 349,41

Trihidrat [7177-48-2]

BM 403,46

Ampisilin berbentuk anhidrat atau trihidrat. Mengandung tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg, C₁₆H₁₉N₃O₄S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian serbuk hablur; putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam metanol; tidak larut dalam benzen, dalam karbon tetraklorida dan dalam kloroform.

Baku pembandingan *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin, lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering. *Ampisilin Trihidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, di tempat yang dingin dan kering. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kaliun bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ampisillin BPFI*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg ampisilin, jika pada etiket menyatakan ampisilin steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

Sterilitas <71> Jika pada etiket menyatakan Ampisilin steril, maka harus memenuhi syarat jika dilakukan *Uji penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas produk*, kecuali larutkan 6 g zat dalam 800 ml *Cairan D* yang mengandung penisilinase steril yang cukup untuk menginaktivasi ampisilin dan goyang labu sampai larut sempurna sebelum disaring.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 2,0% jika pada etiket tertera ampisilin anhidrat. Antara 12,0% dan 15,0% jika pada etiket tertera ampisilin trihidrat.

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P*-kalium fosfat monobasa 1 *M*-asam asetat 1 *N* (909:80:10:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campur 10 ml kalium fosfat monobasa 1 *M* dan 1 ml asam asetat 1 *N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml, gunakan pengocokan dan sonikasi hingga larut sempurna. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 100 mg ampisilin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 75 ml *Pengencer*, jika perlu kocok dan sonikasi hingga larut sempurna, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah kafein dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, pra-kolom 5 cm x 4 mm dan kolom analisis 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 - 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kafein dan ampisilin tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi relatif ampisilin dan kafein berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak lebih dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam tiap mg ampisilin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Ampisilin BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg ampisilin yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Etiket menunjukkan bentuk anhidrat atau trihidrat. Jika pada sediaan disebutkan jumlah ampisilin maka yang dimaksud adalah ampisilin anhidrat. Jika digunakan untuk sediaan injeksi pada etiket disebutkan ampisilin trihidrat dan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KAPSUL AMPISILIN Ampicillin Capsule

Kapsul Ampisilin mengandung sejumlah Ampisilin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ampisillin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin; lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran aseton *P*-air-toluen *P*-asam asetat glasial *P* (650:100:100:25).

Pelarut Campuran aseton *P*-asam klorida 0,1 *N* (4:1)

Larutan baku Timbang sejumlah *Ampisilin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,5%.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,5%.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* 0,3% dalam etanol *P*.

Prosedur Totolkan masing-masing 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan lempeng pada suhu 90° selama 15 menit; harga *R_f* dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat Tipe 1 : 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot secara spektrofotometri, jika perlu encerkan dengan *Media*

disolusi dan bandingkan dengan serapan *Larutan Baku Ampisilin BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman kesediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0% jika kapsul mengandung ampisilin anhidrat, atau antara 10,0% dan 15,0% jika kapsul mengandung ampisilin trihidrat.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Larutan baku* pada *Penetapan kadar Antibiotik Secara Iodometri* <521>, menggunakan *Ampisilin BPFI*.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 kapsul ampisilin ke dalam tabung blender kaca berkecepatan tinggi yang berisi sejumlah air yang diukur saksama, blender selama 4 ± 1 menit. Encerkan sejumlah volume larutan ini yang diukur saksama secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 1,25 mg ampisilin per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan Kadar Antibiotik Secara Iodometri* <521>. Hitung jumlah dalam mg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, pada tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{F}{2000}\right)(B-I)$$

T adalah kadar ampisilin dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar ampisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per kapsul yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Etiket pada kapsul menunjukkan ampisilin anhidrat atau trihidrat.

TABLET AMPISILIN

Ampicillin Tablet

Tablet Ampisilin mengandung sejumlah Ampisillin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ampisilin BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Serbukkan satu atau lebih tablet ampisilin, buat larutan yang mengandung 5 mg per ml dalam campuran pelarut *aseton P-asam klorida 0,1 N* (4:1); larutan ini memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Ampisilin*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat Tipe 1 : 100 rpm

Waktu : 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot secara spektrofotometri, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan bandingkan dengan serapan larutan baku *Ampisilin BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121>. Jika tablet mengandung ampisilin anhidrat, serbuk bukan tablet kunyah tidak lebih dari 4,0%, serbuk tablet kunyah tidak lebih dari 3,0%. Jika tablet mengandung ampisilin trihidrat serbuk untuk obat hewan tidak lebih dari 13,0%. Lakukan pengeringan menggunakan 100 mg serbuk tablet pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Air <1031> *Metode I* Untuk tablet kunyah mengandung ampisilin trihidrat: tidak lebih dari 5,0%; untuk yang bukan tablet kunyah, mengandung ampisilin trihidrat: antara 9,5% dan 12,0%.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>, menggunakan *Ampisilin BPFI*.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ampisilin ke dalam bejana blender kaca berkecepatan tinggi yang berisi sejumlah air yang diukur saksama, blender selama 4 ± 1 menit. Encerkan sejumlah volume larutan ini yang diukur saksama secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 1,25 mg ampisilin per ml.

Prosedur Lakukan seperti pada *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>. Hitung kadar dalam mg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, pada tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{F}{2000}\right)(B-I)$$

T adalah kadar ampisilin dalam mg seperti tertera pada setiap tablet; *D* adalah kadar ampisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMPISILIN UNTUK INJEKSI

Ampicillin for Injection

Ampisilin Untuk Injeksi mengandung Ampisilin Natrium setara dengan Ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ampisilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin. Sebelum digunakan, lakukan pengeringan sampai bobot tetap dalam hampa udara dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan larutan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin FI* per mg ampisilin.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur untuk keseragaman kandungan* Lakukan pengujian dalam wadah terpisah menggunakan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* atau keduanya, jika diperlukan.

Bahan partikulat <751> memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi*, *Sifat hablur*, *pH*, *Air* seperti tertera pada *Ampisilin Natrium*. Juga memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan penandaan seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Pengencer*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin*.

Larutan uji 1 (Bila dianggap sebagai wadah dosis tunggal). Konstitusikan ampisilin untuk injeksi dalam volume *Pengencer* yang telah diukur saksama, sesuai volume pelarut yang tertera pada etiket. Keluarkan semua isi menggunakan jarum dan alat suntik hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml ampisilin. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan uji 2 (Jika pada etiket tertera jumlah ampisilin dalam volume larutan terkonstitusi yang ditetapkan). Konstitusikan isi 1 wadah dalam volume *Pengencer*

yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah larutan terkonstitusi yang telah diukur saksama dengan *Pengencer* secara bertahap hingga diperoleh kadar ampisilin lebih kurang 1 mg per ml. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin*. Hitung jumlah dalam mg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

L adalah jumlah ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dalam mg yang tertera pada etiket di wadah atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* berturut-turut adalah kadar ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket di wadah atau dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Ampisilin BPFI* dalam µg per mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*. Hindari larutan konstitusi dari pembekuan.

AMPISILIN UNTUK SUSPENSI ORAL

Ampicillin for Oral Suspension

Ampisilin Untuk Suspensi Oral mengandung sejumlah Ampisilin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket, bila dikonstitusi sesuai petunjuk. Mengandung satu atau lebih dapar yang sesuai, bahan pewarna, penyedap, pengawet dan pemanis.

Baku pembanding *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin, lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering.

Identifikasi Larutkan sejumlah zat dalam campuran *aseton P-asam korida 0,1 N* (4:1) hingga kadar 5 mg ampisilin per ml: larutan yang diperoleh menunjukkan uji Identifikasi seperti tertera pada *Kapsul Ampisilin*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk zat padat terkemas dalam satuan tunggal.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5 lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dibuat sesuai petunjuk pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,5%, atau tidak lebih dari 5,0% bila mengandung ampisilin trihidrat dan mengandung setara dengan 100 mg ampisilin per ml bila dikonsentrasi sesuai petunjuk pada etiket.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>, menggunakan *Ampisilin BPFI*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral yang dibuat segar sesuai petunjuk pada etiket dan bebas dari gelembung udara, encerkan bertahap secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 1,25 mg ampisilin per ml.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>. Hitung jumlah dalam mg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tiap ml suspensi yang digunakan, dengan rumus :

$$\left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{F}{2000} \right) (B - I)$$

T adalah jumlah ampisilin dalam mg per ml suspensi yang dibuat sesuai petunjuk pada etiket; D adalah kadar ampisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan ampisilin yang digunakan dalam bentuk anhidrat atau trihidrat.

AMPISILIN NATRIUM

Ampicilin Sodium

Mononatrium D-(-)-6-(2-amino-2-fenilasetamido)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat [69-52-3]

$C_{16}H_{19}N_3NaO_4S$

BM 371,39

Ampisilin Natrium Steril mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 845 µg dan tidak lebih dari 988 µg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, per mg, dihitung sebagai zat anhidrat.

Baku pembanding *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin. Sebelum digunakan, lakukan pengeringan sampai bobot konstan pada vakum dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Ampisilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan

sebelum digunakan. Higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ampisilin Natrium BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi Natrium cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablar <1091> Memenuhi syarat. [Catatan Kecuali untuk *Ampisilin Natrium Steril dalam bentuk beku-kering*, tidak perlu memenuhi persyaratan ini.]

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg ampisilin.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan dengan larutan yang mengandung 10,0 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Dimetilanilin Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan 75 mg *N,N*-dietilanilina *P* dalam 25 ml *asam klorida 1 N*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 30 µg per ml.

Larutan baku Masukkan 50,0 mg *N,N*-dimetilanilina *P* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N*, goyang hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1,25 N*, goyang hingga larut, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 1,0 ml *sikloheksan P*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan yang jernih sebagai *Larutan baku*.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1,25 N*, goyang hingga larut, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 1,0 ml *sikloheksan P*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan yang jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* dengan partikel penyangga *SIA* tersilanisasi dan pertahankan suhu pada 120°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa, dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2-20 µl). *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Perbandingan respons tiap puncak dimetilanilin terhadap respons puncak dimetilanilin yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Metilen klorida Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan dioksan P dalam dimetil sulfoksida P hingga kadar lebih kurang 2,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah metilen klorida P, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 3,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,8 m x 4 mm berisi bahan pengisi 10% G39 dengan partikel penyangga SIA yang tidak tersilanisasi. Pertahankan suhu kolom, suhu injektor dan suhu detektor berturut-turut pada suhu lebih kurang 65°, 100° dan 260°. Gunakan nitrogen P sebagai gas pembawa, dengan laju alir lebih kurang 60 ml per menit. Suntikkan *Larutan baku* ke dalam kromatograf dan rekam retensi yang tertera pada *Prosedur*: Waktu relatif metilen klorida dan dioksan berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak metilen klorida dan puncak dioksan tidak kurang dari 4 dan penyimpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak metilen klorida dan dioksan. Hitung persentase metilen klorida dalam ampisilin natrium steril yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{300 C}{m} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar metilen klorida dalam mg per ml *Larutan baku*; m adalah jumlah dalam mg zat dalam *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metilen klorida terhadap respons puncak dioksan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan Baku*.

Syarat lain Untuk Ampisilin Natrium Steril, harus memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan *Endotoksin Bakteri* <201> seperti tertera pada *Ampisilin untuk Injeksi*. Ampisilin natrium untuk pembuatan injeksi ampisilin natrium harus memenuhi syarat uji *Endotoksin Bakteri* <201> seperti tertera pada *Ampisilin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin*.

Larutan uji [Catatan Ampisilin natrium bersifat higroskopis, hindari paparan terhadap udara dan timbang segera.] Timbang saksama setara dengan lebih kurang 100 mg ampisilin anhidrat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin*. Hitung jumlah dalam µg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam tiap mg zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

W adalah bobot dalam mg ampisilin natrium dalam *Larutan uji*; keterangan lainnya seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

AMPISILIN DAN SULBAKTAM UNTUK INJEKSI Ampicillin and Sulbactam for Injection

Ampisilin dan Sulbaktam untuk Injeksi adalah suatu campuran Ampisilin Natrium dan Sulbaktam Natrium kering dan steril. Mengandung ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Perbandingan Ampisilin dan Sulbaktam pada etiket adalah 2:1. Mengandung Ampisilin dan Sulbaktam, berturut-turut tidak kurang dari 563 dan 280 µg per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding Ampisilin BPFI bentuk anhidrat; keringkan dalam hampa di atas fosfor pentaoksida P pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Sulbaktam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,17 unit Endotoksin FI dalam zat yang setara dengan 1 mg campuran ampisilin dan sulbaktam (berturut-turut 0,67 dan 0,33 mg).

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Penyaring Membran* dalam *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung ampisilin 10 mg per ml dan sulbaktam 5 mg per ml.

Kadar air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan pada Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Tetrabutylamonium hidroksida 0,005 M Encerkan 6,6 ml *Larutan tetrabutylamonium hidroksida 40%* dengan air hingga 1800 ml. Atur pH hingga $5,0 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat 1 M*. Encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Fase gerak Buat campuran *tetrabutylamonium hidroksida 0,005M-asetonitril P* (1650:350), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI* dan *Sulbaktam BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 0,3 mg per ml. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Sulbaktam BPFI*, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml, diamkan selama 30 menit. Atur pH hingga $5,0 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat P*. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 4,25 ml *asetonitril P*, encerkan dengan *tetrabutylamonium hidroksida 0,005 M* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml kedua, tambahkan 15 mg *Ampisilin BPFI*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Larutan uji 1 Homogenkan isi satu wadah ampisilin dan sulbaktam untuk injeksi. Timbang saksama sejumlah serbuk, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Larutan uji 2 (Untuk kemasan dosis tunggal). Konstitusikan satu wadah ampisilin dan sulbaktam untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Pipet semua kandungan isi wadah menggunakan alat suntik dan jarum hipodermis, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 0,3 mg per ml. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Larutan uji 3 (Jika pada etiket tertera jumlah ampisilin dan sulbaktam dalam volume tertentu larutan konstitusi). Konstitusikan satu wadah ampisilin dan sulbaktam untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap larutan yang terkonstitusi dengan *Fase gerak* hingga kadar larutan ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 0,3 mg per ml. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk Ampisilin lebih kurang 0,7 dan untuk hasil degradasi alkali sulbaktam adalah 1,0; resolusi, *R*, antara ampisilin dan hasil degradasi alkali sulbaktam tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif Ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,35 dan 1,0; efisiensi kolom puncak sulbaktam tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$, dalam serbuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C_S P}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Ampisilin BPFI* atau *Sulbaktam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan *Ampisilin BPFI* atau *Sulbaktam BPFI* dalam µg per mg; C_U adalah kadar ampisilin atau sulbaktam untuk injeksi dalam mg per ml *Larutan uji 1*; r_U dan r_S adalah respons puncak analit dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$, dalam wadah atau dalam volume larutan konstitusi dengan rumus:

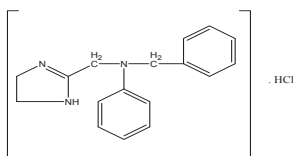
$$\left(\frac{L}{D}\right)(C_s P)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah ampisilin atau sulbaktam dalam mg seperti tertera pada etiket, dalam wadah atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar ampisilin atau sulbaktam dalam mg per ml *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3*, berdasarkan jumlah dalam mg ampisilin atau sulbaktam yang tertera pada etiket; *r_U* adalah respons puncak *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3* dan *r_S* adalah respons puncak *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam *Wadah padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

ANTAZOLIN HIDROKLORIDA

Antazoline Hydrochloride



2-(*N*-Benzilanolina)-metil-2-imidazolina hidroklorida [2508-72-7]
C₁₇H₁₉N₃.HCl BM 301,82

Antazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₇H₁₉N₃.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Spektum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *asam korida 0,1 N* setebal 2 cm pada daerah panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum pada lebih kurang 241 dan 291 nm; serapan pada 241 nm lebih kurang 1,0 dan pada 291 nm lebih kurang 0,13.

B. Pada 5 ml larutan 1,0% tambahkan 0,5 ml *asam nitrat P*: terjadi warna merah yang segera menjadi hijau tua.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Lebih kurang 240°, disertai peruraian.

pH <1071> 5,0 - 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

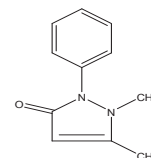
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, bila perlu hangatkan hingga larut. Dinginkan, tambahkan 15 ml *raksa(II) asetat LP* dan 2 - 3 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 30,18 mg C₁₇H₁₉N₃.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik terlindung cahaya.

ANTIPIRIN

Antipyrine



2,3-Dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on [60-80-0]
C₁₁H₁₂N₂O BM 188,23

Antipirin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% antipirin C₁₁H₁₂N₂O, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, hablur tidak berwarna atau putih; tidak berbau dan agak pahit. Larutan netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Antipirin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut dan warna larutan Larut sempurna dalam 1 bagian air dingin, jika diamati secara melintang dalam tabung yang berdiameter lebih kurang 20 mm, larutan tampak tidak berwarna atau tidak lebih berwarna dari kuning pucat.

Identifikasi

A. Spektum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang sama seperti pada *Antipirin BPFI*.

B. Spektum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 50.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Antipirin BPFI*, daya serap masing-masing dihitung

terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada larutan tambahkan *asam tanat LP*: terbentuk endapan putih.

Jarak lebur <1021> Antara 110° dan 112,5°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0.15%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat yang dilarutkan dalam 2 ml *asam asetat 1 N*, dan tambahkan air hingga 25 ml.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Campuran *kloroform P*-aseton *P*-butil alkohol *P*-asam format *P* (60:15:15:15).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

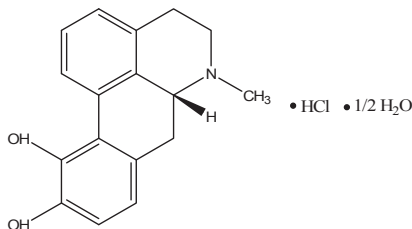
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum 250 ml, larutkan dalam 25 ml air. Tambahkan 2 g *natrium asetat P* dan 20,0 ml *iodum 0,1 N LV*. Biarkan di tempat gelap dan sejuk selama 20 menit, tambahkan 25 ml *etanol P* hingga endapan larut. Titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan *kanji LP* sebagai indikator.

Tiap ml *iodum 0,1 N*
setara dengan 9,412 mg $C_{17}H_{17}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

APOMORFIN HIDROKLORIDA

Apomorphine Hydrochloride



6a β -Aporfin-10,11-diol hidrokloridahemihidrat
[41372-20-7]

$C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Anhidrat [314-19-2]

BM 312,79

BM 303,79

Apomorfine Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hablur berkilauan kecil putih atau putih keabu-abuan; tidak berbau. Di udara terbuka dan terpapar cahaya perlahan-lahan berubah menjadi hijau. Larutan dalam air bereaksi netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam air pada suhu 80°.

Baku pembanding *Apomorfine Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Apomorfine Hidroklorida BPFI*.

B. Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 20) sedikit berlebih: terbentuk endapan putih atau putih kehijauan. Tambahkan 3 tetes *iodum LP*, kocok kuat: terjadi warna hijau zamrud. Tambahkan 5 ml *eter P*, kocok kuat dan biarkan memisah: lapisan eter berwarna merah delima yang intensif sedangkan lapisan air tetap berwarna hijau.

C. Larutkan zat dalam *asam nitrat P*: terjadi warna ungu gelap.

D. Pada larutan C tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam nitrat P*. Endapan ini segera menjadi gelap karena direduksi menjadi logam perak yang dipercepat dengan penambahan *amonium hidroksida 6 N*.

Rotasi jenis <1081> Antara -60,5° dan -63,0°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dimetil sulfoksida P* yang mengandung 15 mg per ml.

Warna larutan Masukkan 100 mg zat ke dalam tabung reaksi yang sesuai, tambahkan 10 ml air bebas oksigen yang dingin, kocok secara perlahan hingga larut: amati segera warna larutan yang diperoleh tidak boleh lebih intensif dari warna larutan baku yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 5 mg *Apomorfine Hidroklorida BPFI* dalam 100,0 ml air. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung yang ukurannya sama dengan tabung untuk larutan uji, encerkan dengan 6 ml air, tambahkan 1 ml larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 20), tambahkan 0,50 ml *iodum LP*. Diamkan selama 30 detik, tambahkan 0,60 ml larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 40) dan encerkan dengan air hingga 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Antara 2,0% dan 3,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hasil urai Kocok 100 mg zat dengan 5 ml *eter P*: warna larutan tidak lebih intensif dari merah pucat.

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran 1-butanol *P*-air- *asam format P* (7:2:1).

Penampak bercak Buat campuran segar *besi(III) klorida P* 10%-kalium *besi(III) sianida P* 5% (2:1). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang 8 cm di atas garis penotolan [*Catatan Waktu merambat antara 1,5 - 2 jam.*] Angkat lempeng, biarkan kering pada suhu ruang selama 1 jam sebelum disemprot.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 100 ml *asam asetat glasial P* dan panaskan di atas tangas uap. Tambahkan 0,1 ml *anhidrida asetat P* ke dalam larutan panas, aduk selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 5 ml *raksa(II) asetat LP* dan 0,25 ml *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 30,38 mg C₁₇H₁₇NO₂.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ARANG JERAP
Activated Charcoal

Arang Jerap adalah sisa destilasi destruktif dari beberapa bahan organik yang telah diberi perlakuan untuk mempertinggi daya serap.

Pemerian Serbuk halus, bebas dari butiran; hitam; tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol.

Keasaman-kebasaan Didihkan 3,0 g zat dengan 60 ml air selama 5 menit, biarkan dingin, tambahkan air sampai volume semula, saring: filtrat tidak berwarna dan bereaksi netral terhadap *lakmus P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0% lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 4,0% lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Senyawa larut dalam asam Tidak lebih dari 3,5% lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan campuran 20 ml air dan 5 ml *asam klorida P* selama 5 menit, saring ke dalam krus

porcelain yang telah ditara, cuci sisa dengan 10 ml air panas, tambahkan air cucian ke dalam filtrat. Pada campuran filtrat dan air cucian tambahkan 1 ml *asam sulfat P*, uapkan sampai kering dan pijarkan hingga bobot tetap.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 10 ml filtrat yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan*: tidak lebih keruh dibandingkan larutan pembanding yang mengandung 1,5 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 10 ml filtrat yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan*: tidak lebih keruh dibandingkan larutan pembanding yang mengandung 1,0 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Sulfida Didihkan perlahan-lahan 0,50 g zat dengan 20 ml air dan 5 ml *asam klorida P* dalam labu Erlenmeyer kecil: terbentuk uap yang tidak menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *timbal(II) asetat LP*.

Senyawa sianogen Masukkan campuran 5 g zat, 50 ml air dan 2 g *asam tartrat P* ke dalam labu destilasi yang dihubungkan dengan pendingin dilengkapi dengan adaptor yang dipasang rapat, dengan salah satu ujung tercelup di dalam campuran 2 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 10 ml air didalam labu kecil yang direndam es. Panaskan campuran di dalam labu destilasi sampai mendidih dan destilasi hingga lebih kurang 25 ml. Encerkan destilat dengan air hingga 50 ml. Pada 25 ml destilat yang telah diencerkan tambahkan 12 tetes *besi(II) sulfat LP*, panaskan hingga hampir mendidih, dinginkan dan tambahkan 1 ml *asam klorida P*: tidak terjadi warna biru.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan campuran 20 ml *asam klorida 3 N* dan 5 ml *brom LP* selama 5 menit, saring cuci dengan 50 ml air mendidih. Uapkan filtrat dan air cucian sampai kering, pada residu tambahkan 1 ml *asam klorida 1 N*, 20 ml air dan 5 ml *asam sulfat P*. Didihkan larutan sampai seluruh belerang dioksida hilang, saring jika perlu, encerkan dengan air hingga 50 ml. Pada 20 ml larutan tambahkan air hingga 25 ml.

Zat tak terarangkan Didihkan 250 mg zat dengan 10 ml *natrium hidroksida 1 N* selama 5 detik, saring: filtrat tidak berwarna.

Daya jerap

Alkaloid Kocok 1 g zat yang telah dikeringkan pada 120° selama 4 jam dengan larutan 100 mg *striknin sulfat P* dalam 50 ml air selama 5 menit, saring dan buang 10 ml filtrat pertama. Pada 10 ml filtrat tambahkan 1 tetes *asam klorida P* dan 5 tetes *kalium raksa(II) iodida LP*: tidak terjadi kekeruhan.

Zat warna Pipet 50 ml larutan metilen biru P (1 dalam 1000) masing-masing ke dalam dua labu 100 ml bersumbat kaca. Tambahkan ke dalam salah satu labu 250 mg zat yang ditimbang saksama, tutup dan kocok selama 5 menit. Saring isi masing-masing labu melalui penyaring kering, buang 20 ml dari masing-masing filtrat pertama. Pipet 25,0 ml masing-masing filtrat ke dalam dua labu tentukur 250-ml. Tambahkan ke dalam masing-masing labu 50 ml larutan *natrium asetat* P (1 dalam 10), campur; tambahkan melalui buret 35,0 ml *iodum 0,1 N LV*, sambil digoyang. Tutup labu, biarkan selama 50 menit, kocok kuat dengan selang waktu 10 menit. Encerkan masing-masing campuran dengan air sampai tanda, campur, diamkan selama 10 menit, saring melalui penyaring kering, buang masing-masing 30 ml filtrat pertama. Titrasi kelebihan *iodum* dalam masing-masing 100 ml filtrat dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator. Hitung jumlah ml *iodum 0,1 N* yang diperlukan pada masing-masing titrasi: perbedaan antara kedua volume tidak kurang dari 0,7 ml.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup.

TABLET ASAM ALENDRONAT

Alendronic Acid Tablet

Tablet Asam Alendronat mengandung Alendronat Natrium, yang setara dengan asam alendronat, $C_4H_{13}NO_7P_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Alendronat Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk trihidrat dari alendronat natrium. Simpan dalam wadah tertutup rapat, setelah dibuka, simpan dalam desikator pada suhu ruang.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 15 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{13}NO_7P_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan Fase gerak Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,05% Timbang lebih kurang 100 mg 9-fluorenilmetil kloroformat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan

encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Dapar borat Timbang 6,2 g *asam borat P*, larutkan dalam lebih kurang 950 ml air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Pengencer Timbang 176,4 g *natrium sitrat dihidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alendronat Natrium BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan media disolusi hingga kadar seperti alikuot.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 ml bertutup ulir yang berisi 1,0 ml *Pengencer* dan 5,0 ml *Dapar borat*, campur selama lebih kurang 3 menit. Tambahkan 4,0 ml *Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,05%* dan kocok selama lebih kurang 30 detik. Diamkan larutan pada suhu ruang selama 25 menit. Tambahkan 25 ml *metilen klorida P*, dan kocok selama 40 detik. Sentrifus campuran selama 5 menit. Gunakan bagian yang jernih di atas lapisan air.

Blangko Gunakan 5 ml air, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, dimulai dari "ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 ml bertutup ulir".

Larutan uji Setelah 15 menit, ambil sejumlah alikuot dan sentrifus segera. Pipet 5 ml beningan, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, dimulai dari "ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 ml bertutup ulir".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k , tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam alendronat, $C_4H_{13}NO_7P_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$827,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Alendronat Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. [Catatan: 827,1 adalah faktor konversi bobot molekul $C_4H_{13}NO_7P_2/C_4H_{12}NNaO_7P_2$) dikalikan dengan volume media (900 ml).]

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_4H_{13}NO_7P_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk tablet dengan etiket dosis mingguan, dalam waktu 15 menit harus larut tidak

kurang dari 75% (Q) $C_4H_{13}NO_7P_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

Jika sediaan harus memenuhi uji ini, pada penandaan dicantumkan *uji disolusi 2*, jika tidak menggunakan *uji disolusi 1*.

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Timbang 29,4 g *natrium sitrat dihidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar Timbang 14,7 g *natrium sitrat dihidrat P* dan 7,05 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 900 ml air, atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,1% Timbang lebih kurang 250 mg 9-fluorenilmetil kloroformat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Larutan borat Timbang lebih kurang 38,1 g *natrium borat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (75:20:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alendronat Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 ml bertutup ulir yang berisi 5 ml *Larutan borat*, campur selama 3 menit. Tambahkan 4 ml *Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,1%*, kocok selama 30 detik. Diamkan larutan pada suhu ruang selama 25 menit. Tambahkan 25 ml *metilen klorida P*, dan kocok selama 40 detik. Sentrifus larutan selama 10 menit. Gunakan bagian yang jernih di atas lapisan air.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 500 ml *Pengencer*, kocok secara mekanik selama 30 menit dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan sentrifus sebagian dari

larutan ini. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan hingga kadar 0,02 - 0,03 mg per ml.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan*, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, dimulai dari "ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 ml bertutup ulir".

Blangko Gunakan 5 ml *Pengencer*, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, dimulai dari "ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 ml bertutup ulir".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 266 nm dan kolom 25 cm x 4,1 mm yang berisi bahan pengisi *L21*, pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k*, tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam alendronat, $C_4H_{13}NO_7P_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,919 DC \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

D adalah faktor pengenceran *Larutan baku persediaan*; *C* adalah kadar *Alendronat Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. [Catatan 0,919 adalah faktor konversi bobot molekul ($C_4H_{13}NO_7P_2/C_4H_{12}NNaO_7P_2$).]

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 15° dan 30°.

ASAM ALGINAT

Alginic Acid

Asam alginat [9005-32-7]

Asam Alginat adalah karbohidrat koloid hidrofilik yang diekstraksi dengan alkali encer dari berbagai spesies rumput laut cokelat (Familia *Phaeophyceae*).

Pemerian Serbuk berserat putih hingga putih kekuningan; tidak berbau atau praktis tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam pelarut organik; larut dalam larutan alkali.

Identifikasi

A. Pada 5 ml larutan dalam *natrium hidroksida 0,1 N* (1 dalam 150), tambahkan 1 ml *kalsium klorida LP*: terbentuk endapan ruah menyerupai jeli.

B. Pada 5 ml larutan dalam *natrium hidroksida 0,1 N* (1 dalam 150), tambahkan 1 ml *asam sulfat 4 N*: terbentuk endapan berat menyerupai jeli.

C. Masukkan lebih kurang 5 mg ke dalam tabung reaksi, tambahkan 5 ml air, 1 ml larutan segar *1,3-naftalendiol P 1%* dalam *etanol P* dan 5 ml *asam klorida P*. Panaskan hingga mendidih, didihkan perlahan-lahan selama 3 menit, dinginkan hingga suhu lebih kurang 15°. Pindahkan ke dalam corong pisah 30 ml dengan 5 ml air. Ekstraksi dengan 15 ml *isopropil eter P*: lapisan isopropil eter menunjukkan warna lebih ungu dibandingkan warna blanko yang dibuat dengan cara yang sama.

Batas mikroba <51> Jumlah angka kuman tidak lebih dari 200 per g: uji *Salmonella sp* dan *Escherichia coli* negatif.

pH <1071> Antara 1,5 dan 3,5; lakukan penetapan menggunakan 3% zat yang terdispersi dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Kadar abu Tidak lebih dari 4,0%; lakukan *Penetapan kadar abu* seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>. Pijarkan hati-hati, lebih kurang 4 g zat yang ditimbang saksama dalam cawan platina yang sudah ditara hingga residu mengarang sempurna (lebih kurang 5 menit). Kemudian pijarkan di dalam tanur pada suhu 800°±25° hingga semua arang terbakar habis (20 - 35 menit).

Arsen <321> *Metode II* tidak lebih dari 3 bpj.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; tambahkan 1,0 g zat pada 20 ml *asam nitrat P* dalam labu Erlenmeyer 250 ml, campur dan panaskan perlahan-lahan hingga larut. Lanjutkan pemanasan hingga volume menjadi lebih kurang 7 ml. Dinginkan cepat hingga suhu ruang, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pada sejumlah 50,0 ml larutan ini tambahkan 15 ml *Larutan amonium sitrat*, 3 ml *Larutan kalium sianida* dan 500 µl *Larutan hidrosilamina hidroklorida*. Setelah ekstraksi pertama dengan ditizon, cuci kumpulan ekstrak kloroform dengan 5 ml air, buang lapisan air dan lanjutkan penyarian dengan 20 ml *asam nitrat 0,2 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj; lakukan penetapan menggunakan krus platina dan gunakan *asam nitrat P* sebagai pengganti *asam sulfat P*.

Bilangan asam Tidak kurang dari 230 dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, suspensikan dalam campuran 50 ml air dan 30,0 ml larutan *kalsium asetat P* (11 dalam 250). Kocok kuat-kuat, biarkan selama 1 jam, tambahkan *fenofitalein LP*,

titrasi asam asetat yang dibebaskan dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blanko, hitung bilangan asam dengan rumus:

$$\left(\frac{5,611(A - B)}{W} \right)$$

5,611 adalah sepersepuluh bobot molekul kalium hidroksida; *A* dan *B* berturut-turut adalah volume dalam ml *natrium hidroksida 0,1 N* yang digunakan dalam titrasi *Larutan uji* dan *Larutan blanko*; *W* adalah bobot dalam g asam alginat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM AMINOKAPROAT

Aminocaproic Acid



Asam 6-aminoheksanoat [60-32-2]

C₆H₁₃NO₂

BM 131,17

Asam Aminokaproat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% C₆H₁₃NO₂ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau. Larutannya bereaksi netral terhadap lakmus; melebur pada suhu lebih kurang 205°.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam asam, dalam alkali; sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Asam Aminokaproat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 30 menit dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Aminokaproat BPFI*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0.1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang lebih kurang 550 mg *natrium 1-heptansulfonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan air sampai tanda.

Fase gerak Timbang lebih kurang 10 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam gelas piala 1000 ml, larutkan dalam 300 ml *Larutan A*, tambahkan 250 ml

metanol P, kemudian tambahkan lagi 300 ml *Larutan A* dan campur. Atur pH campuran menjadi 2,2 dengan asam fosfat P. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan *Larutan A* sampai tanda dan campur. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan metionin dalam air hingga kadar 1,25 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Asam Aminokaproat BPFI, larutkan dalam air hingga kadar 12,5 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, tambahkan air sampai tanda dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,25 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dalam air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, dan tambahkan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan pada suhu 30°. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asam aminokaproat dan metionin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan biarkan *Larutan uji* tereluasi tidak kurang dari dua kali waktu retensi asam aminokaproat. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Waktu retensi asam aminokaproat dan metionin berturut-turut 0,76 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, $C_6H_{13}NO_2$, dengan rumus:

$$2C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Asam Aminokaproat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminokaproat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

TABLET ASAM AMINOKAPROAT

Aminocaproic Acid Tablet

Tablet Asam Aminokaproat mengandung Asam Aminokaproat, $C_6H_{13}NO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Asam Aminokaproat BPFI, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan.

Identifikasi Gerus 2 tablet dengan 10 ml air, dan saring ke dalam 100 ml aseton P. Goyang campuran, biarkan selama 15 menit hingga menghablur sempurna. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang dan cuci hablur dengan 25 ml aseton P. Hilangkan sisa pelarut dengan hampa udara dan keringkan pada suhu 105° selama 30 menit, dinginkan, sisa yang diperoleh memenuhi *Identifikasi* seperti tertera dalam Asam Aminokaproat.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu : 45 menit

Dapar borat pH 9,5 Larutkan 6,185 g asam borat P dan 7,930 g kalium klorida P dalam lebih kurang 1000 ml air, tambahkan 60 ml natrium hidroksida 1,0 N, campur. Encerkan dengan air hingga 2000 ml, campur dan jika perlu atur pH hingga $9,5 \pm 0,1$ dengan penambahan natrium hidroksida 1 N.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Aminokaproat BPFI, larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Prosedur Pipet ke dalam masing-masing 3 labu tentukur 50-ml, *Larutan uji* yang telah disaring, 1 ml *Larutan baku* dan 1 ml air sebagai blangko. Tambahkan ke dalam masing-masing labu 20,0 ml *Dapar borat pH 9,5* dan 3,0 ml larutan segar β -naftokuinon 4-natrium sulfonat P (1 dalam 500), goyang hingga tercampur, dan letakkan ketiga labu tentukur di dalam tangas air yang dipertahankan pada suhu $65^\circ \pm 5^\circ$ selama 45 menit. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Hitung jumlah, $C_6H_{13}NO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 460 nm terhadap larutan blangko.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_6H_{13}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

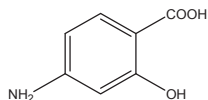
Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam aminokaproat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan lebih kurang 100 ml asam asetat glasial P, panaskan perlahan-lahan hingga larut dan dinginkan. Tambahkan 10 tetes larutan kristal violet P dalam klorobenzen P (1 dalam 500), titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV dalam dioksan P hingga terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 13,12 mg $C_6H_{13}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM AMINOSALISILAT Aminosalicylic Acid



Asam 4-aminosalisilat [65-49-6]

$C_7H_7NO_3$

BM 153,14

Asam Aminosalisilat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_7H_7NO_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk ruah; putih atau praktis putih, menjadi gelap bila terkena cahaya dan udara; tidak berbau atau sedikit berbau cuka.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam eter; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding *Asam Aminosalisilat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. *m-Aminofenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Larutkan 250 mg zat dalam 3 ml *natrium hidroksida 1 N*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml berisi 12,5 ml dapar fosfat pH 7, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan menggunakan larutan dapar fosfat sebagai blangko; maksimum tercapai pada panjang gelombang 265 ± 2 nm dan 299 ± 2 nm. Perbandingan serapan A_{265}/A_{299} antara 1,50 dan 1,56.

B. Timbang lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu beralas bulat kecil dan tambahkan 10 ml asam asetat anhidrat. Panaskan labu di atas tangas uap selama 30 menit, tambahkan 40 ml air, campur, saring, dinginkan dan biarkan hingga terbentuk hablur derivat diasetil. Kumpulkan endapan pada penyaring, cuci baik-baik dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; derivat diasetil ini meleleh antara 191° dan 197°.

C. Kocok 100 mg zat dengan 10 ml air, saring. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*; terjadi warna ungu.

Kejernihan dan warna larutan Timbang 1 g zat, larutkan dalam 10 ml larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 15); diperoleh larutan jernih dan warna larutan tidak lebih dari warna kuning lemah. Timbang 1 g zat, larutkan dalam campuran segar 5 ml *asam nitrat P* dan 45 ml air; diperoleh larutan jernih dan hampir tidak berwarna.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,7; lakukan penetapan menggunakan larutan jenuh.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida <351> Tidak lebih dari 0,042%; larutkan 500 mg zat dalam campuran 5 ml *asam nitrat P* dan 15 ml air dan bandingkan kekeruhan dengan 0,30 ml *asam klorida 0,02 N* yang diperlakukan sama.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

m-Aminofenol Tidak lebih dari 0,25%.

Fase gerak Buat larutan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah sulfanilamida, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *m-Aminofenol BPFI*, larutkan dalam *fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml. Pipet 10 ml larutan dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg asam aminosalisilat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml, tambahkan 50 ml *Fase gerak* dan goyang hingga larut. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *m-aminofenol* dan sulfanilamida tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 7%.

Prosedur [Catatan setelah digunakan, cuci kolom selama 30 menit dengan campuran metanol *P*-air-asam fosfat *P* (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian cuci selama 30 menit dengan campuran metanol *P*-air (50:50) yang telah disaring dan diawaudarakan.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif sulfanilamida dan *m-aminofenol* masing-masing adalah lebih kurang 0,66 dan 1,0. Hitung persentase *m-aminofenol*, terhadap asam aminosalisilat yang digunakan dengan rumus :

$$10 \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *m-Aminofenol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah jumlah zat uji yang digunakan dalam mg, seperti tertera pada *Penetapan kadar*: R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *m-aminofenol* dan *sulfanilamida* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hidrogen sulfida, Belerang dioksida dan Amil alkohol Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 ml *natrium hidroksida 1 N*, tambahkan 6 ml *asam klorida 3 N* dan aduk kuat-kuat: tidak berbau hidrogen sulfida atau belerang dioksida dan tidak lebih dari bau lemah amil alkohol. Sepotong kertas uji yang dilembabkan dengan timbal asetat yang diletakkan di atas campuran tidak berubah warnanya.

Penetapan kadar

Fase gerak buat campuran 425 ml *natrium fosfat dibasa 0,05 M*, 425 ml *natrium fosfat monobasa 0,05 M* dan 150 ml *metanol P* yang mengandung 1,9 g tetrabutyl amonium hidroksida. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian Sistem pada Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Buat larutan asetaminofen dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Asam Aminosalisilat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml, tambahkan 50 ml *Fase gerak* dan goyang hingga larut. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Larutan baku*, kecuali gunakan asam aminosalisilat sebagai pengganti *Asam Aminosalisilat BPFI*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak dari penyuntikan ulang seperti tertera pada *Prosedur*, simpangan baku relatif dari perbandingan respon puncak asam aminosalisilat dan respons puncak asetaminofen tidak lebih dari 1,0% dan resolusi, *R*, antar asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak kurang dari 1,7.

Prosedur [Catatan setelah digunakan, cuci kolom selama 30 menit dengan campuran metanol P-air-asam fosfat P (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian cuci selama 30 menit dengan campuran metanol P-air (50:50) yang telah disaring dan diawaudarakan]. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama: waktu retensi relatif asetaminofen dan asam aminosalisilat masing-masing adalah lebih kurang 0,83 dan 1,0. Hitung jumlah mg asam aminosalisilat, $C_7H_7NO_3$, dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminosalisilat dan asetaminofen dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu tidak lebih dari 30°.

ASAM ASETAT

Acetic Acid



Asam asetat [64-10-7]



BM 60,05

Asam Asetat mengandung tidak kurang dari 36,0% dan tidak lebih dari 37,0% b/b $C_2H_4O_2$.

Pemerian Cairan; jernih tidak berwarna; bau khas menusuk; rasa asam yang tajam.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan gliserol.

Identifikasi Menunjukkan reaksi Asetat seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Klorida <361> Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 10) tambahkan 5 tetes *perak nitrat LP*: tidak terbentuk opalesensi.

Sulfat <361> Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 10) tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 20 ml zat dalam cawan porselen yang telah ditara di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat

Larutan baku dan *Larutan uji* Buat *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan buat *Larutan baku* dengan kadar dua kali kadar yang ditetapkan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 10 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: pada sisa yang diperoleh dari sisa penguapan tambahkan 8 ml *asam klorida 0,1 N*, hangatkan perlahan-lahan sampai larut sempurna, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Zat mudah teroksidasi Encerkan 4,0 ml zat dengan 20 ml air dalam labu bersumbat kaca, tambahkan

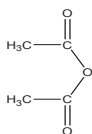
0,30 ml *kalium permanganat 0,10 N*: warna merah muda tidak segera berubah menjadi cokelat dan cairan tidak seluruhnya menjadi cokelat atau tidak menjadi merah muda dalam waktu kurang dari 30 detik.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 6 ml zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara. Tambahkan 40 ml air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *Fenolftalein LP*.

*Tiap ml natrium hidroksida 1 N
setara dengan 60,05 mg C₂H₄O₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM ASETAT GLASIAL Glacial Acetic Acid



Asam Asetat [64-19-7]
C₂H₄O₂

BM 60,05

Asam Asetat Glasial mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% b/b C₂H₄O₂.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; bau khas, menusuk; rasa asam jika diencerkan dengan air. Mendidih pada suhu lebih kurang 118°. Bobot jenis lebih kurang 1,05.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan gliserol.

Identifikasi Campuran 1 bagian volume dengan 2 bagian volume air menunjukkan reaksi Asetat seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Suhu beku Tidak lebih rendah dari 15,6°.

Klorida Encerkan 1,0 ml dengan 20 ml air dan tambahkan 5 tetes *perak nitrat LP*: tidak terjadi opalesensi.

Sulfat Encerkan 1,0 ml dengan 10 ml air dan tambahkan 1 ml *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 1,0 mg; lakukan penetapan dengan menguapkan 20 ml zat dalam cawan yang telah ditara dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Logam berat Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 20 ml larutan zat yang dibuat sebagai berikut: Pada sisa yang diperoleh dari *Sisa*

penguapan tambahkan 8 ml *asam klorida 0,1 N*, hangatkan perlahan-lahan sampai larut sempurna, encerkan dengan air hingga 100 ml.

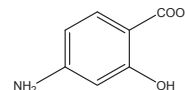
Zat mudah teroksidasi Encerkan 2,0 ml zat dengan 10 ml air dalam labu bersumbat kaca dan tambahkan 0,10 ml *kalium permanganat 0,10 N*: warna merah muda tidak berubah menjadi cokelat dalam waktu 2 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 ml zat dalam labu bersumbat kaca yang berisi lebih kurang 20 ml air yang telah ditara. Tambahkan 20 ml air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *Fenolftalein LP*.

*Tiap ml natrium hidroksida 1 N
setara dengan 60,05 mg C₂H₄O₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM ASETILSALISILAT Asetosal Acetylsalicylic Acid



Asam asetilsalisilat [50-78-2]
C₉H₈O₄

BM 180,16

Asam Asetilsalisilat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% C₉H₈O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur, umumnya seperti jarum atau lempengan tersusun, atau serbuk hablur; putih; tidak berbau atau berbau lemah. Stabil di udara kering; di dalam udara lembab secara bertahap terhidrolisa menjadi asam salisilat dan asam asetat.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol; larut dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam eter mutlak.

Baku pembanding *Asam asetilsalisilat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Panaskan dengan air selama beberapa menit, dinginkan dan tambahkan 1 atau 2 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna merah ungu.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum sama seperti pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Asetilsalisilat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%. Didihkan 1,5 g zat dalam 75 ml air selama 5 menit, dinginkan, tambahkan air secukupnya untuk memperoleh volume semula dan saring. Sejumlah 25 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 0,10 ml *asam klorida 0,02 N*.

Sulfat Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: larutkan 6,0 g zat dalam 37 ml *aseton P*, tambahkan 3 ml air. Titrasi secara potensiometrik dengan *timbal(II) perklorat 0,02 M*, yang dibuat dengan cara melarutkan 9,20 g *timbal(II) perklorat P* dalam air hingga 1000 ml, gunakan pH meter yang mempunyai kemampuan reproduktibilitas minimum $\pm 0,1$ mV dilengkapi dengan sistem elektrode yang terdiri dari elektrode timbal dan elektrode pembanding kaca perak-perak klorida yang berisi larutan *tetraetilamonium perklorat P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 44): digunakan tidak lebih dari 1,25 ml *timbal(II) perklorat 0,02 M* [Catatan Setelah pemakaian, bilas elektrode timbal dengan air; keringkan elektrode pembanding, alirkan air; bilas dengan metanol dan biarkan kering.]

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 2,5 g zat dalam *etanol P* secukupnya hingga 25,0 ml. Ke dalam sepasang tabung pembanding warna, masukkan masing-masing 48 ml air dan 1 ml larutan segar *besi(III) amonium sulfat LP* yang dibuat dengan cara menambahkan 1 ml *asam klorida 1 N* ke dalam 2 ml *besi(III) amonium sulfat LP*, encerkan dengan air hingga 100 ml. Ke dalam salah satu tabung, pipet 1 ml larutan baku asam salisilat dalam air yang mengandung 0,10 mg per ml. Ke dalam tabung yang kedua, pipet 1 ml larutan asam asetilsalisilat (1 dalam 10). Campur isi masing-masing tabung; setelah 30 detik warna pada tabung kedua tidak lebih intensif dari tabung yang mengandung asam salisilat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2 g zat dalam 25 ml *aseton P*, tambahkan 1 ml air dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari pembanding yang dibuat dari 25 ml *aseton P*, 2 ml *Larutan baku timbal* dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih tua dari *larutan padanan Q*

Zat tidak larut dalam natrium karbonat LP Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml larutan *natrium karbonat LP* hangat: larutan jernih.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam labu, tambahkan 50,0 ml *natrium hidroksida 0,5 N LV*, didihkan campuran secara perlahan-lahan selama 10 menit. Tambahkan indikator *Fenolftalein LP*. Titrasi kelebihan natrium hidroksida dengan *asam sulfat 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,5 N setara dengan 45,04 mg C₉H₈O₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASAM ASETILSALISILAT

Tablet Asetosal

Acetylsalicylic Acid Tablet

Tablet Asam Asetilsalisilat mengandung Asam Asetilsalisilat, C₉H₈O₄, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (tablet berukuran lebih besar dari 81 mg tidak mengandung pemanis atau pengaroma lain). [Catatan Tablet salut enterik memenuhi syarat Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat.]

Baku Pembanding Asam Asetilsalisilat BPFI; lakukan pengeringan di atas *silika gel* selama 5 jam sebelum digunakan. *Asam Salisilat BPFI*; lakukan pengeringan diatas *silika gel* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Gerus 1 tablet, didihkan dengan 50 ml air selama 5 menit, dinginkan dan tambahkan 1 atau 2 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna lembayung merah.

B. Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 ml *etanol P* selama beberapa menit, sentrifus, tuang beningan yang jernih dan uapkan hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60° selama 1 jam: residu yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Asetilsalisilat*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 500 ml *Dapar asetat 0,05 M* yang dibuat dengan mencampur 2,99 g natrium asetat trihidrat dan 1,66 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 ml dengan pH 4,50 $\pm$ 0,05.

Alat tipe 1 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₉H₈O₄ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang dari titik isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat dan pada

265 nm $\pm$ 2 nm [Catatan Buat larutan baku segar. Dapat digunakan etanol P tidak lebih dari 1% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan Media disolusi.]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₉H₈O₄, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Asam asetilsalisilat bebas Tidak lebih dari 0,3%. Untuk tablet salut tidak lebih dari 3,0%.

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI* larutkan dalam *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*, hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per ml.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Simpangan baku relatif respons puncak tidak lebih dari 4,0%. Pada kromatogram yang sesuai, resolusi, *R*, antara asam salisilat dan asam asetilsalisilat tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Waktu retensi relatif untuk asam salisilat dan asam asetil salisilat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung persentase asam salisilat, C₇H₆O₃, dari bagian tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{Q_A} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *Q_A* adalah jumlah asam asetilsalisilat, C₉H₈O₄, dalam tablet yang digunakan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 2g natrium 1-heptansulfonat P dalam campuran 850 ml air dan 150 ml asetonitril P dan tambahkan *Asam asetat glasial P* hingga pH 3,4.

Larutan pengencer Campuran asetonitril P-asam format P (99:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFI*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan

20,0 ml *Larutan Pengencer* dan lebih kurang 10 manik kaca; kocok kuat-kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus (*larutan persediaan*). Ukur saksama sejumlah volume *Larutan persediaan* encerkan secara kuantitatif dalam 9 volume *Larutan pengencer (larutan Uji)*. Simpan sisa larutan persediaan untuk uji asam salisilat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. Dalam kromatogram yang sesuai, faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0.

Prosedur Suntikan secara terpisah masing-masing lebih kurang 1,0 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetil salisilat, C₉H₈O₄, dalam bagian tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan Uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tablet berukuran 81 mg atau lebih kecil disimpan dalam wadah berkapasitas tidak lebih dari 36 tablet.

TABLET ASAM ASETILSALISILAT DIDAPAR Tablet Asetosal Didapar Acetylsalicylic Acid Tablet Buffered

Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar mengandung Asam Asetilsalisilat dan Bahan Pendapar yang sesuai. Tablet mengandung Asam Asetilsalisilat, C₉H₈O₄, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Asetilsalisilat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan. *Asam Salisilat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Gerus 1 tablet, didihkan dengan 50 ml air selama 5 menit, dinginkan, tambahkan 1 atau 2 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna ungu merah.

B. Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 ml *kloroform P* selama beberapa menit, sentrifus. Tuang beningan yang jernih dan uapkan hingga kering: sisa

menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Asetilsalisilat*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 500 ml *Dapar Asetat 0,05 M* yang dibuat dengan mencampur 2,99 g natrium asetat trihidrat dan 1,66 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 ml dengan pH 4,50±0,05.

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah asam asetilsalisilat yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* pada panjang gelombang isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat pada 265±2 nm. Bandingkan dengan larutan baku *Asam Asetilsalisilat BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama. [Catatan *Larutan baku* dibuat pada saat akan digunakan. Dapat digunakan metanol tidak melebihi 1% dari volume total untuk melarutkan baku pembandingan sebelum diencerkan dengan media disolusi.]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80 % (Q), $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 1,9 mEq asam diperlukan untuk tiap 325 mg asam asetilsalisilat dalam tablet.

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Larutan pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Asam Salisilat BPFI* yang ditimbang saksama seperti pada pembuatan *Larutan baku* yang tertera pada *Penetapan kadar* hingga lebih kurang 0,015 mg per ml.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Resolusi, *R* antara puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku* tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif dari asam salisilat tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,7 untuk asam salisilat dan 1,0 untuk asam asetilsalisilat. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam bagian tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{Q_A} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *Q_A* adalah jumlah asam asetilsalisilat, ($C_9H_8O_4$) dalam serbuk tablet yang digunakan seperti yang ditetapkan dalam *Penetapan kadar*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 2 g *natrium 1- heptansulfonat P* dalam campuran 850 ml air dan 150 ml *asetonitril P*, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga pH 3,4.

Larutan pengencer Campuran *asetonitril P* dan *asam format P* (99:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFI* yang ditimbang saksama, dengan *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang 20 tablet, masukkan sejumlah serbuk tablet yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20,0 ml *Larutan pengencer* dan lebih kurang 10 manik kaca. Kocok kuat-kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus (*Larutan persediaan*). Encerkan secara kuantitatif 1 bagian volume *Larutan persediaan* yang diukur saksama dengan 9 bagian volume larutan pengencer (*Larutan uji*). Simpan sisa larutan persediaan untuk uji asam salisilat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. Pada kromatografi yang sesuai faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dalam bagian tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET EFERVESEN ASAM ASETILSALISILAT Acetylsalicylic Acid Tablet Effervescent

Tablet Efervesen Asam Asetilsalisilat mengandung Asam Asetilsalisilat dan campuran Efervesen Asam Organik yang sesuai dan logam alkali bikarbonat dan atau karbonat. Tablet mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Asetilsalisilat BPFI*; lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan. *Asam Salisilat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Larutkan 1 tablet dalam lebih kurang 50 ml *asam klorida 1 N*, didihkan selama lebih kurang 5 menit, biarkan dingin. Pada 2 ml larutan tambahkan 2 atau 3 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna merah ungu.

B. Tambahkan lebih kurang setengah tablet pada 50 ml air dalam labu, tutup segera dengan sumbat yang dilengkapi dengan pipa sehingga gas yang terbentuk mengalir ke dalam *kalsium hidroksida LP*: terbentuk endapan putih.

Waktu larut Dua tablet larut sempurna dalam 180 ml air pada suhu $17,5 \pm 2,5^\circ$ dalam waktu 5 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 5,0 mEq asam yang diperlukan untuk 1 tablet.

Salisilat bebas Tidak lebih dari 8,0%; lakukan penetapan menurut cara *uji Asam salisilat bebas* seperti tertera pada *Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar*.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET LEPAS TUNDA ASAM ASETILSALISILAT Acetylsalicylic Acid Tablet Delayed-Release

Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat mengandung Asam Asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Asetilsalisilat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan. *Asam Asetilsalisilat BPFI*; lakukan

pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Gerus 1 tablet, didihkan dalam 50 ml air selama 5 menit, dinginkan dan tambahkan 2 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna merah ungu.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 ml *etanol P* selama beberapa menit, sentrifus, tuang beningan dan uapkan hingga kering, keringkan sisa dalam hampa udara pada suhu 60° selama 1 jam: sisa menunjukkan reaksi terhadap *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Asetilsalisilat*.

Pelepasan obat <961> Metode B

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu: 90 menit, untuk Tahap dapar.

Larutan pengencer Buat campuran *asam klorida 0,1 N* dan *natrium fosfat tribasa 0,2 M* (3:1), jika perlu atur pH hingga $6,8 \pm 0,05$ menggunakan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_9H_8O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *asam klorida 0,1 N* (untuk *Tahap asam*) atau *Larutan pengencer* (untuk *Tahap dapar*) dan dibandingkan dengan serapan larutan baku *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang titik isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat (lebih kurang 280 nm untuk *Tahap asam* dan lebih kurang 265 nm untuk *Tahap dapar*).

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada *Penetapan Kadar* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan persediaan* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*, lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan kadar*: Simpangan baku relatif respons puncak asam salisilat tidak lebih dari 4,0%; resolusi, *R*, antara puncak asam salisilat dan asam asetilsalisilat tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Waktu retensi relatif asam salisilat dan asam asetilsalisilat berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{Q_A} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; Q_A adalah jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan, seperti tertera dalam *Penetapan kadar*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 2 g natrium 1-heptansulfonat P dalam campuran 850 ml air dan 150 ml asetonitril P , atur pH hingga 3,4 menggunakan asam asetat glasial P .

Larutan pengencer Campuran asetonitril P dan asam format (99:1).

Larutan baku Timbang sakasama sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFI*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20,0 ml *Larutan pengencer* dan lebih kurang 10 manik kaca, kocok kuat-kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus (*Larutan persediaan*). Pipet 1 bagian volume *Larutan persediaan*, encerkan dengan 9 bagian volume *Larutan pengencer* (*Larutan uji*). Simpan sisa *Larutan persediaan* untuk uji *Asam salisilat*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi LI . Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

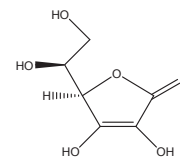
C adalah *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam asetilsalisilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM ASKORBAT

Vitamin C

Ascorbic Acid



L-Asam askorbat [50-81-7]

$C_6H_8O_6$

BM 176,13

Asam Askorbat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_8O_6$.

Pemerian Hablur atau serbuk; putih atau agak kuning, oleh pengaruh cahaya lambat laun menjadi berwarna gelap. Dalam keadaan kering, stabil di udara, dalam larutan cepat teroksidasi. Melebur pada suhu lebih kurang 190°.

Kelarutan mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembandingan *Asam Askorbat BPFI*. Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Askorbat BPFI*.

B. Larutan zat (1 dalam 50) mereduksi tembaga(II) tartrat alkali LP secara perlahan-lahan pada suhu ruang, tetapi lebih cepat bila dipanaskan.

Rotasi jenis <1081> Antara +20,5° dan +21,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air bebas karbon dioksida P dengan kadar 1 g per 10 ml dan diukur segera setelah larutan disiapkan.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g dalam 25 ml air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam campuran 100 ml air dan 25 ml asam sulfat 2 N , tambahkan 3 ml Indikator kanji LP . Titrasi segera dengan iodium 0,1 N LV .

Tiap ml iodium 0,1 N
setara dengan 8,806 mg $C_6H_8O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI ASAM ASKORBAT

Injeksi Vitamin C

Ascorbic Acid Injection

Injeksi Asam Askorbat adalah larutan steril Asam Askorbat dalam *Air untuk Injeksi*, yang dibuat dengan penambahan natrium hidroksida, natrium karbonat atau natrium bikarbonat; mengandung asam askorbat, $C_6H_8O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Askorbat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Pada sejumlah volume injeksi setara dengan 40 mg asam askorbat, tambahkan 4 ml *asam klorida 0,1 N* kemudian 4 tetes *biru metilen LP*, hangatkan hingga suhu 40°: warna biru tua berubah menjadi lebih muda atau hilang dalam waktu 3 menit.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Memenuhi uji *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,2 unit *Endotoksin FI* per mg asam askorbat.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0.

Oksalat Encerkan dengan air sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg asam askorbat hingga 5 ml. Tambahkan 0,2 ml *asam asetat P* dan 0,5 ml *kalsium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 1 menit.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 15,6 g *natrium fosfat dibasa P* dan 12,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 2000 ml air, atur pH hingga $2,5 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam fosfat P*. Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Askorbat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [Catatan Simpan dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya hingga saat digunakan. Larutan stabil selama 24 jam. Suntikkan

dalam waktu 3 jam setelah diambil dari lemari pendingin.]

Larutan uji Jika perlu encerkan sejumlah volume injeksi secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [Catatan Simpan dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya hingga saat digunakan. Larutan stabil selama 24 jam. Suntikkan dalam waktu 3 jam setelah diambil dari lemari pendingin.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 150 mm x 6 mm, berisi bahan pengisi *L39*. Laju alir lebih kurang 0,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 4 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam askorbat, $C_6H_8O_6$, per ml zat uji dengan rumus:

$$CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Askorbat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

TABLET ASAM ASKORBAT

Tablet Vitamin C

Ascorbic Acid Tablet

Tablet Asam Askorbat mengandung Asam Askorbat, $C_6H_8O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Askorbat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet dengan *etanol encer P* secukupnya hingga kadar asam askorbat lebih kurang 2% dari kadar yang tertera pada etiket, saring dan lakukan pengujian sebagai berikut:

A. Filtrat memenuhi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Askorbat*.

B. Pada 2 ml filtrat, tambahkan 4 tetes *biru metilen LP*, hangatkan hingga suhu 40°: warna biru tua menjadi lebih muda atau hilang dalam waktu 3 menit.

C. Pada 1 ml filtrat tambahkan 15 ml larutan *asam triklorasetat P* (1 dalam 20), tambahkan lebih kurang 200 mg *arang aktif P*, kocok kuat-kuat selama 1 menit. Saring melalui kertas saring lipat, jika perlu kembalikan filtrat ke dalam penyaring sampai jernih. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1 tetes *pirol P*, goyang hati-hati hingga larut, kemudian panaskan di dalam tangas air pada suhu 50°: terjadi warna biru.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel.*

Media disolusi : 900 ml air.

Alat Tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_8O_6$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar*; lakukan segera tanpa penundaan. Jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_6H_8O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu bertukur 1000-ml yang berisi 250 ml *asam metafosfat asetat LP*, sumbat labu, kocok secara mekanik selama 30 menit hingga tablet hancur sempurna. Encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan sebagian larutan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih. Jika perlu encerkan beningan secara kuantitatif beningan dengan air, hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 500 µg per ml.

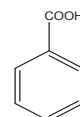
Prosedur Pipet 4 ml larutan setara dengan lebih kurang 2 mg asam askorbat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml, tambahkan 5 ml *asam metafosfat asetat LP*, titrasi dengan *diklorofenol indofenol LV*, hingga terjadi warna merah muda selama paling sedikit 5 detik. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 5,5 ml *asam metafosfat asetat LP* dan 15 ml air. Hitung jumlah mg asam askorbat, $C_6H_8O_6$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$(V_U - V_B) \left(\frac{1000}{V_n} \right) E$$

V_U dan V_B masing-masing adalah volume dalam ml *diklorofenol indofenol LV* pada titrasi *Larutan uji* dan penetapan blangko; E adalah kesetaraan tiap ml *diklorofenol indofenol LV* dengan asam askorbat yang diperoleh pada pembakuan *diklorofenol indofenol LV*; V adalah volume *Larutan uji* yang digunakan pada titrasi; n adalah jumlah tablet asam askorbat yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ASAM BENZOAT
Benzoate Acid



Asam benzoate [65-85-0]

$C_7H_6O_2$

BM 122,12

Asam Benzoat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_7H_6O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur bentuk jarum atau sisik; putih; sedikit berbau, biasanya bau benzaldehida atau benzoin. Agak mudah menguap pada suhu hangat. Mudah menguap dalam uap air.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Benzoat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 121° dan 123°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,7%; lakukan penetapan menggunakan pelarut campuran *metanol P-piridin P* (1:2).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 25 ml *aseton P* tambahkan 2 ml air dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari warna yang dihasilkan oleh pembandingan yang dibuat dari 25 ml *aseton P*, 2,0 ml *Larutan baku timbal* dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih intensif dari warna *Larutan padanan Q*.

Zat mudah teroksidasi Tambahkan 1,5 ml *asam sulfat P* pada 100 ml air, panaskan sampai mendidih, tambahkan *kalium permanganat 0,1 N* tetes demi tetes sampai warna merah muda tidak hilang selama 30 detik. Larutkan 1,00 g asam benzoat dalam larutan panas dan titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV* hingga warna merah muda tidak hilang selama 15 detik:

digunakan tidak lebih dari 0,50 ml kalium permanganat 0,10 N.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 ml etanol encer P yang telah dinetralkan dengan natrium hidroksida 0,1 N. Tambahkan Fenolftalein LP, titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV sampai warna merah muda.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 12,21 mg $C_7H_6O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SALEP ASAM BENZOAT DAN SALISILAT Benzoic and Salicylic Acids Ointment

Salep Asam Benzoat dan Salisilat adalah Asam Benzoat, $C_7H_6O_2$, dan Asam Salisilat, $C_7H_6O_3$, dengan perbandingan lebih kurang 2 banding 1 dalam dasar salep yang sesuai. Mengandung Asam Benzoat, $C_7H_6O_2$, dan asam salisilat, $C_7H_6O_3$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_7H_6O_2$ dan $C_7H_6O_3$ dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding Asam Benzoat BPFI; lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Asam Salisilat BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Buat campuran kloroform P-aseton P-isopropil alkohol P-metanol P-amonium hidroksida P (30:30:15:15:10).

Pelarut Buat campuran kloroform P-metanol P (1:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah Asam Benzoat BPFI dan Asam Salisilat BPFI dalam Pelarut hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,4 dan 1,2 mg per ml.

Larutan uji Larutkan sejumlah salep setara dengan lebih kurang 60 mg asam benzoat dan 30 mg asam salisilat dalam 25 ml Pelarut.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel P 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya UV254 nm. Harga R_f dan fluoresensi dua bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

Isi minimum <816> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Pereaksi urea-besi(III) klorida Pada hari penggunaan, larutkan tanpa pemanasan, 18 g urea dalam campuran 2,5 ml larutan besi(III) klorida P (6 dalam 10) dan 12,5 ml asam klorida 0,05 N.

Kolom A Masukkan sedikit wol kaca di batas penyempitan tabung kromatografi 20 cm x 2,5 cm. Campur 1 g tanah silika untuk kromatografi P dengan 0,5 ml larutan asam fosfat P (3 dalam 10) sampai homogen. Masukkan campuran halus ke dalam tabung kromatografi, di atas wol kaca, tekan perlahan lahan. Dengan cara sama, campur 4 g tanah silika untuk kromatografi P dengan 3 ml Pereaksi urea-besi(III) klorida dan masukkan ke atas lapisan pertama. Tutup kolom dengan wol kaca.

Kolom B Masukkan sedikit wol kaca di atas batas penyempitan tabung kromatografi 20 cm x 2,5 cm. Campur 4 g tanah silika untuk kromatografi P dengan 2 ml larutan natrium bikarbonat P (1 dalam 12) sampai homogen. Masukkan campuran ke atas wol kaca. Tutup kolom dengan wol kaca.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 100 mg asam benzoat dan 50 mg asam salisilat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam lebih kurang 150 ml kloroform P dengan penghangatan di atas tangas uap. Dinginkan, encerkan dengan kloroform P sampai tanda.

Prosedur Pasang Kolom A di atas Kolom B, kemudian pipet 10 ml Larutan uji, masukkan ke dalam Kolom A dan biarkan zat melewati kolom. Cuci kolom dua kali, tiap kali dengan 40 ml kloroform P, biarkan bagian pertama surut sampai mencapai bagian atas setiap kolom sebelum ditambah bagian kedua. Buang eluat dan pisahkan kolom-kolom tersebut.

Kadar asam salisilat

Pelarut Buat campuran asam asetat glasial P dalam kloroform P (3 dalam 100).

Larutan uji 1 Eluasi Kolom A dengan 95 ml Pelarut kumpulkan eluat dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Larutan baku asam salisilat Timbang saksama sejumlah Asam Salisilat BPFI, larutkan dalam Pelarut, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pelarut hingga kadar lebih kurang 20 μ g per ml.

Prosedur Ukur serapan Larutan uji 1 dan Larutan baku asam salisilat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 311 nm terhadap blangko Pelarut. Hitung jumlah dalam mg asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Asam Salisilat BPFI dalam μ g per ml Larutan baku asam salisilat; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari Larutan uji 1 dan Larutan baku asam salisilat.

Kadar Asam benzoat

Larutan uji 2 Eluasi Kolom B dengan 95 ml Pelarut, kumpulkan eluat dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Larutan baku asam benzoat Timbang saksama sejumlah Asam Benzoat BPFI, larutkan dalam Pelarut,

encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji 2* dan *Larutan baku asam benzoat* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm terhadap blangko *Pelarut*. Hitung jumlah dalam mg asam benzoat, C₇H₆O₂, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

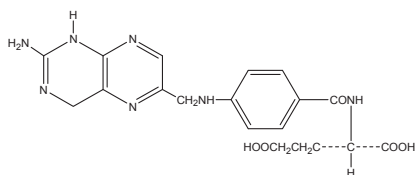
$$2,5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Benzoat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku asam benzoat*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 2* dan *Larutan baku asam benzoat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan hindarkan dari suhu lebih dari 30°.

Penandaan Etiket mencantumkan kadar asam benzoat dan asam salisilat dan dasar salep berupa larut air atau tidak larut air.

ASAM FOLAT Folic Acid



Asam N-[p-[(2-Amino-4-hidroksi-6-pteridinil)metil]amino]-benzoil]-L-glutamat [59-30-3]
C₁₉H₁₉N₇O₆ BM 441,40

Asam Folat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₉H₁₉N₇O₆, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur kuning, kuning kecokelatan atau jingga kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Segera larut dalam alkali hidroksida dan dalam alkali karbonat encer; larut dalam *asam klorida* 3 N panas dan dalam *asam sulfat* 2 N panas; larut dalam *asam klorida* 3 N panas dan *asam sulfat* 2 N panas menghasilkan larutan berwarna kuning pucat; sangat sukar larut dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Asam Folat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 100.000) dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Folat BPFI*. Perbandingan serapan pada maksimum 256 dan 365 nm adalah antara 2,80 dan 3,00.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,5%; aduk pelarut *metanol P* sebelum dan selama penambahan zat uji dan selama titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih besar dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam fosfat 3 N, *amonium hidroksida 6 N*, *Fase gerak*, *Larutan baku internal*, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan uji gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi asam folat. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Asam fosfat 3 N Larutkan 9,8 g *asam fosfat P* ke dalam 100 ml air.

Amonium hidroksida 6 N Encerkan 40 ml *amonium hidroksida P* dengan air hingga 100 ml.

Fase gerak Timbang 2 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan lebih kurang 650 ml air. Tambahkan berturut-turut 15 ml *tetrabutyl amonium hidroksida 0,5 M* dalam *metanol P*; 7 ml *asam fosfat 3 N* dan 270 ml *metanol P*. Dinginkan hingga suhu ruang dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam fosfat 3 N* atau *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air sampai tanda dan saring. [Catatan Ukur pH sebelum digunakan.]

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 50 mg metilparaben, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dengan 1 ml *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. [Catatan Gunakan 1 ml *amonium hidroksida P* 10% untuk melarutkan asam folat setiap 100 ml larutan baku persediaan.]

Larutan baku Pipet 4 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 4 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur

100-ml. Tambahkan lebih kurang 40 ml *Fase gerak* dan 1 ml *amonium hidroksida P* 10%. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 4 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 4 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak metilparaben dan puncak asam folat tidak kurang dari 3,6; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dalam zat dengan rumus:

$$1250 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Folat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam folat terhadap respons puncak metilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET ASAM FOLAT

Folic Acid Tablet

Tablet Asam Folat mengandung Asam Folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Folat BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Asam Folat BPFI* (kalsium formiltetrahidrofolat); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Larutkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg asam folat dalam 100 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) dan saring. Atur pH hingga 3,0 dengan *asam klorida P*, dinginkan sampai 5°, saring dan cuci endapan dengan air dingin sampai air cucian terakhir tidak mengandung klorida. Kemudian cuci dengan *aseton P* dan keringkan pada suhu 80° selama 1 jam; spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan (1 dalam 100.000)

dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Folat BPFI*. Perbandingan serapan pada maksimum 256 dan 365 nm adalah antara 2,80 dan 3,00.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat Tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{19}N_7O_6$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar*. Jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{19}N_7O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang saksama sejumlah 35,1 g *natrium perklorat P* dan 1,40 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 7,0 ml *kalium hidroksida 1 N* dan 40 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat larutan dalam air yang mengandung 2 ml *amonium hidroksida P* dan 1 g *natrium perklorat P* tiap 100 ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung *Asam Folat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Asam Folat BPFI* (kalsium formiltetrahidrofolat) masing-masing lebih kurang 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil, sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asam Folat BPFI* yang telah dikoreksi terhadap kadar air, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,20 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg asam folat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml larutkan dengan *Pelarut*, kocok kuat-kuat hingga asam folat larut, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Saring melalui penyaring kering, buang sejumlah filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A asam folat dan asam folat (kalsium

formiltetrahydrofolat) tidak kurang dari 3,6; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam folat, C₁₉H₁₉N₇O₆, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$CV \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Folat BPFI*; dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Larutan uji* dalam ml, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM FOSFAT Phosphate Acid

Asam fosfat [7664-38-2]

H₃PO₄

BM 98,00

Asam Fosfat mengandung tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 88,0% b/b H₃PO₄. [Perhatian Hindari kontak langsung dapat merusak jaringan dengan cepat.]

Pemerian Cairan kental seperti sirup; tidak berwarna; tidak berbau. Bobot jenis lebih kurang 1,71.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol.

Identifikasi Netralkan hati-hati dengan *natrium hidroksida 1 N* menggunakan indikator *Fenolftalein LP*; menunjukkan reaksi *Fosfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Nitrat Encerkan zat dengan 14 bagian volume air, campur 5 ml larutan dengan lebih kurang 0,1 ml *indigo karmin LP*, kemudian tambahkan 5 ml *asam sulfat P*: warna biru tidak hilang dalam waktu 1 menit.

Asam fosfit atau Asam hipofosfit Encerkan zat dengan 14 bagian volume air. Hangatkan hati-hati 5 ml larutan ini, tambahkan 2 ml *perak nitrat LP*: campuran tidak menjadi kecokelatan.

Sulfat <361> Encerkan zat dengan 90 bagian volume air dan tambahkan 1 ml *barium klorida LP*: tidak segera terbentuk endapan.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj.

Alkali Fosfat Masukkan 1 ml ke dalam gelas ukur, tambahkan 6 ml *eter P* dan 2 ml *etanol P*: tidak terjadi kekeruhan.

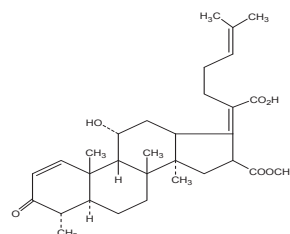
Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara, encerkan dengan air hingga lebih kurang 120 ml, tambahkan 0,5 ml *timolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* hingga terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium hidroksida 1 N*
setara dengan 49,00 mg H₃PO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM FUSIDAT Fusidic Acid



Asam (17Z)-16β asetoksi-3α,11α-dihidroksifusida-17(20), 24-dien-21oat hemihidrat [6990-06-3]

C₃₁H₄₈O₆·½H₂O

BM 525,70

Asam Fusidat adalah zat antimikroba yang dihasilkan dari *Fusidium coccineum* (K. Tubaki), mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 100,5% C₃₁H₄₈O₆, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Sebuk hablur; putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam 5 bagian etanol, dalam 4 bagian kloroform dan dalam 60 bagian eter.

Baku pembanding *Asam Fusidat BPFI*, *Dietanolamin Fusidat BPFI*, *Asam 3-Ketofusidat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Fusidat BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl larutan dalam *etanol P* yang mengandung (1) zat uji 0,20% dan (2) *Dietanolamin Fusidat BPFI* 0,24%: bercak utamayang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

Senyawa sejenis

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 2,0%.

Larutan baku I Timbang saksama sejumlah *Dietanolamin Fusidat BPFI*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 0,04%.

Larutan baku II Timbang saksama sejumlah *Asam 3-Ketofusidat BPFI*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 0,04%.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku I* dan *Larutan baku II* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *kloroform P-asam asetat glasial P-sikloheksan P-metanol P* (160:20:20:5). Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, keringkan pada suhu 110° selama 10 menit. Semprot lempeng dengan larutan *asam sulfat P* 10% dalam *etanol P*; keringkan pada suhu 110° selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Bercak merah lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku I*. Bercak kuning dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku II*.

Air <1031> *Metode I* 1,4% hingga 2,0% b/b; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 10 ml *etanol P* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan indikator *Fenolftalein LP*.

1 ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 51,67 mg $C_{31}H_{48}O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

ASAM KLORIDA Hydrochloric Acid

Asam klorida [7647-01-0]
HCl

BM 36,46

Asam Klorida mengandung tidak kurang dari 36,5% b/b dan tidak lebih dari 38,0% b/b HCl.

Pemerian Cairan tidak berwarna; berasap; bau merangsang. Jika diencerkan dengan 2 bagian volume air, asap hilang. Bobot jenis lebih kurang 1,18.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Klorida cara A, B dan C* seperti tertera pada *uji Identifikasi Umum <291>*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 80 bpj; lakukan penetapan menggunakan 20 ml, tambahkan 2 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan sisa tidak lebih dari 2 mg.

Bromida atau iodida, Brom atau klor bebas, Sulfat dan Sulfit Encerkan dengan 2 bagian volume air untuk melakukan uji berikut :

Bromida atau iodida Pada 10 ml enceran, tambahkan 1 ml *kloroform P*, tambahkan dengan hati-hati, tetes demi tetes, *klor LP* yang telah diencerkan dengan air volume sama sambil digoyang kuat-kuat: lapisan *kloroform* tidak berwarna kuning, jingga atau ungu.

Brom atau klor bebas Pada 10 ml enceran tambahkan 1 ml *kalium iodida LP*, goyang dengan kuat: lapisan *kloroform P* tidak berwarna ungu paling tidak selama 1 menit.

Sulfat Pada campuran 3 ml enceran dan 5 ml air, tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan atau endapan dalam waktu 1 jam.

Sulfit Pada larutan yang telah digunakan untuk *uji Sulfat*, tambahkan 2 tetes *iodum 0,1 N*: tidak terbentuk kekeruhan atau hilangnya warna *iodum*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: pada 2,5 ml (3 g) zat, tambahkan 2,5 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air hingga 55 ml; larutan memenuhi *Uji batas arsen* tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur*.

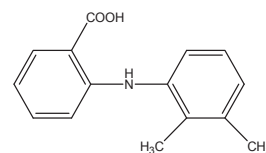
Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Uapkan 3,4 ml (4 g) zat di atas tangas uap hingga kering, tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N*, kemudian encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 ml zat, di dalam labu bersumbat kaca berisi lebih kurang 20 ml air, yang telah ditara. Encerkan dengan lebih kurang 25 ml air, titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP*.

Tiap ml *natrium hidroksida 1 N*
setara dengan 36,46 mg HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM MEFENAMAT Mefenamic Acid



Asam N-2,3-xililantrannilat [61-68-7]
 $C_{15}H_{15}NO_2$

BM 241,29

Asam Mefenamat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{15}NO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; melebur pada suhu lebih kurang 230° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam larutan alkali hidroksida; agak sukar larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Mefenamat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Mefenamat BPFI*, larutkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_U}{C_S} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_S adalah kadar *Asam Mefenamat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar asam mefenamat dalam µg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak

masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak asam mefenamat dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan amonium fosfat monobasa 50 mM, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan amonium hidroksida 3 M.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar-tetrahidrofur P* (23:20:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Mefenamat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 8200 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, dalam zat dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Asam Mefenamat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL ASAM MEFENAMAT

Mefenamic Acid Capsule

Kapsul Asam Mefenamat mengandung Asam Mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Masukkan isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asam mefenamat ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml campuran *kloroform P-metanol P* (3:1), kocok kuat-kuat. Encerkan dengan campuran yang sama sampai tanda, kocok dan saring. *Fase gerak* campuran *kloroform P-etilasetat P-asamasetat glasial P* (75:25:1) dan dengan teknik penampak bercak nomor 17 seperti tertera pada *Cemaran Umum* <481>.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* sesuai dengan *Larutan baku*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Disolusi <1231>

Dapar tris 0,05 M Larutkan 60,5 g *tris-(hidroksimetil)aminometana P* dalam 6000 ml air dan encerkan dengan air hingga 10.000 ml. Atur pH hingga $9,0 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam fosfat P*. Masukkan 6000 ml larutan ini ke dalam labu yang lain, tambahkan 100 g *natrium lauril sulfat P* dan campur untuk melarutkan. Pindahkan kembali campuran ke dalam larutan pertama dan campur.

Media disolusi: 900 ml *Dapar tris* 0,05 M

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{15}NO_2$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{15}NO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asam Mefenamat*.

Larutan uji Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul, timbang dan tentukan bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul yang telah dicampur, setara dengan lebih kurang 100 mg asam mefenamat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 10,0 ml *tetrahidrofur P* dan sonikasi lebih kurang 5 menit dengan sekali-sekali diaduk. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asam Mefenamat*. Hitung jumlah dalam mg asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Mefenamat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASAM MEFENAMAT Mefenamic Acid Tablet

Tablet Asam Mefenamat mengandung Asam Mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Ekstraksi sejumlah serbuk tablet yang mengandung 0,25 g asam mefenamat, dua kali, tiap kali dengan 30 ml *eter P*. Cuci kumpulan ekstrak dengan air, uapkan hingga kering di atas tangas air dan keringkan residu pada 105° . Larutkan dalam sejumlah minimum *etanol mutlak P* dan uapkan hingga kering di atas tangas air. Spektrum serapan inframerah, sesuai dengan spektrum serapan *Asam Mefenamat BPFI*.

Waktu hancur <1251> 30 menit.

2,3-Dimetilanilin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan 1 Kocok sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 0,25 g asam mefenamat dengan 10 ml campuran *diklorometan P-metanol P* (3:1) selama 10 menit. Sentrifus dan gunakan beningan.

Larutan 2 Buat larutan 2,3-dimetilanilin dalam campuran *diklorometan P-metanol P* (3:1) dengan kadar 2,5 bpj.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 μ l *Larutan 1* dan *Larutan 2* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran *amonia 18 M-1,4-dioksan P-toluen P* (1:25:90) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat, lakukan penampak bercak dengan *Metode 1*. Bercak sesuai dengan 2,3-dimetilanilin dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari pada bercak yang diperoleh dari *Larutan 2* (100 bpj).

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan 1 Gunakan beningan yang diperoleh dari uji 2,3-dimetilanilin.

Larutan 2 Encerkan 1 bagian *Larutan 1* menjadi 500 bagian dengan campuran diklorometan *P*-metanol *P* (3:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan 1* dan *Larutan 2* pada lempeng kromatografi silika gel GF 254. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran asam asetat glasial *P*-1,4-dioksan *P*-toluen *P* (1:25:90) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan keringkan di udara. Paparkan dengan uap iodium selama 5 menit dan amati di bawah sinar ultraviolet (254 nm). Bercak sekunder dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan (1)* tidak lebih intensif daripada bercak yang diperoleh dari *Larutan (2)* (0,2%). Abaikan bercak dengan nilai *Rf* 0,04 atau kurang.

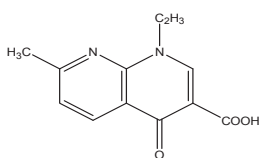
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 0,5 g asam mefenamat, larutkan dalam lebih kurang 80 ml etanol mutlak *P* hangat yang telah dinetralkan terhadap larutan merah fenol *P*, lakukan pemanasan atau sonikasi untuk membantu pelarutan. Dinginkan, tambahkan etanol mutlak *P* yang telah dinetralkan secukupnya hingga 100 ml, campur dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 *M* menggunakan larutan merah fenol *P* sebagai indikator.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 *M*
setara dengan 24,13 mg $C_{15}H_{15}NO_2$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM NALIDIKSAT

Nalidixic Acid



Asam 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-okso-1,8-naftiridina-3-karboksilat [389-08-2]

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

BM 232,24

Asam Nalidiksarat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai kuning sangat pucat; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam kloroform, dalam diklorometan, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam karbonat; sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam metanol dan dalam toluen; sangat sukar larut dalam eter dan dalam air.

Baku pembanding Asam Nalidiksarat BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Asam Nalidiksarat BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam natrium hidroksida 0,01 *N* (1 dalam 200.000) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada Asam Nalidiksarat BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum 258 nm tidak boleh berbeda lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 225° dan 231°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Nalidiksarat BPFI, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam kloroform *P* hingga kadar 0,1; 0,04 dan 0,02 mg per ml setara dengan 0,5; 0,2 dan 0,1% cemaran uji.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 20 mg per ml.

Prosedur Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak etanol *P*-kloroform *P*-amoniasia LP (70:20:10) hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dengan aliran udara hangat. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan setiap bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan bercak utama *Enceran larutan baku*: tidak satupun bercak lain lebih intensif dari bercak utama yang diperoleh dari *Enceran larutan baku* 0,1 µg per ml setara dengan cemaran 0,5% dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 30 ml dimetilformamida *P* yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap timolftalein LP. Titrasi dengan litium metoksida 0,1 *N* LV

menggunakan pengaduk magnetik dan hindari penyerapan karbon dioksida dari udara.

Tiap ml litium metoksida 0,1 N setara dengan 23,22 mg $C_{12}H_{12}N_2O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASAM NALIDIKSAT

Nalidixic Acid Tablet

Tablet Asam Nalidiksate mengandung Asam Nalidiksate, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Nalidiksate BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak asam nalidiksate dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar pH 8,60*; yang dibuat sebagai berikut: campur 2,3 bagian volume *natrium hidroksida 0,2 N*; 2,5 bagian volume *kalium fosfat monobasa 0,2 N* dan 2,0 bagian volume *metanol P*. Jika perlu atur pH dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* hingga 8,60±0,05.

Alat tipe 2: 60 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{12}N_2O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida 0,01 N* dan serapan larutan baku *Asam Nalidiksate BPFI* dalam *natrium hidroksida 0,01 N* pada panjang gelombang serapan maksimum 258 nm menggunakan blangko campuran *Media disolusi* dan *natrium hidroksida 0,01 N* dalam perbandingan yang sama seperti larutan uji.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{12}H_{12}N_2O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan 784 mg *Kalium fosfat dibasa P* dalam 325 ml air, tambahkan larutan 2,62 g heksadesiltrimetilamonium bromida dalam 350 ml *metanol P*. Tambahkan 325 ml *metanol P*, saring dan awaudarkan. Larutan mempunyai pH lebih kurang 10. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *Asam sulfanilat P* dalam *Fase gerak* mengandung lebih kurang 0,8 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan *Asam Nalidiksate BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,18 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini dan 1,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 150 mg asam nalidiksate, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan lebih kurang 400 ml *metanol P*, sonikasi selama 30 menit. Kocok secara mekanik selama 30 menit, sonikasi kembali selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring. Pipet 3 ml filtrat jernih dan 1,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam sulfanilat lebih kurang 0,7 dan asam nalidiksate 1,0; resolusi, *R*, antara puncak asam sulfanilat dan asam nalidiksate tidak kurang dari 1, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam nalidiksate, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{12.500}{3} \right) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Asam Nalidiksate BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_u* dan *R_s* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam nalidiksate dan asam sulfanilat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM NITRAT

Nitrate Acid

Asam nitrat [7697-37-2]
 HNO_3

BM 63,01

Asam Nitrat mengandung tidak kurang dari 69,0% dan tidak lebih dari 71,0% b/b HNO_3 .

[Perhatian Hindari kontak langsung, dapat merusak jaringan dengan cepat.]

Pemerian Cairan berasap; sangat korosif; bau khas, sangat merangsang. Mendidih pada suhu lebih kurang 120°; bobot jenis lebih kurang 1,41. Merusak jaringan hewan menjadi kuning.

Identifikasi Menunjukkan reaksi nitrat cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5 mg (5 bpj); lakukan penetapan menggunakan 70 ml (100 g) zat dalam krus yang telah ditara, tambahkan 2 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering. Pijarkan selama 15 menit.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan 35 ml larutan (50 g) zat dan bandingkan kekeruhan dengan 35 µl *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada lebih kurang 28 ml, tambahkan 10 mg *natrium karbonat P*. Uapkan hingga kering, larutkan dalam campuran 4 ml air dan 1 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) dan saring jika perlu. Cuci dua kali, tiap kali dengan 2 ml air, encerkan dengan air hingga 10 ml, tambahkan 1 ml *barium klorida LP*. Amati 10 menit setelah penambahan larutan barium klorida dan bandingkan kekeruhan dengan 40 µl *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: masukkan 210 ml (300 g) zat ke dalam gelas piala 1000 ml, tambahkan 5 ml *asam sulfat P*, uapkan hingga terbentuk asap tebal belerang trioksida. Dinginkan hati-hati, tambahkan 500 ml air, uapkan kembali hingga terbentuk asap tebal sulfur trioksida. Jika perlu ulangi pengenceran dan penguapan untuk menghilangkan semua asam nitrat. Encerkan hati-hati dengan air hingga 35 ml.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,2 bpj; lakukan penetapan menggunakan 35 ml (50 g) zat dan encerkan dengan air hingga 47 ml.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 70 ml (100 g) zat dalam gelas piala 250 ml, tambahkan lebih kurang 10 mg *natrium karbonat P*, uapkan di atas tangas uap hingga kering, tambahkan 25 ml air.

Kejernihan larutan Kocok di dalam wadah asli, pipet 10 ml ke dalam tabung reaksi berukuran 150 mm x 20 mm. Bandingkan dengan air dalam tabung reaksi lain berukuran sama; cairan sama jernih dan bebas dari bahan tersuspensi dan jika dilihat melalui cahaya transmisi, tidak menunjukkan perbedaan warna.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 ml zat dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang telah

ditara, tambahkan 25 ml air. Titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP*.

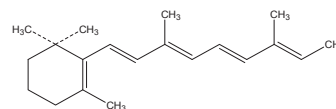
Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 63,01 mg HNO₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM RETINOAT

Tretinoin

Retinoic Acid



Semua trans-asam retinoat [302-79-4]

C₂₀H₂₈O₂

BM 300,44

Asam Retinoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₂₀H₂₈O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kuning sampai jingga muda.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Isotretinoin BPFI*; simpan ampul pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. *Asam Retinoat BPFI*; simpan ampul pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka.

[Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Retinoat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet dari larutan (1 dalam 250.000) dalam *isopropil alkohol P* yang diasamkan, yang dibuat dengan mengencerkan 1 ml *asam klorida 0,01 N* dengan *isopropil alkohol P* hingga 1000 ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Asam Retinoat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 352 nm berbeda tidak lebih dan 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu ruang selama 16 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Batas isotretinoin Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *isooktana P-isopropil alkohol P-asam asetat glasial P* (99,65:0,25:0,1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem I Timbang saksama sejumlah *Asam Retinoat BPFI*, larutkan dalam sedikit *metilen klorida P*, tambahkan sejumlah *isooktana P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan baku I Timbang saksama sejumlah *Isotretinoin BPFI*, larutkan dengan sedikit *metilen klorida P*, tambahkan *isooktana P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem II Pipet 5 ml *Larutan baku I* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Larutan kesesuaian sistem I* sampai tanda.

Larutan baku II Pipet 5 ml *Larutan baku I* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *isooktana P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam sedikit *metilen klorida P*, tambahkan *isooktana P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 352 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju aliran lebih kurang 1 ml per menit. Suntikkan pada kromatograf lebih kurang 20 µl *Larutan kesesuaian sistem II*, ukur respons puncak. Waktu retensi relatif isotretinoin dan asam retinoat masing-masing lebih kurang 0,84 dan 1,00. Simpangan baku relatif dari respons puncak isotretinoin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan resolusi, *R*, isotretinoin dan asam retinoat tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku II* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase isotretinoin dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Isotretinoin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku II*; *W* adalah bobot zat uji yang digunakan dalam mg; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak isotretinoin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat, larutkan dalam 50 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 100), titrasi dengan

natrium metoksida 0,1 N LV hingga warna kehijauan. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium metoksida 0,1 N*
setara dengan 30,04 mg *C_{20H₂₈O₂}*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, lebih baik di dalam gas inert, terlindung cahaya.

GEL ASAM RETINOAT

Tretinoin Gel

Retinoic Acid Gel

Gel Asam Retinoat mengandung Asam Retinoat, *C_{20H₂₈O₂}*, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Retinoat BPFI*, simpan ampul pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. [Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini.]

Identifikasi Spektrum serapan yang diperoleh antara panjang gelombang 300 dan 450 nm dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Retinoat BPFI*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Retinoat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 3,75 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 375 µg tretinoin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 70 ml *kloroform P*, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 365 nm dalam sel 1-cm, menggunakan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam µg, asam retinoat, *C_{20H₂₈O₂}*, dalam gel yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Asam Retinoat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_u* dan *A_s* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

KRIM ASAM RETINOAT

Tretinoin Cream

Retinoic Acid Cream

Krim Asam Retinoat mengandung Asam Retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Retinoat BPFI*; simpan ampul pada suhu di bawah 0° , biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. [Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini.]

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini. Gunakan penstabil tetrahidrofur dalam penyiapan *Larutan baku* dan *Larutan uji*.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Asam fosfat encer Encerkan 10 ml *asam fosfat P* dengan air hingga 100 ml.

Dapar fosfat Larutkan 1,38 mg *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *Asam fosfat encer*. Saring dan awadaurakan.

Pengencer Campuran air-*Asam fosfat encer* (9:1).

Fase gerak [Catatan *Dapar fosfat* dan *tetrahidrofur* disaring dan diawadaurakan secara terpisah sebelum dicampur.] Buat campuran *Dapar fosfat-tetrahidrofur P* (58:42). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Retinoat BPFI*, larutkan dalam *tetrahidrofur P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan campuran *tetrahidrofur P-Pengencer* (3:2) hingga kadar lebih kurang 4 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 1,0 mg asam retinoat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20,0 ml *tetrahidrofur P*. Kocok labu, jika perlu encerkan dengan *tetrahidrofur P* sampai tanda, saring. Masukkan 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan campuran *tetrahidrofur P-Pengencer* (3:2) sampai tanda, campur dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 365 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

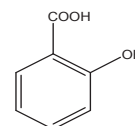
$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Retinoat BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

ASAM SALISILAT

Salicylic Acid



Asam salisilat [69-72-7]

$C_7H_6O_3$

BM 138,12

Asam Salisilat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_7H_6O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur, biasanya berbentuk jarum halus atau serbuk halus; putih; rasa agak manis, tajam dan stabil di udara. Bentuk sintetis warna putih dan tidak berbau. Jika dibuat dari metil salisilat alami dapat berwarna kekuningan atau merah muda dan berbau lemah mirip mentol.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam benzen, mudah larut dalam etanol dan dalam eter; larut dalam air mendidih; agak sukar larut dalam kloroform.

Identifikasi Menunjukkan reaksi salisilat seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 158° dan 161° .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: panaskan 1,5 g zat dalam 75 ml air hingga larut, dinginkan, tambahkan air sampai volume semula dan saring: 25 ml nitrat tidak lebih keruh dari larutan blangko yang ditambahkan 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 12,0 g zat dalam 37 ml *aseton P*, tambahkan 3 ml air. Lakukan titrasi secara potensiometrik dengan *timbangan perklorat 0,02 M* yang dibuat dengan melarutkan 9,20 g *timbangan perklorat P* dalam air hingga 1000 ml. Gunakan pH meter dengan reproduksibilitas minimum $\pm 0,1$ mV seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071> yang dilengkapi dengan elektrode timbal dan elektrode kaca pembanding perak-perak klorida yang berisi larutan *tetraetilamonium perklorat P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 44): digunakan tidak lebih dari 1,25 ml *timbangan perklorat 0,020 M*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 25 ml *aseton P*, tambahkan 2 ml air dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari larutan pembanding yang dibuat dari 25 ml *aseton P* ditambah 2 ml *Larutan baku timbal* dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: larutan tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan C*.

Kemurnian kromatografi

Pelarut Campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

Fase gerak Campuran sama banyak *n-butanol P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* dan *aseton P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 2,5 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Pelarut* hingga diperoleh kadar masing-masing 0,375; 0,25 dan 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 50 mg per ml.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan menguap dengan bantuan aliran udara hangat. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan 366 nm; semprotkan dengan larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 60) dan panaskan pada suhu 60° selama 3 menit. Pada setiap langkah visualisasi, bandingkan intensitas setiap bercak lain *Larutan uji* dengan bercak utama *Enceran*

larutan baku: tidak ada satupun bercak lain yang lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku* dengan kadar 0,375 mg per ml dan jumlah intensitas semua bercak lain *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 ml *etanol encer P* yang sudah dinetralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan *fenoftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 13,81 mg C₇H₆O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM SITRAT Citric Acid



Asam sitrat [77-92-9]

C₆H₈O₇

BM 192,13

C₆H₈O₇·H₂O [5949-29-1]

BM 210,13

Asam Sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, C₆H₈O₇, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus; putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa sangat asam. Bentuk hidrat mekar dalam udara kering.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Bentuk anhidrat tidak lebih dari 0,5% dan bentuk hidrat tidak lebih dari 8,8%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Oksalat Netralkan 10 ml larutan zat (1 dalam 10) dengan *amonium hidroksida 6 N*, tambahkan 5 tetes *asam klorida 3 N*, dinginkan dan tambahkan 2 ml *kalsium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sulfat Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 10) tambahkan 1 ml *barium klorida LP* yang telah ditambahkan 1 tetes *asam klorida P*: tidak terbentuk kekeruhan.

Arsen <321> *Metode I* tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj.

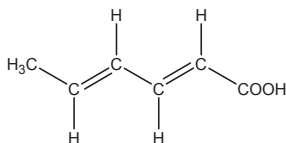
Zat mudah terarangkan Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung reaksi dengan ukuran 175 mm x 22 mm yang telah dibilas dengan 10 ml *asam sulfat LP* dan tiriskan selama 10 menit. Tambahkan 10 ml *asam sulfat LP*, goyang sampai larut sempurna dan celupkan dalam tangas air pada suhu $90^{\circ}\pm 1^{\circ}$ selama $60\pm 0,5$ menit, jaga permukaan asam di bawah permukaan air selama pemanasan. Dinginkan tabung reaksi dengan air mengalir dan pindahkan larutan asam ke dalam tabung pembanding warna: warna asam tidak lebih tua dari volume sama *Larutan padanan K* seperti tertera pada *Warna dan Akromitas <1291>* dalam tabung padanan, tabung diamati vertikal dengan latar belakang putih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 g zat di dalam labu yang telah ditara. Larutkan dalam 40 ml air, tambahkan indikator *Fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 64,04 mg C₆H₈O₇

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM SORBAT Sorbic Acid



Asam sorbat [110-44-1]
C₆H₈O₂

BM 112,13

Asam Sorbat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, Asam Sorbat, C₆H₈O₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; mengalir bebas; bau khas.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter.

Identifikasi

A. Pada larutan 200 mg zat dalam 2 ml *etanol P*, tambahkan beberapa tetes *air brom LP*: warna hilang.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *isopropanolol P* (1 dalam 400.000) menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 254 ± 2 nm.

Jarak lebur <1021> Antara 132° dan 135° .

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam campuran 50 ml *metanol P* dan 25 ml air, yang sebelumnya telah dinetralkan dengan *natrium hidroksida 0,02 N*. Tambahkan *Fenolftalein LP* sampai terjadi warna merah muda yang stabil selama tidak kurang dari 30 detik.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 11,21 mg C₆H₈O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan hindarkan dari panas berlebih.

ASAM SULFAT Sulfuric Acid

Asam sulfat [7664-93-9]
H₂SO₄

BM 98,07

Asam Sulfat mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 98,0% b/b H₂SO₄.

[Perhatian Bila asam sulfat akan dicampur dengan cairan lain, selalu tambahkan asam kedalam cairan pengencer dan lakukan dengan sangat hati-hati].

Pemerian Cairan jernih seperti minyak; tidak berwarna; bau sangat tajam dan korosif, Bobot jenis lebih kurang 1,84.

Kelarutan Bercampur dengan air dan dengan etanol, dengan menimbulkan panas.

Identifikasi Menunjukkan *reaksi Sulfat* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,005%; Lakukan penetapan dengan menguapkan 22 ml (40 g) zat hingga kering dan pijarkan: residu tidak lebih dari 2 mg.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan menggunakan 1,1 ml (2,0 g) zat; encerkan dalam air dan bandingkan kekeruhan dengan 0,15 ml *asam klorida 0,020 N*.

Arsen <321> Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Pada 3 ml *asam nitrat P* dan 20 ml air, tambahkan 1,6 ml (3,0 g) zat, uapkan sampai terjadi asap tebal belerang trioksida. Dinginkan, cuci larutan hati-hati dengan 50 ml air ke dalam labu generator arsin. Larutan memenuhi *Uji batas arsen* tanpa penambahan 20 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 5) seperti tertera pada *Prosedur*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada lebih kurang 10 mg *natrium karbonat P*

yang dilarutkan dalam 10 ml air, tambahkan 2,2 ml (4,0g) zat. Panaskan hingga hampir kering, tambahkan 1 ml *asam asetat 1 N* pada residu dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

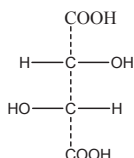
Zat pereduksi Encerkan hati-hati 4,4 ml (8,0 g) zat dengan lebih kurang 50 ml air es, jaga larutan tetap dingin selama penambahan. Tambahkan 0,10 ml *kalium permanganan 0,10 N*: larutan tetap berwarna merah muda selama 5 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama labu bersumbat kaca yang berisi 20 ml air, masukkan lebih kurang 1 ml zat uji, timbang lagi untuk mendapatkan bobot zat uji. Encerkan dengan lebih kurang 25 ml air, dinginkan dan tambahkan *jingga metil LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 49,04 mg H₂SO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM TARTRAT Tartaric Acid



Asam tartrat [526-83-0]
L-(+)- Asam tartrat [87-69-4]
C4H6O6

BM 150,09

Asam Tartrat yang dikeringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam, mengandung tidak kurang dari 99,7% dan tidak lebih dari 100,5%, C4H6O6.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau bening atau serbuk hablur halus sampai granul, warna putih; tidak berbau; rasa asam dan stabil di udara.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Tartrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Jika dipijarkan, perlahan-lahan terurai, bau seperti gula terbakar (perbedaan dari *Asam Sitrat*).

Rotasi jenis <1081> Antara +12,0° dan +13,0°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 2 g zat per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Oksalat Netralkan 10 ml larutan zat (1 dalam 10) dengan *amonium hidroksida 6 N* dan tambahkan 10 ml *kalsium sulfat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sulfat <361> Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 3 tetes *asam klorida P* dan 1 ml *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat yang sebelumnya telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Larutkan dalam 40 ml air, tambahkan *Fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 75,04 mg C₄H₆O₆

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM UNDESILENAT Undecylenic Acid



Asam 10-undesenoat [112-38-9]
C11H20O2 BM 184,28

Asam Undesilenat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% C11H20O2.

Pemerian Cairan jernih; tidak berwarna sampai kuning pucat; bau khas.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, kloroform, eter, benzen, minyak lemak dan minyak atsiri.

Identifikasi

A. Pada 1 ml tambahkan *Kalium permanganat LP* tetes demi tetes: warna kalium permanganat hilang.

B. Panaskan 3 ml zat uji dengan 3 ml *anilin P* yang baru disuling, dalam tabung reaksi panjang selama 10 menit, atur pemanasan hingga cincin kondensasi yang terbentuk tetap di bawah mulut tabung. Dinginkan, tambahkan 10 ml *etanol P* dan 10 ml *eter P*, pindahkan ke dalam corong pisah. Cuci lapisan eter empat kali, tiap kali dengan 20 ml air, buang cairan cucian. Panaskan di atas tangas uap hingga bau eter tak tercium lagi, kemudian tambahkan beberapa mg *arang aktif P*, campur dan saring. Uapkan filtrat hingga hampir kering dan

hablurkan kembali residu dengan etanol P 70%, hablur anilida yang diperoleh melebur pada suhu antara 66° dan 67,5°.

Suhu beku <1101> Tidak lebih dari 21°.

Bobot jenis <981> Antara 0,910 dan 0,913.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Indeks bias <100> Antara 1,447 dan 1,448.

Bilangan iodum Antara 131 dan 138; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

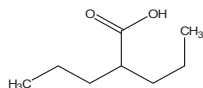
Asam larut dalam air Kocok 5 ml zat dengan 5 ml air dan saring lapisan air melalui kertas saring basah. Tambahkan 1 tetes *jingga metil LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,01 N LV* untuk menyesuaikan warna dengan larutan 1 tetes *jingga metil LP* dalam 5 ml air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam 50 ml *etanol P*, tambahkan 3 tetes *Fenolfalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terbentuk warna merah muda pertama yang bertahan selama tidak kurang dari 30 detik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 18,43 mg C₁₁H₂₀O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ASAM VALPROAT Valproic Acid



Asam propilvalerat [99-66-1]
C₈H₁₆O₂

BM 144,21

Asam Valproat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₈H₁₆O₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna hingga kuning pucat; agak kental; bau khas.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam *natrium hidroksida 1 N*, dalam metanol, dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform, dalam benzen, dalam

eter dan dalam n-heptan; sukar larut dalam *asam klorida 0,1 N*.

Baku pembanding *Asam Valproat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Benzoat BPFI*; keringkan di atas silika gel selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang disebarkan sebagai film tipis di antara lempeng natrium klorida, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Valproat BPFI*.

B Masukkan ke dalam tabung reaksi 0,5 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 50) dan 0,5 ml larutan *kalium iodat P* (1 dalam 25); dan campur. Tambahkan 2 tetes zat dan campur: terjadi warna kuning.

Indeks bias <100> Lebih kurang 1,423 pada suhu 20°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi 10% fase diam *G34* pada partikel penyangga *SIA 80 - 100 mesh*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 140°, 225°, 235°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 50 ml per menit. Lakukan penyuntikan ulang dua kali (lebih kurang 1 µl) *Asam Valproat BPFI*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: respons puncak dan waktu retensi asam valproat pada kromatogram berturut-turut tidak boleh berbeda lebih dari 1% dan 3%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 1 µl) zat ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak: perbandingan respon puncak asam valproat terhadap jumlah semua respons puncak tidak kurang dari 0,98.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar

Larutan pentiter tetrabutylamonium hidroksida Encerkan 1 bagian volume larutan *tetrabutylamonium hidroksida 1 M* dalam *metanol P* dengan 9 bagian volume *klorobenzen P*, aliri larutan dengan *nitrogen P* bebas karbon dioksida selama 10 menit dan kocok. Simpan dalam wadah terlindung dari karbon dioksida,

kelembaban dan tidak boleh digunakan setelah 60 hari. Tetapkan molaritas larutan pentiter pada hari penggunaan dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama 125 mg *Asam Benzoat BPFI*, larutkan dalam 100 ml *aseton P*. Titrasi dengan *Larutan pentiter tetrabutylamonium hidroksida*, hindari terjadinya penyerapan karbon dioksida dari atmosfer, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel yang berisi *tetrabutylamonium klorida 1,0 M* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Hitung molaritas larutan pentiter dengan rumus:

$$\frac{W}{122,12V}$$

W adalah bobot dalam mg *Asam benzoat BPFI* yang digunakan; 122,12 adalah bobot molekul asam benzoat; *V* adalah volume dalam ml *Larutan pentiter tetrabutylamonium hidroksida* yang digunakan.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 160 mg zat, larutkan dalam 100 ml *aseton P*. Titrasi larutan dengan *Larutan pentiter tetrabutylamonium hidroksida*, hati-hati terhadap penyerapan karbon dioksida dari atmosfer. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel yang berisi *tetrabutylamonium klorida 1,0 M* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml tetrabutylamonium hidroksida 0,1 M setara dengan 14,42 mg C₈H₁₆O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca, baja tahan karat atau polietilen, tertutup rapat.

KAPSUL ASAM VALPROAT

Valproic Acid Capsule

Kapsul Asam Valproat mengandung Asam Valproat, C₈H₁₆O₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Valproat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Perbandingan waktu retensi puncak zat dan baku internal yang diperoleh dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* tidak boleh berbeda lebih dari 2,0%.

B. Masukkan sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat ke dalam corong pisah. Tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 1 N*, kocok dan biarkan hingga lapisan memisah. Pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah kedua, tambahkan 4 ml *asam klorida P* campur dan ekstraksi dengan 40 ml

n-heptan P. Saring lapisan *n-heptan* melalui wol kaca ke dalam gelas piala dan uapkan pelarut di atas tangas uap dengan mengalirkan udara hingga pelarut habis: residu menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Valproat*. Pipet 2 tetes residu ke dalam tabung reaksi yang berisi 0,5 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 50) dan 0,5 ml larutan *kalium iodat P* (1 dalam 25); terjadi warna kuning.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml larutan yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 5 mg per ml dalam *cairan usus buatan LP* (dibuat tanpa enzim dan dengan *natrium fosfat monobasa P* sebagai pengganti *kalium fosfat monobasa P*), atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 M*.

Alat Tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan baku internal dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Buat larutan *Asam Valproat BPFI* dengan kadar sama dengan *Larutan uji*. Pipet 10,0 ml larutan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 3,0 g *natrium klorida P*, campur dengan pengaduk vorteks selama 5 menit. Tambahkan lebih kurang 1 ml *asam klorida 6 N* dan 5,0 ml *Larutan baku internal*. Kocok selama 2 menit. Biarkan fase terpisah, ambil lapisan *n-heptan* dan saring. Buang lapisan air.

Larutan uji Pipet 10,0 ml larutan yang diuji pada wadah yang sesuai. Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dimulai dengan kata-kata "Tambahkan lebih kurang 3,0 g".

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) C₈H₁₆O₂ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *kapsul lunak* menggunakan *kloroform P* sebagai pelarut.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *bifenil P*, larutkan dalam *n-heptan P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Valproat BPFI*, larutkan dalam *n-heptan P* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml. Pipet 5 ml ke dalam wadah yang dilengkapi dengan penutup, tambahkan 20 ml *Larutan baku internal*, campur.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 kapsul ke dalam blender atau wadah lain, tambahkan lebih kurang 150 ml *diklorometan P*, dinginkan dalam campuran *karbon dioksida padat P-aseton P* hingga larutan memadat. Jika perlu pindahkan campuran ini ke dalam blender dan haluskan dengan kecepatan tinggi hingga seluruh padatan menjadi partikel halus. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan

n-heptan *P* hingga tanda, campur dan biarkan padatan mengendap. Pipet sejumlah volume larutan ini setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *n*-heptan *P* hingga tanda. Pipet 5 ml ke dalam wadah yang dilengkapi dengan penutup, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 10% fase diam *G34* pada partikel penyangga *SIA* 80-100 mesh. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 150°, 250° dan 250°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, hitung R_s seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam valproat dan bifenil berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0. Simpangan baku relatif perbandingan respons puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Resolusi, R , antara asam valproat dan bifenil tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak asam valproat dan bifenil. Hitung jumlah dalam mg asam valproat, $C_8H_{16}O_2$, dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Asam Valproat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam valproat dan bifenil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

SIRUP ASAM VALPROAT Valproic Acid Syrup

Sirup Asam Valproat mengandung Asam Valproat, $C_8H_{16}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Sediaan ini dibuat dengan bantuan natrium hidroksida.

Baku pembanding *Asam Valproat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Perbandingan waktu retensi puncak zat dan baku internal yang diperoleh dari *Larutan baku* dan *Larutan*

uji seperti tertera pada *Penetapan kadar*, berbeda tidak lebih dari 2,0%.

B. Masukkan sejumlah volume sirup, setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat ke dalam corong pisah. Tambahkan 40 ml air dan 2 ml *asam klorida P*, kocok dan ekstraksi dengan 40 ml *n*-heptan *P*. Saring lapisan *n*-heptan melalui wol kaca ke dalam gelas piala dan uapkan pelarut di atas tangas uap dengan mengalirkan udara hingga pelarut habis: residu menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Valproat*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Kapsul Asam Valproat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat, masukkan kedalam corong pisah. Tambahkan 40 ml air dan 2 ml *asam klorida P*, kocok dan ekstraksi hati-hati dengan 80 ml *n*-heptan *P* hingga lapisan air jernih (lebih kurang 3 menit). Saring lapisan *n*-heptan melalui wol kaca, kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 100-ml. Bilas corong pisah dan wol kaca beberapa kali, setiap kali dengan sedikit *n*-heptan *P*, tambahkan bilasan ke dalam labu tentukur yang sama dan encerkan dengan *n*-heptan *P* sampai tanda.

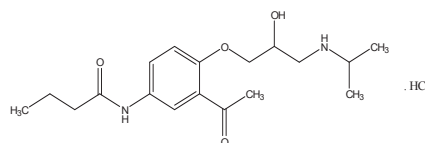
Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak asam valproat dan bifenil. Hitung jumlah dalam mg asam valproat, $C_8H_{16}O_2$, dari sirup yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Asam Valproat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml sirup yang digunakan; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam valproat dan bifenil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA Acebutolol Hydrochloride



(±)-3'-Asetil-4'-[2-hidroksi-3-[(isopropilamino)propoksi]-butiranilida monohidroklorida [34381-68-5]
 $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$ BM 372,89

Asebutolol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak putih.

Kelarutan Larut dalam etanol dan dalam air; sangat sukar larut dalam aseton dan dalam metilen klorida; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asebutolol Hidroklorida BPFI*.

B. Kromatogram campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1) yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, menunjukkan satu puncak utama.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1031> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Jarak lebur <1021> Antara 140° dan 144° .

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-butanol *P*-asam asetat glasial *P* (50:40:10), kocok dan biarkan sampai terpisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet 3 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Campur 5 ml *Larutan baku 1* dan 10 ml metanol *P*.

Larutan uji 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji 2 Encerkan 1 ml *Larutan uji 1* dengan metanol *P* hingga 10 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan baku*, *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2*,

Larutan baku 1 dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm dan biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet: harga R_f bercak utama *Larutan uji 2* sesuai dengan *Larutan baku*. Tidak terdapat bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji 1* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 1* (0,3%), tidak lebih dari 2 bercak sekunder dari *Larutan uji 1* lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,1%) dan jumlah semua cecaran dari *Larutan uji 1* tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol *P*-larutan natrium dodesil sulfat 0,3%-asam asetat glasial *P* (675:325:20), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* hingga waktu retensi asebutolol antara 4 dan 7 menit, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 35 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asebutolol hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkontrol.

KAPSUL ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA

Acebutolol Hydrochloride Capsule

Kapsul Asebutolol Hidroklorida mengandung Asebutolol Hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$, setara dengan Asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%; jumlah semua cemaran dalam *Uji 1* dan *Uji 2* tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Uji 1

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (56:44), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *Dapar-metanol P* (50:50).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 12 ml *metanol P*, aduk sampai larut dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu encerkan sejumlah larutan ini secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asebutolol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *metanol P*, kocok

secara mekanik selama 15 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus larutan ini, pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Pengencer* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama dua kali waktu retensi puncak asebutolol, rekam kromatogram ukur semua respons puncak dan abaikan semua respons puncak dari *Pengencer*. Hitung persentase setiap cemaran yang tereluasi sebelum puncak asebutolol dalam serbuk kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{336,44}{372,89} \right) (0,4C) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

336,44 dan 372,89 berturut-turut adalah bobot molekul asebutolol dan asebutolol hidroklorida; *C* adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak asebutolol dari *Larutan baku*.

Uji 2

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam lebih kurang 12 ml *metanol P*, aduk sampai larut dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu encerkan sejumlah larutan ini secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul, bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asebutolol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama 15 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus larutan ini, pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 70 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Fase gerak* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama dua kali waktu retensi puncak aseptulol, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak dan abaikan semua respons puncak dari *Fase gerak*. Hitung persentase setiap cemaran yang tereluasi sesudah puncak aseptulol dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{336,44}{372,89}\right)(0,4C)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

336,44 dan 372,89 berturut-turut adalah bobot molekul aseptulol dan aseptulol hidroklorida; *C* adalah kadar *Aseptulol Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak aseptulol dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan lebih kurang 2,4 g *natrium 1-dekanasulfonat P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (40:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Aseptulol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per ml yang setara dengan aseptulol lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg aseptulol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 180 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg aseptulol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{336,44}{372,89}\right)(1000C)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

336,44 dan 372,89 berturut-turut adalah bobot molekul aseptulol dan aseptulol hidroklorida; *C* adalah kadar *Aseptulol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

TABLET ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA Acebutolol Hydrochloride Tablet

Tablet Aseptulol Hidroklorida mengandung Aseptulol Hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$, setara dengan Aseptulol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Aseptulol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Larutkan secara terpisah sejumlah serbuk tablet dan baku pembanding dalam sesedikit mungkin *etanol P*, saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Aseptulol Hidroklorida BPFI*.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asam asetat glasial P-dimetilformamida P-kloroform P* (20:20:60).

Pelarut Campuran *metanol P-kloroform P* (50:50).

Larutan uji 1 Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 400 mg aseptulol dalam 20 ml *Pelarut* selama 2 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan uji 2 Encerkan 3 ml *Larutan uji 1* dengan *Pelarut* hingga 100 ml. Encerkan 1 ml larutan ini dengan *Pelarut* hingga 10 ml.

Larutan uji 3 Encerkan 1 ml *Larutan uji 1* dengan *Pelarut* hingga 100 ml. Encerkan 1 ml larutan ini dengan *Pelarut* hingga 10 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2* dan *Larutan uji 3* pada lempeng kromatografi silika gel 60 *F₂₅₄* dan biarkan

bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semua bercak sekunder dari *Larutan uji 1* yang tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji 2* (0,3%), tidak lebih dari 2 bercak dari *Larutan uji 1* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji 3* (0,1%).

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400 mg aseptulol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, kocok dan encerkan dengan air sampai tanda, saring. Pipet 10 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 20 ml *asam klorida 0,1 M* dan encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan larutan uji dan larutan baku *Aseptulol Hidroklorida BPFI* dengan kadar yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm. Hitung jumlah dalam mg zat aseptulol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

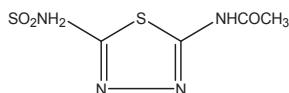
$$\left(\frac{336,44}{372,89} \right) (50000C) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

336,44 dan 372,89 berturut-turut adalah bobot molekul aseptulol dan aseptulol hidroklorida; C adalah kadar *Aseptulol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

ASETAZOLAMIDA

Acetazolamide



N-(5-Sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)asetamida [59-66-5]
 $C_4H_6N_4O_3S_2$ BM 222,24

Asetazolamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_4H_6N_4O_3S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Sangat larut dalam air; agak sukar larut dalam air mendidih; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Asetazolamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetazolamida BPFI*.

B. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 5 ml *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 5 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 100 mg *hidroksilamida hidroklorida P* dan 80 mg *tembaga(II) sulfat P* dalam 10 ml air. Campur dan panaskan larutan berwarna kuning pucat yang diperoleh, diatas tangas uap selama 5 menit; terjadi larutan jernih berwarna kuning cerah; tidak terbentuk endapan atau warna cokelat tua setelah pencampuran atau pemanasan.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Ekstraksi 1,5 g zat dengan 75 ml air pada suhu lebih kurang 70° selama 5 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, saring; 25 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan sebagai berikut: 25 ml filtrat yang diperoleh pada *Uji Batas Klorida* <361> menunjukkan jumlah sulfat tidak lebih dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Zat mereduksi perak Basahkan 5,0 g zat dengan *etanol P*. Tambahkan 125 ml air, 10 ml *asam nitrat P* dan 5,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*. Kocok selama 30 menit, saring; pada filtrat tambahkan 5 ml *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV* sampai berwarna cokelat kemerahan; diperlukan tidak kurang dari 4,8 ml *amonium tiosianat 0,1 N*.

Cemaran umum<481>

Larutan uji gunakan pelarut campuran *aseton P-metanol P* (1:1).

Larutan baku Gunakan pelarut campuran *aseton P-metanol P* (1:1).

Fase gerak Buat campuran *n-propanol P-amonium hidroksida 1 N* (88:12).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *piridin P* sampai tanda. Dengan cara yang sama larutkan sejumlah *Asetazolamida BPFI* dalam *piridin P* hingga diperoleh larutan baku dengan kadar lebih kurang 20 mg per ml. Ukur serapan kedua larutan dalam sel 0,1 mm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 7,38 μm , dengan spektrofotometer inframerah, menggunakan *piridin P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg asetazolamida, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Asetazolamida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

TABLET ASETAZOLAMIDA

Acetazolamide Tablet

Tablet *Asetazolamida* mengandung *Asetazolamida*, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asetazolamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asetazolamida, ekstraksi dengan 50 ml *aseton P*. Saring dan tambahkan *heksan P* secukupnya ke dalam filtrat hingga terbentuk endapan berat, putih. Saring endapan melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang, keringkan dengan penghisapan: residu memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Asetazolamida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asetazolamida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 4,1 g *natrium asetat anhidrat P* dalam 950 ml air, tambahkan 20 ml *metanol P* dan 30 ml *asetonitril P*, campur. Atur pH sampai 4,0 $\pm$ 0,05 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Asetazolamida BPFI*. Masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 2,5 ml *natrium hidroksida 0,5 N*, kocok hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 100 mg *sulfadiazin P* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,5 N*, kocok hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,5 N*, encerkan dengan air sampai tanda dan campur hingga diperoleh kadar asetazolamida lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 100 mg asetazolamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,5 N* dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Saring sebagian larutan, buang 20 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *Larutan baku internal* dan 10 ml *natrium hidroksida 0,5 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 20 μl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asetazolamida dan sulfadiazin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg asetazolamida, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asetazolamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

ASETAZOLAMIDA UNTUK INJEKSI

Acetazolamide for Injection

Asetazolamida untuk Injeksi dibuat dari Asetazolamida dengan penambahan natrium hidroksida dan digunakan untuk sediaan parenteral. Kandungan setiap wadah bila dikonsultasikan seperti dinyatakan pada etiket, memberikan larutan yang mengandung asetazolamida, $C_4H_6N_4O_3S_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Asetazolamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 2 tetes *asam klorida P*, diamkan selama lebih kurang 15 menit. Saring melalui penyaring kaca masir porositas halus, cuci beberapa kali, tiap kali dengan sedikit air, keringkan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam. Hablur yang diperoleh memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Asetazolamida*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mg asetazolamida.

pH <1071> Antara 9,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan segar (1 dalam 10).

Kesempurnaan melarut <901> Larutkan 1,0 g zat dalam 10 ml *air bebas karbon dioksida P*; larutan jernih.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Sterilitas <71>, **Keseragaman sediaan** <911> dan **Penandaan** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asetazolamida BPFI* dan larutkan dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan isi satu wadah dosis tunggal dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Encerkan sebagian larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N* dan air secukupnya sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm menggunakan *asam klorida 0,1 N* sebagai blanko. Hitung jumlah dalam µg, asetazolamida, $C_4H_6N_4O_3S_2$, dalam 5,0 ml larutan injeksi dengan rumus:

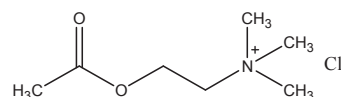
$$25C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Asetazolamida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi* dengan kaca Tipe III dan simpan pada suhu ruang.

ASETILKOLIN KLORIDA

Acetylcholine Chloride



Kolin asetat (ester) klorida [60-31-1]

$C_7H_{16}ClNO_2$

BM 181,66

Asetilkolin Klorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_7H_{16}ClNO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; tidak larut dalam eter. Terurai dalam air panas dan alkali.

Baku pembeding *Asetilkolin Klorida BPFI*; Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan; jika telah dibuka, simpan dalam wadah

tertutup rapat dalam desikator. Bahan ini sangat higroskopis.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetilkolin Klorida BPFI*.

B. Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 10), tambahkan 5 ml *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih seperti dadih, yang larut dalam *amonium hidroksida P*, tetapi tidak larut dalam *asam nitrat P*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 149° dan 152°.

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air yang baru dididihkan, tambahkan segera 1 tetes *biru bromotimol LP*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml *natrium hidroksida 0,010 N* untuk mengubah warna larutan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida Tidak kurang dari 19,3% dan tidak lebih dari 19,8% Cl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 280 mg zat yang ditimbang saksama ke dalam cawan porselen, tambahkan 140 ml air dan 1 ml *diklorofluoresein LP*. Campur dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* sampai perak klorida terflokulasi dan campuran berwarna merah muda lemah.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl*

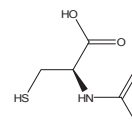
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 15 ml air dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca. Tambahkan 40,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N LV* dan panaskan di atas tangas uap selama 30 menit. Tutup, biarkan dingin, tambahkan *Fenolftalein LP* dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrisasi residual dalam Titrimetri* <711>.

*Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 18,17 mg C₇H₁₆ClNO₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan dalam suhu ruang terkendali.

ASETILSISTEIN

Acetylcysteine



N-Asetil-L-sisteina [616-91-1]

C₅H₉NO₃S

BM 163,20

Asetilsistein mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₅H₉NO₃S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; berbau asetat.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Asetilsistein BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *L-Fenilalanin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetilsistein BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +21° dan +27°; lakukan penetapan sebagai berikut: Dalam labu tentukur 25-ml, campur 1,25 g zat dengan 1 ml larutan *dinatrium edetat P* (1 dalam 100), tambahkan 7,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25), campur sampai larut. Encerkan sampai tanda dengan dapar pH 7,0 yang dibuat dengan mencampur 29,5 ml *natrium hidroksida 1 N*, 50 ml *kalium fosfat monobasa 1 M* dan air secukupnya hingga 100 ml. Atur pH 7,0±0,1; menggunakan pH meter, jika perlu dengan penambahan salah satu dari kedua larutan: rotasi jenis dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, bandingkan dengan blangko yang dibuat dengan jumlah dan pereaksi yang sama.

pH <1071> Antara 2,0 dan 2,8; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg pada suhu 70° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pemijaran dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam cawan silika yang telah ditara, panaskan pada lempeng pemanas hingga memijar, dinginkan, tambahkan 1 ml *asam sulfat P* dan panaskan perlahan-lahan hingga tidak keluar asap lagi. Pijarkan pada suhu 600° hingga karbon terbakar habis.

Logam berat <371> *Metode III* tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan menambahkan tetes demi tetes 2 ml *asam nitrat P* untuk membasahi zat dan selanjutnya lakukan seperti pada *Larutan uji*. [Catatan Hati-hati saat pengerjaan, karena dapat terjadi ledakan.]

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan uji Buat larutan dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali dari kadar yang tertera pada penetapan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Buat larutan natrium metabisulfid *P* (1 dalam 2000) pada saat akan digunakan.]

Fase gerak Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm dan awaudarkan.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 1 g *L-Fenilalanin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan larutan segar *natrium metabisulfid P* (1 dalam 2000) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asetilsistein BPFI*, larutkan dalam larutan *natrium metabisulfid P* (1 dalam 2000) hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan *natrium metabisulfid P* (1 dalam 2000) sampai tanda, hingga kadar *Asetilsistein BPFI* lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1000 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan larutan *natrium metabisulfid P* (1 dalam 2000), sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan *natrium metabisulfid P* (1 dalam 2000) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asetilsistein dan *L-fenilalanin* berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak asetilsistein dan puncak *L-fenilalanin* tidak kurang dari 6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf; rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asetilsistein, $C_5H_9NO_3S$, dalam zat dengan rumus:

$$2000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asetilsistein BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asetilsistein terhadap respons puncak *L-fenilalanin* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

LARUTAN ASETILSISTEIN Acetylcysteine Solution

Larutan Asetilsistein adalah larutan steril asetilsistein dalam air, dibuat dengan penambahan natrium hidroksida. Mengandung Asetilsistein, $C_5H_9NO_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asetilsistein BPFI*; Lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat. *L-Fenilalanin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan lebih kurang 10 ml larutan zat ke dalam gelas piala yang sesuai; atur pH hingga lebih kurang 2 (menggunakan kertas indikator) dengan penambahan *asam klorida 3 N*. Tambahkan sampai 2 g serbuk halus *natrium klorida P*, mula-mula dalam 2 bagian masing-masing lebih kurang 200 mg dan kemudian dalam jumlah yang lebih kecil (lebih kurang 25 mg), aduk setelah setiap penambahan sampai natrium klorida larut dan terbentuk endapan. [Catatan Endapan berupa serbuk sangat halus dan larutan menjadi keruh. Jika tidak terbentuk endapan, teteskan kembali *asam klorida 3 N* dan aduk sampai terbentuk endapan.] Diamkan pada suhu ruang selama 15 menit dan saring endapan dengan penghisapan. Lakukan pengeringan seperti tertera pada *Susut pengeringan* dalam *Asetilsistein*: endapan memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Asetilsistein*.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asetilsistein*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 1000 mg asetilsistein,

masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *natrium bisulfit P* (1 dalam 2000) sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan *natrium bisulfit P* (1 dalam 2000) sampai tanda.

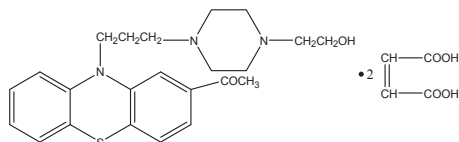
Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asetilsistein, $C_5H_9NO_3S$, dalam tiap ml larutan dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asetilsistein BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml larutan yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak asetilsistein terhadap L-fenilalanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tertutup rapat, yang secara efektif mencegah masuknya oksigen dan simpan dalam suhu ruang terkendali.

ASETOFENAZIN MALEAT Acetophenazine Maleate



Garam 10-[3-[4-(2-Hidroksietil)-1-piperazinil]propil]fenotiazin-2-il metilketon maleat(1:2) [5714-00-1]
 $C_{23}H_{29}N_3O_2S \cdot 2C_4H_4O_4$ BM 643,71

Asetofenazin Maleat yang telah dikeringkan pada suhu 65° selama 4 jam mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{23}H_{29}N_3O_2S \cdot 2C_4H_4O_4$.

Pemerian Serbuk halus; kuning. Melebur pada suhu lebih kurang 165° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam aseton dan dalam etanol.

Baku pembanding *Asetofenazin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam sebelum digunakan.

[Catatan selama penetapan, lindungi zat uji bahan baku dan larutannya dengan cara melakukan penetapan dengan segera, terhindar dari cahaya langsung, atau gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetofenazin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *metanol P* (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asetofenazin Maleat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan masing-masing 10 µl larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 0,1% dan (2) *Asetofenazin Maleat BPFI* 0,1 % pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *aseton P-amonium hidroksida P* (95:5) dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Volume penotolan 40 µl.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (40:10:10:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

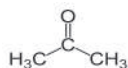
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P* hangatkan perlahan-lahan sampai larut. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 10 ml *anhidrida asetat P*, biarkan selama 5 menit. Tambahkan 1 tetes indikator *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perkolat 0,1 N LV* hingga berwarna kuning hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 32,19 mg $C_{23}H_{29}N_3O_2S \cdot 2C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya.

ASETON

Acetone



Aseton [67-64-1]
 C_3H_6O

BM 58,08

Aseton mengandung tidak kurang dari 99,0% Aseton, C_3H_6O , dihitung terhadap zat anhidrat.

[Catatan Aseton sangat mudah terbakar; tidak boleh ada pada tempat yang ada percikan api.]

Pemerian Cairan transparan; tidak berwarna; mudah menguap; bau khas. Larutan (1 dalam 2) netral terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol, dengan eter, dengan kloroform, dan hampir semua minyak dan minyak mudah menguap.

Baku pembanding *Metanol BPFI, Aseton BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang diukur dalam sel natrium klorida menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Aseton BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Bobot jenis <981> Tidak lebih dari 0,789.

Air Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Pipet 0,5 ml air ke dalam labu tentukur 100-ml yang kering, encerkan dengan *isopropanol dehidrat P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom kapiler 50 m x 0,32 mm berisi bahan pengisi S2 dengan tebal lapisan 5,0 μ m. Gas pembawa *helium P*, dengan laju alir lebih kurang 11,0 ml per menit, "split rate" 50 ml per menit. Atur suhu kolom pada 100° dan naikan suhu secara bertahap 25° per menit hingga 190°. Pertahankan suhu injektor dan detektor pada 250°.

Prosedur Suntikkan secara terpisah, sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 μ l) *Larutan baku*, zat uji dan *isopropanoldehidrat P* sebagai blangko ke dalam kromatograf gas. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak air. Hitung persentase air dalam zat uji berdasarkan waktu retensi relatif air dan *isopropanol dehidrat P* berturut-turut 1,0 dan 1,9. Respons puncak air dari zat uji tidak lebih besar dari respons puncak air

Larutan baku setelah dikoreksi terhadap respons puncak air dari blangko.

Residu yang tidak menguap Tidak lebih 40 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan di atas tangas uap 50 ml dalam cawan porselen yang telah ditara dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: residu tidak lebih dari 2 mg.

Zat mudah teroksidasi Campur 20 ml zat dan 0,10 ml kalium permanganat 0,10 N dalam labu bersumbat kaca: warna merah muda dari campuran tidak hilang sama sekali dalam waktu 15 menit.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 ml *Metanol BPFI* dan 1 ml *Aseton BPFI* ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *tetrahidrofuran P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 30 m x 0,32 mm berisi bahan pengisi G43 dengan lapisan 1,8 μ m. Gas pembawa *helium P* dengan kecepatan linear 35 cm per detik dan perbandingan "split" 1:400. Pertahankan suhu kolom pada 40° pada 5 menit pertama, naikan suhu secara bertahap 20° per menit hingga 240°. Pertahankan suhu injektor pada 200° dan detektor pada 280°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif aseton, metanol dan tetrahidrofuran berturut-turut adalah 1,0; 0,6 dan 1,9; resolusi, R , antara puncak metanol dan puncak aseton tidak kurang dari 15.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1 μ l zat ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase aseton, C_3H_6O , sebagai anhidrat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

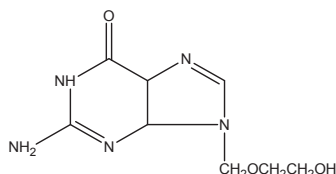
$$100 \left(\frac{r_U}{r_T} \right)$$

r_U adalah respons puncak aseton dari zat; r_T jumlah respons semua puncak. [Catatan Tidak dilakukan koreksi terhadap kandungan air, karena air tidak memberikan respons terhadap detektor ionisasi nyala.]

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauhkan dari api.

ASIKLOVIR

Acyclovir



9-[(2-Hidroksietoksi)metil]guanina [59277-89-3]
 $C_8H_{11}N_5O_3$ BM 225,21

Asiklovir mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_8H_{11}N_5O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; melebur pada suhu lebih dari 250° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam asam klorida encer; sukar larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Baku pembeding Asiklovir BPFI; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Asiklovir BPFI.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti tertera pada Penetapan kadar dan batas guanin.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 6,0%.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji Gunakan pelarut dimetil sulfoksida P.

Larutan baku Gunakan pelarut dimetil sulfoksida P.

Fase gerak Buat campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (80:20:2).

Volume penotolan 5 µl.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar dan batas guanin Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat larutan asam asetat glasial P dalam air (1 dalam 1000) saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku guanin Timbang saksama lebih kurang 8,75 mg guanin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dalam 50 ml natrium hidroksida 0,1 N, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Asiklovir BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 5 ml natrium hidroksida 0,1 N, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini dan 2 ml Larutan baku guanin ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan natrium hidroksida 0,01 N sampai tanda, campur hingga diperoleh larutan yang mengandung asiklovir 0,1 mg per ml dan guanin 0,7 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 20 ml natrium hidroksida 0,1 N, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan natrium hidroksida 0,01 N sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,2 mm berisi pengisi L1. Laju alir lebih kurang 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak asiklovir dan guanin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku, Larutan baku guanin dan Larutan uji ke dalam kromatograf, ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam µg guanin, dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar guanin dalam µg per ml Larutan baku guanin; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak guanin dalam Larutan uji dan Larutan baku guanin: kandungan guanin tidak lebih dari 0,7%. Hitung jumlah, dalam mg asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Asiklovir BPFI dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asiklovir dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang, terlindung cahaya dan lembab.

KRIM ASIKLOVIR Acyclovir Cream

Krim Asiklovir adalah Asiklovir dalam dasar krim yang sesuai. Mengandung Asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* pada panjang gelombang 230 - 350 nm menunjukkan maksimum pada 255 nm sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan 2* sesuai dengan *Larutan 3* seperti tertera pada *Batas guanin*.

Guanin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan 1 Masukkan sejumlah krim yang telah dicampur homogen setara dengan lebih kurang 30 mg asiklovir ke dalam 10 ml tabung sentrifuga berskala dan tertutup, tambah 3 ml *natrium hidroksida 0,1 M* dan kocok hingga krim terdispersi. Tambah 5 ml campuran *kloroform P-1-propanol P (1:2)*, kocok, sentrifus dan pindahkan lapisan atas ke dalam tabung sentrifuga yang berbeda, encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 M* hingga 5 ml. Campur, sentrifus dan gunakan lapisan air bagian atas.

Larutan 2 Encerkan *Larutan (1)* dengan *natrium hidroksida 0,1 M (1:10)*.

Larutan 3 Timbang saksama lebih kurang 6 mg *Asiklovir BPFI*, larutkan dalam 10 ml *natrium hidroksida 0,1 M*.

Larutan 4 Timbang saksama lebih kurang 6 mg guanin, larutkan dalam 100 ml *natrium hidroksida 0,1 M*.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 ml *Larutan 1*, *Larutan 2*, *Larutan 3* dan *Larutan 4* pada lempeng kromatografi yang dilapisi selulosa F₂₅₄. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi *etil asetat P*, biarkan merambat hingga bagian atas lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara dan ulangi pengembangan dengan arah yang sama menggunakan campuran *1-propanol P-amonia 13,5 M-amonium sulfat 5% b/v (10:30:60)*, biarkan pelarut merambat 8 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati di bawah sinar ultraviolet 254 nm. Bercak sekunder yang diperoleh dari *Larutan (1)* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan (4)* (1,0%). Abaikan bercak lain yang muncul tepat di bawah batas rambat fase gerak.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 7,5 mg asiklovir, masukkan ke dalam corong pisah yang sesuai, tambahkan 50 ml *asam sulfat 0,5 M* dan 50 ml *etil asetat P*, kocok, biarkan memisah dan kumpulkan lapisan air bagian bawah yang jernih. Cuci lapisan organik dengan 20 ml *asam sulfat 0,5 M*, encerkan campuran cucian dan lapisan air dengan *asam sulfat 0,5 M* hingga 100,0 ml. Campur dan saring dengan kertas Whatman GF/F, buang filtrat pertama dan pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml tambahkan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm. Hitung jumlah dalam mg asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_{(1\%, 1\text{ cm})}} \right) 5000$$

A_U adalah serapan larutan uji; $A_{(1\%, 1\text{ cm})}$ adalah serapan jenis asiklovir dalam air pada panjang gelombang 255 nm yang nilainya 562.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu tidak lebih dari 25°.

SALEP ASIKLOVIR Acyclovir Ointment

Salep Asiklovir mengandung Asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, dalam dasar salep yang sesuai.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Guanin Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase guanin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar guanin dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar asiklovir dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak guanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan asam asetat 0,02 M, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang sejumlah *Asiklovir BPFI* dan guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang sejumlah guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI*, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R* antara puncak guanin dan puncak asiklovir tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, asiklovir, C₈H₁₁N₅O₃, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asiklovir BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 15° dan 25° di tempat kering.

TABLET ASIKLOVIR

Acyclovir Tablet

Tablet Asiklovir mengandung Asiklovir, C₈H₁₁N₅O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keragaman bobot*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₈H₁₁N₅O₃ yang terlarut dengan mengukur alikuot yang telah diencerkan dengan *asam klorida 0,1 N* dan serapan *Larutan baku Asiklovir BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₈H₁₁N₅O₃ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%, kandungan cemaran guanin dan kandungan cemaran lain tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung

persentase masing-masing cemaran pada serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Asam asetat 0,02 M, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI* dan guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang saksama sejumlah guanin larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh kadar 2,0 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI*, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak asiklovir seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara guanin dan asiklovir tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%. Lakukan kromatografi pada *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

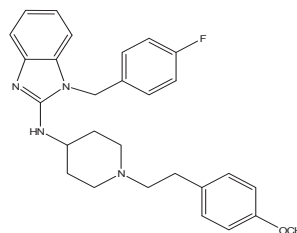
$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asiklovir BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, antara suhu 15° dan 25°. Terlindung cahaya dan lembab.

ASTEMIZOL

Astemizole



1-(p-Fluorobenzil)-2-[[1-(p-metoksifenetil)-4-piperidil]amino]-benzimidazol [68844-77-9]

$C_{28}H_{31}FN_4O$

BM 458,58

Astemizol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{28}H_{31}FN_4O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida dan dalam metanol, larut dalam etanol.

Baku pembanding *Astemizol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Astemizol BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 175° dan 178°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,25% untuk masing-masing cemaran dan tidak lebih dari 0,5% untuk

cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan dalam air yang mengandung 17 g *tetrabutylamonium hidrogen sulfat P* per liter, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPFI* dan *ketokonazol*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 25 dan 250 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Buat keseimbangan sistem dengan *asetonitril P* dan kemudian dengan 95% *Larutan A* dan 5% *Larutan B*, pertahankan komposisi ini selama 5 menit sebelum penyuntikan. Setelah penyuntikan lakukan perubahan komposisi secara berangsur menjadi 80% *Larutan A* dan 20% *Larutan B* dalam waktu 15 menit dan pertahankan komposisi ini selama 3 menit. Bilas kolom dengan 100% *Larutan B* selama 5 menit, kemudian buat keseimbangan sistem ke komposisi awal selama 5 menit sebelum penyuntikan berikutnya. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *astemizol* dan *ketokonazol* tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0,25 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran;
 r_s adalah respons puncak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium asetat 0,13 M-asetonitril P-dietilamin P* (470:300:230:1), atur pH hingga 7,5 dengan *asam asetat glasial P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *astemizol*, $C_{28}H_{31}FN_4O$, dalam zat uji dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Astemizol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASTEMIZOL

Astemizole Tablet

Tablet *Astemizol* mengandung *Astemizol*, $C_{28}H_{31}FN_4O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Astemizol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Pindahkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg *astemizol* ke dalam labu

tentukur 100-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda dan saring.

Larutan baku Buat larutan *Astemizol BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel dengan tebal silika gel 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi campuran fase gerak *toluen P-dioksan P-metanol P-amonium hidroksida P* (60:30:10:1) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas pelarut, keringkan di udara dan amati di bawah sinar ultraviolet 254 nm: harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 800 ml cairan lambung buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah astemizol, C₂₈H₃₁FN₄O terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Astemizol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₂₈H₃₁FN₄O dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,25% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 1,0% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Astemizol*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran;
r_s adalah jumlah seluruh respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Astemizol*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg astemizol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 25 ml *Fase gerak*, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, astemizol, C₂₈H₃₁FN₄O dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

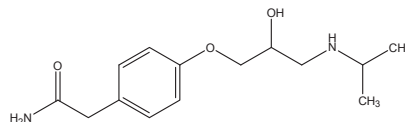
$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Astemizol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ATENOLOL

Atenolol



2-[p-[2-Hidroksi-3-(isopropilamino)propoksi]fenil]asetamida [29122-68-7]

C₁₄H₂₂N₂O₃

BM 266,34

Atenolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₄H₂₂N₂O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih; tidak berbau. Jarak lebur 146° - 148°, kristal dari etil asetat.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam air dan isopropanol.

Baku pembanding *Atenolol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atenolol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Atenolol BPFI*.

Jarak lebur <1021> *Metode 1* Antara 152° - 156,5°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut; larutan 1,0 g zat dalam 100 ml *asam nitrat 0,15 N* dengan 1 ml *perak nitrat LP* tidak lebih keruh dibandingkan dengan larutan 1,4 ml *asam klorida 0,020 N* dalam 100 ml *asam nitrat 0,15 N* yang ditambah 1 ml *perak nitrat LP*.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,25% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 10 mg ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Enceran larutan uji Pipet 0,50 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons seluruh puncak. [Catatan Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dengan periode enam kali waktu retensi puncak *atenolol*.] Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{r_i}{r_A} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam kromatogram *Larutan uji*; r_A adalah respons puncak utama *atenolol* pada kromatogram *Enceran Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,1 g *natrium l-heptansulfonat P* dan 0,71 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 700 ml air. Tambahkan 2 ml *dibutilamin P* dan atur pH hingga 3,0 dengan *asam fosfat 0,8 M*. Tambahkan 300 ml *metanol P*, campur dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Awaudarkan larutan ini sebelum digunakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atenolol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml kedua dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, *atenolol*, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, dengan rumus:

$$10.000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Atenolol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

TABLET ATENOLOL Atenolol Tablet

Tablet *Atenolol* mengandung *Atenolol*, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atenolol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Panaskan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg *atenolol* dalam 15 ml *metanol P* hingga suhu 50°, kocok selama 5 menit, saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering. Tambahkan 10 ml *asam klorida 0,1 N* pada residu, hangatkan, kocok dan saring. Tambahkan *natrium*

hidroksida 1 N pada filtrat hingga basa, ekstraksi dengan 10 ml kloroform P. Keringkan ekstrak kloroform dengan natrium sulfat anhidrat P. Saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering dan panaskan residu pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu hasil pemurnian yang telah didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Atenolol BPFI.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml dapar asetat 0,1 N pH 4,6 yang dibuat dengan mencampur 44,9 bagian (v/v) natrium asetat 0,1 N dengan 55,1 bagian (v/v) asam asetat 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah atenolol terlarut menggunakan cara berikut:

Fase gerak dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar dalam Atenolol.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Atenolol BPFI ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,01 µg per ml.

Larutan uji Encerkan sejumlah alikuot dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Hitung jumlah dalam mg atenolol, C₁₄H₂₂N₂O₃, terlarut dengan rumus:

$$900 CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Atenolol BPFI dalam mg per ml Larutan baku; D adalah faktor pengenceran Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₄H₂₂N₂O₃ dari jumlah zat yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Atenolol.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 500 ml Fase gerak dan sonikasi selama 15 menit untuk menghancurkan tablet. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Sentrifus, encerkan sejumlah volume cairan bening yang telah

diukur saksama dengan Fase gerak hingga kadar atenolol lebih kurang 0,01 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg atenolol, C₁₄H₂₂N₂O₃, dalam tiap tablet dengan rumus:

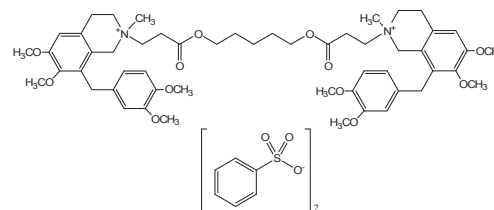
$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Atenolol BPFI dalam mg per ml Larutan baku; L adalah jumlah atenolol dalam mg, pada tiap tablet seperti tertera pada etiket; D adalah kadar atenolol dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

ATRAKURIUM BESILAT

Atracurium Besylate



Ester 2-(2-karboksietil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-veratrilisokuinolinium benzensulfonat, penta metilen [64228-81-5]
C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂ BM 1243,48

Atracurium Besilat mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Mengandung isomer *trans-trans* tidak kurang dari 5,0% dan tidak lebih dari 6,5%, isomer *cis-trans* tidak kurang dari 34,5% dan tidak lebih dari 38,5%, isomer *cis-cis* tidak kurang dari 55,0% dan tidak lebih dari 60,0%.

Baku pembanding Atracurium Besilat BPFI; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat dingin.

Pemerian Padatan putih sampai hampir putih.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan

gelombang yang sama dengan *Atrakurium Besilat BPF1*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Metil benzensulfonat Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Buat larutan metil benzensulfonat dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan resolusi Pipet 1 ml *Larutan uji* dan 5 ml larutan yang mengandung metil benzensulfonat dalam *asetonitril* 0,2 mg per ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 217 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	80	20	Kesetimbangan
0-5	80	20	Isokratik
5-15	80→75	20→25	Gradien Linier
15-25	75	25	Isokratik
25-30	75→55	25→45	Gradien Linier
30-38	55→0	45→100	Gradien Linier
38-45	0	100	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak isomer trans-trans dan metil benzensulfonat tidak kurang dari 12,0. Lakukan dua kali kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbedaan respons dari dua kali kromatografi tidak boleh lebih dari 12%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak metil benzensulfonat; respon puncak yang diperoleh dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari yang diperoleh dalam *Larutan baku*.

Toluen Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan toluen dalam air bebas senyawa organik hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air bebas senyawa organik hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom 30 m x 0,53 mm terbuat dari leburan silika berisi bahan pengisi *G27* yang terikat secara kimia setebal 5 µm dan kolom pelindung 0,53 mm x 5 m dideaktivasi dengan fenil metil siloksan. Gas pembawa *helium P* dipertahankan pada laju alir lebih kurang 35 cm per detik. [Catatan Jika digunakan gas lain, gunakan gas nitrogen]. Suhu injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada 70° dan 260°. Suhu kolom diprogram sebagai berikut: suhu dipertahankan pada 35° selama 5 menit, kemudian diatur kecepatan kenaikan suhu lebih kurang 8° per menit sampai 175°, diikuti kecepatan kenaikan suhu 35° per menit sampai 260° dan pertahankan suhu tersebut tidak kurang selama 16 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama: respons puncak toluen dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Kemurnian Kromatografi Laudanosin tidak lebih dari 0,5%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 3,5%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: Respons puncak isomer *cis-cis* dari sekurang-kurangnya dua kali penyuntikan berbeda tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak kecuali tiga puncak utama isomerik. Hitung persentase setiap cemaran terhadap atrakurium besilat dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons puncak relatif cemaran yaitu 1,9 untuk laudanosin dan 1,0 untuk cemaran lain yang tidak teridentifikasi; C adalah kadar dalam mg per ml isomer *cis-cis* dari *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg atrakurium besilat dari *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak setiap cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak isomer *cis-cis* dalam *Larutan baku*. [Catatan Untuk identifikasi waktu retensi relatif laudanosin lebih kurang 0,3.]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutkan 10,2 g kalium fosfat monobasa P dalam lebih kurang 950 ml air dalam labu tentukur 1000-ml. Sambil diaduk, atur pH hingga 3,1 dengan penambahan asam fosfat P , encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan A Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (75:20:5). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (50:30:20). Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Atrakurium besilat BPFI, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi LI yang dideaktivasi. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	80	20	Kesetimbangan
0-5	80	20	Isokratik
5-15	80 → 40	20 → 60	Gradien Linier
15-25	40	60	Isokratik
25-30	40 → 0	60 → 100	Gradien Linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R , antara isomer *trans-trans* dengan isomer *cis-trans* dan antara isomer *cis-trans* dengan isomer *cis-cis* tidak kurang dari 1,1 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Untuk identifikasi, waktu retensi relatif isomer *trans-trans*, *cis-trans* dan *cis-cis* berturut-turut adalah 0,8; 0,9 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak tiga isomer. Hitung jumlah dalam mg

atrakurium besilat, $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Atrakurium besilat BPFI dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak isomer *trans-trans*, *trans-cis* dan *cis-cis* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. [Catatan Atrakurium besilat tidak stabil dalam suhu ruang.]

INJEKSI ATRAKURIUM BESILAT Atrakurium Besylate Injection

Injeksi Atrakurium Besilat adalah larutan steril yang mengandung Atrakurium Besilat, $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung isomer *trans-trans* tidak kurang dari 5,0% dan tidak lebih dari 6,5% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket, mengandung isomer *cis-trans* tidak kurang dari 34,5% dan tidak lebih dari 38,5% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket, mengandung isomer *cis-cis* tidak kurang dari 55,0% dan tidak lebih dari 60,0% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket.

[Catatan Injeksi tidak stabil pada suhu ruang. Simpan semua sampel dalam lemari pendingin. Penyiapan untuk semua analisis sesegera mungkin atau gunakan injektor dengan pendingin.]

Baku pembeding Atrakurium Besilat BPFI; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat dingin. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,56 Unit Endotoksin FI per mg atrakurium besilat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat jika diuji seperti tertera pada Penyaringan membran dalam Uji sterilitas dari produk yang di uji.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,65.

Senyawa sejenis Senyawa asam tidak lebih dari 6,0%, senyawa basa isomer *cis* dan *trans* tidak lebih dari 6,0%, laudanosin tidak lebih dari 3,0%, kombinasi monoakrilat isomer *cis* dan *trans* tidak lebih dari 3,0%; cemaran sintesis lain yang diketahui tidak lebih dari 2,0%; cemaran lain yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 15,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Panaskan sebagian *Larutan baku* pada suhu 90° selama 30 menit, kemudian dinginkan segera hingga suhu 5°.

Enceran larutan baku Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Enceran Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak hasil degradasi dengan membandingkan respons puncak *Larutan kesesuaian sistem* terhadap *Enceran Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif atrakurium besilat isomer *cis-cis* lebih kurang 0,22 untuk senyawa asam; 0,29 untuk laudanosin; 0,44 dan 0,50 berturut-turut untuk isomer *trans* dan *cis* senyawa hidroksi; dan lebih kurang 1,28 dan 1,33 berturut-turut untuk isomer *trans* dan *cis* monoakrilat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Enceran Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kecuali respons puncak asam benzensulfonat dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,08 terhadap isomer *cis-cis* atrakurium besilat. Hitung persentase setiap cemaran pada *Larutan uji* dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{M} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Atrakurium besilat BPFI* dalam mg per ml *Enceran Larutan baku*; *M* adalah kadar atrakurium besilat dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak setiap cemaran dalam *Larutan uji*; *r_s* adalah jumlah semua respons puncak *Enceran Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak dan Larutan baku. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Atrakurium besilat*.

Larutan uji persediaan Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg atrakurium besilat,

masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf di program sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	80	20	Kesetimbangan
0-5	80	20	Isokratik
5-15	80→40	20→60	Gradien Gradien Linier
15-25	40	60	Isokratik
25-30	40→0	60→100	Gradien Gradien Linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isomer *trans-trans*, isomer *cis-trans* dan isomer *cis-cis* berturut-turut adalah lebih kurang 0,8; 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak isomer *trans-trans*, isomer *cis-trans*, antara puncak isomer *cis-trans* dan isomer *cis-cis* tidak kurang dari 2,0. Simpangan baku relatif penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak tiga isomer. Hitung jumlah dalam mg atrakurium besilat, C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Atrakurium besilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah jumlah respons puncak isomer *trans-trans*, isomer *trans-cis* dan isomer *cis-cis* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe 1, dalam lemari pendingin, hindarkan pembekuan dan terlindung cahaya.

ATROPIN SULFAT Atropine Sulfate

Garam sulfat (2.1) monohidrat 1αH,5αH-tropan-3-α-ol(±)-tropat(ester) [5908-99-6]

(C₁₇H₂₃NO₃)₂.H₂SO₄.H₂O

BM 694,83

Anhidrat [55-48-1]

BM 676,83

Atropin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Perhatian Atropin Sulfat perlu penanganan khusus karena sangat beracun.]

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur; putih; tidak berbau; mengembang di udara kering; perlahan-lahan terpengaruh oleh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol, terlebih dalam etanol mendidih; mudah larut dalam gliserin.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atropin Sulfat BPFI*.

B. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi Sulfat cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> *Metode III* tidak lebih rendah dari 187°; lakukan penetapan setelah dikeringkan pada suhu 120° selama 4 jam.

[Catatan *Atropin Sulfat anhidrat* bersifat higroskopis, setelah dikeringkan segera masukkan ke dalam pipa kapiler dan segera lakukan Penetapan Jarak lebur atau Suhu lebur <1021>].

Rotasi optik <1081> Antara -0,60° dan +0,05° (batas hiosiamin); lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1 g zat, larutkan dalam air pada suhu 25°, hingga 20 ml. Tetapkan rotasi optik menggunakan tabung polarimeter yang sesuai pada suhu 25°. Hasil pembacaan rotasi dalam derajat, dikalikan 200 dan dibagi panjang tabung polarimeter dalam mm merupakan rotasi optik.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV* hingga warna kuning; diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Alkaloida lain Larutkan 150 mg zat dalam 10 ml air. Pada 5 ml larutan tambahkan beberapa tetes *platina(IV) klorida LP*; tidak terbentuk endapan. Pada 5 ml sisa larutan, tambahkan 2 ml *amonium hidroksida 6 N*, kocok kuat-kuat: dapat terjadi opalesensi lemah tetapi tidak terjadi kekeruhan.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 67,68 mg $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate Injection

Injeksi Atropin Sulfat adalah larutan steril Atropin Sulfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Atropin Sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air dengan titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*]. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Penjerap Campuran *silika gel P*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-dietilamin P* (9:1).

Larutan uji Gunakan 15 µl injeksi tanpa pengenceran.

Penampak bercak *Kalium iodoplatinat LP*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 55,6 unit Endotoksin FI per mg atropin sulfat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat Buat larutan dalam air yang mengandung masing-masing 0,05 mol *natrium asetat P* dan 2,9 ml *asam asetat glasial P* per liter.

Fase gerak Masukkan 5,1 g *tetrabutylamonium hidrogen sulfat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml *asetonitril P*, encerkan dengan *Dapar*

asetat sampai tanda. Atur pH hingga $5,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *natrium hidroksida* 5 N.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang $80 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg atropin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan asam p-hidroksibenzoat dalam air hingga kadar lebih kurang $2,5 \mu\text{g}$ per ml. Encerkan 1 bagian volume larutan dengan 4 bagian volume *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam p-hidroksibenzoat terhadap atropin lebih kurang 1,6, dan resolusi, *R*, antara puncak asam p-hidroksibenzoat dan atropin tidak kurang dari 2,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang $100 \mu\text{l}$) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, atropin sulfat, $(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{694,83}{676,83} \right) \left(\frac{25C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

694,83 dan 676,83 berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; *C* adalah kadar *Atropin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate Tablet

Tablet Atropin Sulfat mengandung Atropin Sulfat $(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara

titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg atropin sulfat dengan 10 ml air selama beberapa menit, saring ke dalam corong pisah kecil. Basakan larutan dengan *amonium hidroksida* 6 N dan ekstraksi dengan 50 ml *kloroform P*. Saring lapisan kloroform, uapkan hingga kering; sisa memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Filtrat dari larutan tablet menunjukkan reaksi terhadap *Sulfat* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 15 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 9,0; **Larutan baku internal** dan **Sistem kromatografi** lakukan seperti tertera pada **Penetapan kadar** dalam *Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam corong pisah, lakukan sesuai *Larutan uji* seperti tertera pada **Penetapan kadar** dalam *Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat* mulai dari “tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*”.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg atropin sulfat, masukkan ke dalam corong pisah, selanjutnya lakukan sesuai *Larutan uji* seperti tertera pada **Penetapan Kadar** dalam *Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat* mulai dari “tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*”.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada **Penetapan Kadar** dalam *Tetes Mata Atropin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg atropin sulfat, $(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{694,83}{676,83} \right) \left(\frac{W}{10} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

694,83 dan 676,83 berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; *W* adalah bobot *Atropin Sulfat BPFI* dalam mg yang digunakan dalam *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak atropin sulfat terhadap respons puncak homotropin hidrobromida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TETES MATA ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate Ophthalmic Solution

Tetes Mata Atropin Sulfat adalah larutan steril dari Atropin Sulfat dalam air. Mengandung Atropin Sulfat ($C_{17}H_{23}NO_3$) $_2$.H₂SO₄.H₂O, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung bahan stabilisator dan anti mikroba yang sesuai.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; Tidak boleh dikerangkan, tetapkan kadar air dengan titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. *Larutan uji* Uapkan sejumlah volume larutan tetes mata setara dengan lebih kurang 36 mg atropin sulfat hingga kering. Masukkan residu dalam corong pisah, larutkan dengan 5 ml air.

Larutan baku Timbang saksama 36 mg *Atropin Sulfat BPFI*, masukkan dalam corong pisah, larutkan dengan 5 ml air.

Perlakukan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dengan cara yang sama sebagai berikut: Tambahkan 1,5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 10 ml *kloroform P*. Kocok selama 1 menit, diamkan sampai terpisah, saring ekstrak kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang diletakkan pada wol kaca. Ekstraksi lapisan air dua kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, saring dan kumpulkan ekstrak kloroform. Uapkan ekstrak kloroform dengan pengurangan tekanan hingga kering. Larutkan masing-masing residu dengan 10 ml *karbon disulfida P*. Spektrum serapan inframerah larutan dalam sel 1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atropin Sulfat BPFI*.

B. Larutan tetes mata menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 9,0 Larutkan 34,8 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *asamklorida 3 N* atau *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 25 mg homatropin hidrobromida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Buat larutan segar setiap hari.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam corong pisah dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* mulai dengan “tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*”.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan tetes mata setara dengan lebih kurang 10 mg atropin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml *Dapar pH 9,0* dan atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml *metilen klorida P*, saring ekstrak metilen klorida melalui 1 g *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala 50 ml. Uapkan filtrat dengan aliran *nitrogen P* hingga hampir kering, larutkan residu dalam 2,0 ml *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom kaca 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu kolom pada 225°, suhu injektor dan detektor pada 250°, gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg atropin sulfat, ($C_{17}H_{23}NO_3$) $_2$.H₂SO₄.H₂O, dalam tiap ml tetes mata yang digunakan dengan rumus:

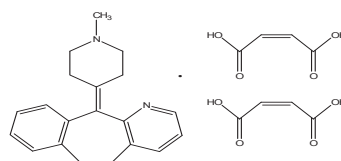
$$\left(\frac{694,83}{676,83} \right) \left(\frac{W}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

694,83 dan 676,83 berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; *W* adalah bobot dalam mg *Atropin Sulfat BPFI* untuk membuat *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan tetes mata yang digunakan dalam ml; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak atropin sulfat terhadap homatropin hidrobromida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AZATADIN MALEAT

Azatadine Maleate



6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidena)-5H-benzo [5,6]-siklohepta[1,2-b]piridin maleat (1:2) [3978-86-7]
 $C_{20}H_{22}N_2 \cdot 2C_4H_4O_4$ BM 522,55

Azatadin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{22}N_2 \cdot 2C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai krem muda; tidak berbau. Melebur pada lebih kurang 153°.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Azatadin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Azatadin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (40 µg per ml) dalam *asam klorida-metanol LP 0,25 N* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Azatadin Maleat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Tidak kurang dari 98,0%. Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-isopropanol P-dietilamin P* (10:10:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatadin Maleat BPFI* larutkan dalam campuran *toluen P-metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *toluen P-metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 100 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan menguap. Amati di bawah cahaya UV 254 nm dan tandai bercak utama. Kerok bercak utama dari setiap lintasan titik penotolan. Masukkan secara terpisah ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca. [Catatan Lakukan hati-hati untuk memisahkan bercak utama dari bercak lain yang berdekatan.] Dengan cara yang sama kerok sejumlah yang sama silika gel pada bagian yang bersih dan sejajar dengan bercak, masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang lain. Ke dalam masing-masing tabung tambahkan 15,0 ml campuran *metanol P-asam klorida 0,5 N* (4:1), kocok kuat-kuat selama lebih kurang 15 menit dan

sentrifus. Ukur serapan beningan yang didapat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm, menggunakan larutan yang diperoleh dari bagian yang bersih dari lempeng sebagai blangko. Hitung kemurnian kromatografi dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right)$$

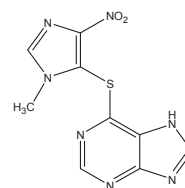
A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 650 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asamasetat glasial P*. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 26,13 mg $C_{20}H_{22}N_2 \cdot 2C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AZATIOPRIN Azathioprine



6-[(1-Metil-4-nitroimidazol-5-il)tio]purina [446-86-6]
 $C_9H_7N_7O_2S$ BM 277,26

Azatioprin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_9H_7N_7O_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam larutan alkali hidroksida encer; agak sukar larut dalam asam mineral encer; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Azatioprin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Merkaptopurin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*

menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Azatioprin BPFI*.

B. Harga R_f bercak utama yang diperoleh pada *Uji batas merkaptopurin* sesuai dengan yang diperoleh dari larutan *Azatioprin BPFI*.

Keasaman atau kebasaan Kocok 2,0 g zat dengan 100 ml air selama 15 menit, saring: untuk menetralkan 20,0 ml filtrat, diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N* atau tidak lebih dari 0,10 ml *natrium hidroksida 0,020 N*, menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Batas Merkaptopurin Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Butanol P yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida 6 N*.

Penjerap Selulosa mikrokristal setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatioprin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan merkaptopurin Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml, dihitung sebagai zat anhidrat.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan merkaptopurin* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat sampai lebih kurang 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya UV 254 dan 366 nm: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan merkaptopurin*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 80 ml *dimetilformamida P*. Tambahkan 5 tetes *biru timol P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 100) dan titrasi dengan *tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N LV*, menggunakan pengaduk magnetik dan cegah terjadinya penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N setara dengan 27,73 mg C₉H₇N₇O₂S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET AZATIOPRIN

Azathioprine Tablet

Tablet Azatioprin mengandung Azatioprin C₉H₇N₇O₂S, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azatioprin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Butanol P yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida 6 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatioprin BPFI* larutkan dalam *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar 200 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatograf selulosa mikrokristal setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan lempeng: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₉H₇N₇O₂S, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Azatioprin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₉H₇N₇O₂S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 700 ml air, tambahkan 300 ml *metanol P* dan campur. Atur pH hingga 3,5 dengan *asam klorida 1 N*, saring melalui membran 0,8 µm yang sesuai dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian sistem menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Azatioprin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan lebih kurang 15 ml *metanol P* dan 0,5 ml *amonium hidroksida P*, goyang dan sonikasi

selama 2 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg azatioprin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *metanol P* dan 1,0 ml *amonium hidroksida P*, goyang dan sonikasi selama 2 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, biarkan bahan pembantu memisah. Masukkan 10,0 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak azatioprin tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg azatioprin, $C_9H_7N_7O_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

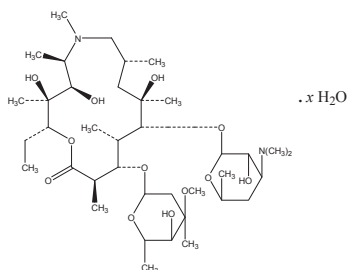
$$500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Azatioprin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azatioprin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

AZITROMISIN

Azithromycin



9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromisin A

Anhidrat [83905-01-5] BM 749,02

Monohidrat [121479-24-4] BM 767,02

Dihidrat [117772-70-0] BM 785,02

$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot xH_2O$

Azitromisin mengandung satu atau dua molekul air hidrat. Azitromisin mengandung tidak kurang dari 945 µg per mg dan tidak lebih dari 1030 µg per mg, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; hablur; putih.

Baku pembanding *Azaeritromisin A BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Azitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di lemari pembeku. *Identitas Azitromisin BPFI*; *Azitromisin-N-Oksida BPFI*; *N-Demetillazitromisin BPFI*; *Desoaminilazitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Azitromisin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -45° dan -49°; lakukan penetapan pada 20° menggunakan larutan zat 20 mg per ml dalam *etanol mutlak P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 9,0 dan 11,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2 mg per ml dalam campuran *metanol P*-air (1:1).

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0 dan 5,0%; jika pada etiket tertera dihidrat. Antara 1,8 dan 4,0%; jika pada etiket tertera monohidrat kecuali jika memenuhi syarat *Susut pengeringan* antara 4,0 dan 6,5%.

Susut pengeringan Jika pada etiket dinyatakan sebagai azitromisin monohidrat dengan kadar air antara 4,0% dan 6,5%; lakukan penetapan dengan cara *Analisis termal* <741> [*Catatan Jumlah zat yang digunakan untuk penetapan dapat disesuaikan dengan kepekaan alat.*] Tetapkan persentase zat mudah menguap dengan alat analisis termogravimetri yang sesuai dan yang telah dikalibrasi menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama. Panaskan hingga 150° dengan kenaikan suhu 10° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 35 ml per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan titik infleksi dari dua tahap kehilangan bobot pada 70° dan 130°: antara suhu ruang dan titik infleksi pada 70° kehilangan bobot tidak lebih dari 4,5% dan antara titik infleksi antara 70° dan 130° kehilangan bobot antara 1,8 dan 2,6%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan penetapan dengan melembabkan residu dengan 2 ml asam nitrat P dan 5 tetes asam sulfat P.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 25 bpj.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan Lakukan Uji 1 atau Uji 2 tergantung proses produksi yang digunakan.]

Uji 1

Masing-masing untuk desosaminil azitromisin, n-demetilazitromisin dan senyawa sejenis lain berturut-turut tidak lebih dari 0,3%; 0,7% dan 1,0%; jumlah semua senyawa sejenis tidak lebih dari 3,0% [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm].

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Dapar kalium fosfat pH 7,5 Timbang 2,7 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 7,5±0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N.

Pengencer Campuran Dapar kalium fosfat-asetonitril P (750:250).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Desosaminilazitromisin BPFI, Demetilazitromisin BPFI dan Azitromisin BPFI, larutkan dalam asetonitril P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 45 µg per ml, 105 µg per ml dan 160 µg per ml.

Larutan baku Pipet 4 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Larutan ini mengandung Desosaminilazitromisin BPFI, Demetilazitromisin BPFI dan Azitromisin BPFI berturut-turut lebih kurang 0,9 µg per ml; 2,1 µg per ml dan 3,2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 33 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml asetonitril P, sonikasi lebih kurang 20 detik. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amperometrik dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada +0,70±0,05 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,85±0,05 V dengan latar belakang arus optimal 95±25 nanoamper dan kolom pelindung 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5 µm atau L49 dengan ukuran partikel 3 µm tanpa kolom pelindung [Catatan Pada umumnya, pertahankan elektroda satu pada 0,12 V lebih rendah dari elektroda dua dan pertahankan elektroda pada suhu tetap lebih kurang 26 °.] Laju alir lebih kurang 0,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan masing-masing komponen tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif untuk masing-masing komponen pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5% [Catatan Waktu retensi relatif desosaminil azitromisin, demetilazitromisin dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,38; 0,54 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 3, tiga kali waktu eluasi puncak azitromisin dari Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase desosaminilazitromisin dan n-demetilazitromisin dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Azitromisin BPFI dalam µg per ml Larutan baku; P adalah kandungan azitromisin dalam persen tertera pada Azitromisin BPFI; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam Larutan uji; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis yang sesuai dari Larutan uji dan Larutan baku. Hitung persentase senyawa sejenis lain dengan rumus:

$$0,01 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Azitromisin BPFI dalam µg per ml Larutan baku; P adalah kandungan azitromisin dalam persen Azitromisin BPFI; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam Larutan uji; r_i adalah respons puncak untuk masing-masing senyawa sejenis dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak azitromisin dari Larutan baku.

Uji 2

Larutan dapar fosfat Larutkan lebih kurang 8,7 g kalium fosfat dibasa P dalam 1000 ml air, atur pH hingga 8,2 dengan penambahan asam fosfat 20 %.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-Larutan dapar fosfat (6:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 35 µg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah Identitas Azitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml. **Larutan baku 3** Timbang saksama sejumlah Azitromisin- N-Oksida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 14 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Azaeritromisin A BPFI* dan *Azitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,07 dan 7 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Pertahankan suhu kolom 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara azaeritromisin A dan puncak azitromisin tidak kurang dari 8,0; dan faktor ikutan puncak azitromisin tidak lebih dari 2,5. [Catatan Waktu retensi relatif azaeritromisin A lebih kurang 0,47 dan azitromisin 1,00.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3*, *Larutan uji* dan *Fase gerak* ke dalam

kromatograf, rekam kromatogram, tetapkan puncak kromatogram *Larutan uji* dengan membandingkan kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku 2* dan *Larutan baku 3* dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

C adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 1*; *P* adalah kemurnian *Azitromisin* dalam µg per mg *Azitromisin BPFI*; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*; *r_i* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak masing-masing; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*, cemaran dari *Larutan uji* dan respons puncak azitromisin dari *Larutan baku 1*. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Komponen	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (w/w,%)
Azitromisin- <i>N</i> -oksida	0,20	0,45	0,40
3'- <i>N,N</i> -didemetil-3'- <i>N</i> -formilazitromisin	0,26	1,8	0,30
3'- <i>N</i> -demetil-3'- <i>N</i> -formilazitromisin (rotamer 1)	0,34	4,1	0,15
3'- <i>N</i> -demetil-3'- <i>N</i> -formilazitromisin (rotamer 2)	0,37	4,1	0,15
6-Demetilazitromisin (azaeritromisin A)	0,47	0,67	0,50
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,80	1,9	0,25
2-Desetil-2-propilazitromisin	1,52	1,0	0,50
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)	1,60	1,0	0,50
3'- <i>N</i> -demetil-3'- <i>N</i> -(4-metilfenil)sulfonil]azitromisin	2,14	7,0	0,50
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,20
Jumlah cemaran	-	-	2,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm.]

Fase gerak Larutkan 5,8 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 2130 ml air, tambahkan 870 ml asetonitril *P*. Atur pH hingga 11,0±0,1, dengan penambahan lebih kurang 6 ml kalium hidroksida 10 *N*, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 16,5 mg *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml asetonitril *P*, larutkan dengan bantuan pengadukan dan sonikasi secara singkat. Encerkan dengan asetonitril *P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar *Azitromisin BPFI* lebih kurang 0,0033 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 16,5 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml asetonitril *P* dan larutkan dengan

menggoyang dan menggunakan sonikasi secara singkat. Encerkan dengan asetonitril *P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang lebih kurang 8 mg *Azaeritromisin A BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml asetonitril *P* larutkan dengan menggoyang dan menggunakan bantuan sonikasi secara singkat. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini dan 2 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amferometer dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada +0,70±0,05 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,82±0,05 V dengan latar belakang arus optimal 85±15 nanoamper dan kolom pelindung 5 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5-µm dan kolom analitik 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5-µm atau *L49* dengan ukuran partikel 3 µm

tanpa kolom pelindung. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada kolom *L29* berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0 untuk azaeritromisin A dan azitromisin. Pada kolom *L49* lebih kurang 0,8 dan 1,0; dan resolusi, *R*, antara puncak azaeritromisin A dan puncak azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak azitromisin tidak kurang 0,9 dan tidak lebih 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{WP}{w} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

W adalah jumlah *Azitromisin BPFI* dalam mg *Larutan baku*; *P* adalah potensi azitromisin dalam µg per mg *Azitromisin BPFI*; *w* adalah bobot azitromisin dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket nyatakan monohidrat atau dihidrat. Jika pada etiket sediaan dinyatakan mengandung azitromisin, yang dimaksud adalah azitromisin anhidrat, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$. *Batas senyawa sejenis* dicantumkan pada etiket jika digunakan selain *Uji 1*.

KAPSUL AZITROMISIN

Azithromycin Capsule

Kapsul Azitromisin mengandung Azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan simpan dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm–cm.]

Dapar natrium fosfat pH 6,0 Buat sejumlah 6000 ml *natrium fosfat* dibasa 0,1 M, atur pH hingga $6,0 \pm 0,05$ dengan penambahan lebih kurang 40 ml *asam klorida P*, tambahkan 600 mg *trypsin P*.

Media disolusi: 900 ml *Dapar natrium fosfat pH 6,0*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 25 ml *Media disolusi* dan sonikasi hingga larut. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Saring sejumlah alikuot melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Pipet 2 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, yang terlarut seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, yang terlarut dengan rumus:

$$70,31(CP) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam µg per mg *Azitromisin BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Azitromisin*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg azitromisin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 175 ml *asetonitril P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai

tanda. Masukkan lebih kurang 40 ml suspensi tersebut ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus. Pipet 2 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Azitromisin*. Hitung jumlah dalam mg azitromisin anhidrat, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$312,5 \left(\frac{CP}{4} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi dalam μg per mg *Azitromisin BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET AZITROMISIN

Azithromycin Tablet

Tablet Azitromisin mengandung Azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azaeritromisin A BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Azitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi

Media disolusi: 900 ml *Dapar fosfat* pH 6,0.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah azitromisin yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar oktansulfonat dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Pengencer Masukkan 17,5 g kalium fosfat dibasa P ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 8,0 dengan penambahan asam fosfat P . Buat campuran larutan ini-asetonitril P (80:20).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar $L/1000$ mg per ml dimana L adalah jumlah mg dalam tablet yang tertera pada etiket. Encerkan larutan ini dengan *Pengencer* hingga diperoleh konsentrasi $L/2000$ mg per ml, dimana L adalah jumlah mg dalam tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Lewatkan sejumlah tertentu larutan pada filter 0,45 μm . Encerkan filtrat dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi $L/2000$ mg per ml, L adalah jumlah mg dalam tablet yang tertera pada etiket diasumsikan terlarut sempurna.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom berukuran 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi $L1$ dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Suhu kolom dipertahankan pada 50°. Lakukan kromatografi *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan dari Azitromisin tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom dari puncak Azitromisin tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif dari puncak Azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase dari azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_S}{L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku*; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor konversi ke persen; dan L adalah jumlah azitromisin dalam mg tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah. Dinginkan *Larutan baku* dan *Larutan uji* segera setelah pembuatan dan selama analisa, gunakan autosampler yang telah didinginkan diatur pada suhu 4°. *Larutan* harus dianalisa tidak lebih dari 24 jam setelah disiapkan.]

Dapar Amonium fosfat pH 10, *Pengencer A* dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Masukkan 1,8 g natrium fosfat dibasa P ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 μm dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran asetonitril P dan metanol P (75:25) saring dan awaudarakan.

Fasa gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer A Campuran *Dapar amonium-fosfat pH 10- metanol P-asetonitril P* (35:35:30).

Pengencer B Campuran *dapar amonium fosfat pH 10- metanol P* (1:1).

Blangko Gunakan *Pengencer A*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer A* hingga 75% dari volume labu tentukur, lakukan sonikasi hingga larut dan encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar azitromisin lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan sensitivitas sistem Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dengan *Pengencer A*, hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 1335 mg *Azitromisin*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 75 mL *asetonitril P* dan sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Kocok kuat selama tidak kurang dari 15 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur. Sentrifus selama 15 menit. Pipet 3 ml beningan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 4 mg azitromisin per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 60° dan suhu “autosampler” pada 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-25	50	50	Isokratik
25-30	50→45	50→55	Gradien Linier
30-40	45→40	55→60	Gradien Linier
40-55	40→35	60→65	Gradien Linier
55-60	35	65	Isokratik
60-61	35→50	65→50	Gradien Linier
61-70	50	50	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right) \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{1}{F} \right)$$

C_s adalah kadar *Azitromisin* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar *Azitromisin* dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran yang diperoleh dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak untuk *Azitromisin* yang diperoleh dari *Larutan baku*; ($P/1000$) adalah potensi dari *Azitromisin*, dikonversi dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; dan F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan respons puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*.

Tabel

Komponen	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Azitromisin 3'-N-oksida	0,28	0,45	0,5
3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin	0,38	1,9	1,0
3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)	0,40	0,52	0,5
Desosaminilazitromisin	0,47	1,1	0,5
Senyawa sejenis Azitromisin F ¹	0,53	4,8	0,5
3'-N-Demetilazitromisin	0,57	0,53	0,7
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,78	1,6	0,5
6-Demetilazitromisin (azaeritromisin A) ²	0,82	-	-
Azitromisin	1,0	-	-
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B) ²	1,3	-	-
Komponen	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Cemaran yang tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

¹3'-(N-demetil)-3'-N-formilazitromisin

² Senyawa ini merupakan cemaran proses sintesis *Azitromisin*. Dapat dikontrol dalam zat obat dan hanya dimasukkan sebagai informasi. Jumlah total cemaran tidak memasukkan cemaran ini.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar oktanasulfonat Masukkan 4,4 g *kalium fosfat dibasa P* dan 500 mg *natrium 1-oktanasulfonat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 8,20 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar oktanasulfonat-metanol P* (45:40:15), saring dan

awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar amonium fosfat pH 10 Masukkan 1,7 g amonium fosfat monobasa P ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 10,0 dengan penambahan amonium hidroksida P, campur.

Pengencer A Buat campuran **Dapar amonium-fosfat pH 10-metanol P-asetonitril P** (35:35:30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan **Pengencer A** hingga 75% dari volume labu tentukur, lakukan sonikasi hingga larut dan encerkan dengan **Pengencer A** hingga kadar azitromisin lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan Azaeritromisin A persediaan Timbang saksama sejumlah *Azaeritromisin A BPFI*, larutkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml, dengan sonikasi.

Larutan resolusi Masukkan sejumlah volume **Larutan Azaeritromisin A persediaan** dan **Larutan baku** ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dengan **Pengencer A** hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 667 mg *Azitromisin*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 75 ml **Pengencer A**, lakukan sonikasi selama tidak kurang 15 menit. Kocok kuat selama tidak kurang 15 menit. Diamkan larutan hingga pada suhu ruang, tambahkan **Pengencer A** sampai tanda, campur. Pipet 6 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan **Pengencer A** sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,4 mg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan resolusi**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif puncak azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut adalah 0,64 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \left(\frac{P}{1000} \right)$$

P/1000 adalah potensi azitromisin dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg dalam *Azitromisin BPFI*; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml **Larutan baku**; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml **Larutan uji**; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azitromisin yang diperoleh dari **Larutan uji** dan **Larutan baku**.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali.

AZITROMISIN UNTUK INJEKSI

Azithromycin for Injection

Azitromisin Untuk Injeksi adalah campuran steril serbuk kering *Azitromisin* dan zat penstabil yang sesuai. *Azitromisin untuk injeksi* mengandung *Azitromisin*, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azaeritromisin A BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Azitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pembeku; *Azitromisin N-Oksid BPFI*; *N-Demetil-azitromisin BPFI*; *Desosaminilazitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan: Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram **Larutan uji** sesuai dengan **Larutan baku** seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,7 unit endotoksin FI per mg azitromisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan prosedur uji menggunakan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Azitromisin N-Oksid Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar kalium fosfat 0,02 M dan **Larutan uji** Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Fase gerak Buat campuran antara *Dapar kalium fosfat 0,02 M-asetonitril P* (76,5:23,5). Atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *kalium hidroksida P 5 N*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *Dapar kalium fosfat 0,02 M-asetonitril P* (76,5:23,5). Atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat encer P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan*, secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,006 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Azitromisin N-Oksid BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku* hingga kadar azitromisin N-Oksid dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,0015 dan 0,45 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama yang diatur pada $+0,70 \pm 0,05$ V dan elektroda kedua yang diatur pada $+0,82 \pm 0,05$ V dan arus latar belakang dioptimasi hingga 95 ± 25 nA dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5 µm, serta kolom pelindung 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 ml per menit. Pertahankan suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif azitromisin N-Oksid dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,38 dan 1,0. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase azitromisin N-Oksid dalam Injeksi Azitromisin dengan rumus:

$$100 \left[\frac{P}{1000} \right] \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left[\frac{r_i}{r_s} \right]$$

P/1000 adalah potensi azitromisin, dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; *C_S* adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar azitromisin dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak azitromisin N-Oksid dari *Larutan uji*; dan *r_s* adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran spesifik, cemaran tidak spesifik dan jumlah seluruh cemaran tidak melebihi batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar kalium fosfat 0,02 Larutkan 3,48 g *Kalium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 ml, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Campuran *Dapar kalium fosfat 0,02 M-asetonitril P* (54:46). Atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 10 N*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P (54:46).

Blangko Gunakan *Pengencer*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetil-azitromisin BPFI*, *Azitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,09; 0,21 dan 0,30 mg per ml.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar *Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetilazitromisin BPFI*, *Azitromisin BPFI* berturut-turut lebih kurang 1,8; 4,2 dan 0,6 µg per ml.

Larutan uji Secara terpisah rekonstitusi 3 vial, seperti tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi dan jika perlu secara bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar azitromisin 0,6 mg per ml, berdasarkan yang tertera pada etiket. Larutan ini harus segera disuntikkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama yang diatur pada $+0,70 \pm 0,05$ V dan elektroda kedua yang diatur pada $+0,82 \pm 0,05$ V dan arus latar belakang dioptimasi hingga 95 ± 25 nA dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm, serta kolom pelindung 1 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°, suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif seperti ditunjukkan pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak desosaminilazitromisin dan N-demetilazitromisin tidak lebih dari 1,5; faktor ikutan untuk puncak desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin tidak lebih dari 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis untuk puncak azitromisin dan simpangan baku relatif untuk puncak desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku*, *Blangko* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase dari Desosaminilazitromisin dalam Injeksi Azitromisin dengan rumus:

$$100 P \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

P adalah potensi, dalam mg per mg, Desosaminilazitromisin BPFI; C_S adalah kadar Desosaminilazitromisin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml Larutan uji; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak desosaminilazitromisin Larutan uji dan Larutan baku. Hitung persentase dari N-demetilazitromisin dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 P \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

P adalah potensi N-Demetilazitromisin BPFI dalam mg per mg; C_S adalah kadar N-Demetilazitromisin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml Larutan uji; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak N-demetilazitromisin dari Larutan uji dan Larutan baku. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis lain, termasuk cemaran yang tidak diketahui dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

$P/1000$ adalah potensi Azitromisin BPFI dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg Azitromisin BPFI; C_S adalah kadar Azitromisin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; dan r_s adalah respons puncak azitromisin dari Larutan baku. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada Tabel. Abaikan setiap puncak yang setara dengan puncak Blangko.

Tabel

Komponen	Waktu Retensi	
	Relatif	Batas (%)
3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)+3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin	0,25	1,0
Desosaminilazitromisin	0,31	0,3
3'-N-demetil-3'-N-formilazitromisin	0,32	1,0
N-Demetilazitromisin	0,35	1,0
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,72	1,0
Azitromisin	1,00	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,20
Total cemaran	-	3,0

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar

Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar kalium fosfat Larutkan lebih kurang 6,7 g Kalium fosfat dibasa P dalam 1000 ml air. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Buat campuran Dapar kalium fosfat-asetonitril P (52:48), atur pH hingga 11,0 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N . Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran asetonitril P -air (52:48).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah Azaeritromisin A BPFI dan Azitromisin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam asetonitril P hingga 52% volume labu dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam asetonitril P hingga 52% volume labu dan encerkan hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Rekonstitusi 3 vial secara terpisah, seperti tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan Pengencer hingga diperoleh larutan dengan kadar azitromisin lebih kurang 1 mg per ml, sesuai yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi puncak azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,68 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

$P/1000$ adalah potensi azitromisin, dikonversikan dari μg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; C_s adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi* dan simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

AZITROMISIN UNTUK SUSPENSİ ORAL

Azithromycin for Oral Suspension

Azitromisin Untuk Suspensi Oral adalah campuran kering dari Azitromisin dan satu atau lebih dapar, pemanis, pengencer, zat anti kempal dan perisa.

Azitromisin untuk Suspensi Oral mengandung Azitromisin, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$, tidak kurang 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk sediaan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 9,0 dan 11,0 untuk sediaan padat yang dikemas dalam wadah dosis tunggal: lakukan penetapan menggunakan suspensi terkonstitusi seperti tertera pada etiket; antara 8,5 dan 11,0 untuk sediaan padat yang dikemas dalam wadah dosis ganda: lakukan penetapan menggunakan suspensi terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm.]

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Azitromisin*.

Pelarut Larutkan 2,2 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 1590 ml air, tambahkan berturut-turut 600 ml isopropil alkohol *P*, 480 ml etanol *P* dan 330 ml asetonitril *P*. Atur pH hingga $8,4 \pm 0,1$ dengan penambahan kalium hidroksida 10 N dan kocok secara mekanik selama 30 menit.

Larutan uji 1 (bila dikemas dalam wadah dosis tunggal) Masukkan isi wadah azitromisin untuk suspensi oral ke dalam labu tentukur yang sesuai (*V*). Tambahkan sejumlah volume *Pelarut* hingga lebih kurang 70% volume labu tentukur dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Larutan ini mengandung azitromisin lebih kurang 2 mg per ml. Masukkan 40 ml suspensi tersebut ke dalam tabung sentrifuga bersumbat dan sentrifus selama lebih kurang 20 menit. Pipet 2 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 2 (bila dikemas dalam wadah dosis ganda) Konstitusikan azitromisin untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket. Pipet 5 ml suspensi segar dan bebas gelembung udara ke dalam labu tentukur yang sesuai (V_m). Tambahkan sejumlah volume *Pelarut* hingga lebih kurang 70% volume labu tentukur dan kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Larutan mengandung azitromisin lebih kurang 0,4 mg per ml. Masukkan lebih kurang 40 ml suspensi ke dalam tabung sentrifuga bersumbat dan sentrifus selama lebih kurang 20 menit. Pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Azitromisin*. Hitung jumlah dalam mg azitromisin, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$, dalam kemasan dosis tunggal azitromisin untuk suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{125V}{200} \right) (CP) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

r_U adalah respons puncak *Larutan uji 1*; C , P dan r_s berturut-turut adalah seperti tertera pada *Azitromisin*. Hitung jumlah dalam mg azitromisin, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$, dalam tiap 5 ml suspensi yang diambil dari kemasan dosis ganda azitromisin untuk suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{V_m}{10} \right) (CP) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

r_U adalah respons puncak *Larutan uji 2*; C , P dan r_s berturut-turut adalah seperti tertera pada *Azitromisin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BARIUM SULFAT

Barium Sulfate

Barium sulfat (1:1) [7727-43-7]

BaSO₄

BM 233,39

Barium Sulfat mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 100,5% BaSO₄.

Pemerian Serbuk ruah halus, tidak mengandung butiran; putih; tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam pelarut organik, dalam larutan asam dan dalam larutan alkali.

Identifikasi

A. Campur 500 mg zat dengan 2 g *natrium karbonat anhidrat P* dan 2 g *kalium karbonat anhidrat P*, panaskan dalam krus hingga zat melebur sempurna, tambahkan air panas dan saring: filtrat yang telah diasamkan dengan *asam klorida P* menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Larutkan sebagian residu yang telah dicuci yang diperoleh dari *Identifikasi A* dalam *asam asetat 6 N*: larutan menunjukkan reaksi *Barium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 10,0. Lakukan penetapan menggunakan suspensi 10% dalam air.

Sulfida Tidak lebih dari 0,5 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 10 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml tambahkan 100 ml *asam klorida 0,3 N*. Tutup mulut labu dengan kertas saring yang telah dibasahi dengan 0,15 ml *timbal(II) asetat LP*, ikat rapat kertas saring sepanjang leher labu. Didihkan campuran perlahan-lahan selama 10 menit, jaga agar larutan tidak memercik pada kertas: warna gelap yang terjadi pada kertas tidak lebih gelap dari warna yang ditimbulkan oleh pembanding yang diperlakukan dengan cara yang sama terdiri dari 100 ml *asam klorida 0,3 N* mengandung 0,5 µg sulfida (S).

Zat larut dalam asam Tidak lebih dari 0,3%; lakukan penetapan sebagai berikut: Dinginkan campuran yang diperoleh dari pengujian *Sulfida*, tambahkan air sampai lebih kurang volume semula. Saring melalui kertas saring yang telah dicuci dengan campuran 10 ml *asam klorida 3 N* dan 90 ml air, jika perlu masukkan kembali filtrat pertama untuk memperoleh filtrat jernih. Uapkan 50 ml filtrat di atas tangas uap hingga kering, tambahkan 2 tetes *asam klorida P* dan 10 ml air panas. Saring melalui kertas saring yang telah dicuci dengan asam, yang disiapkan dengan cara seperti di atas, cuci penyaring dengan 10 ml air panas. Uapkan kumpulan filtrat dan cairan cucian dalam cawan yang telah ditara di atas tangas

uap hingga kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam, timbang: bobot tidak lebih dari 15 mg.

Garam barium larut Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada residu yang diperoleh dari *Zat larut dalam asam*, tambahkan 10 ml air, saring melalui kertas saring yang telah dicuci dengan 100 ml *asam klorida 0,3 N*, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat 2 N*: kekeruhan yang terjadi dalam waktu 30 menit tidak lebih keruh dari pembanding yang terdiri dari 10 ml air yang mengandung 50 µg barium dan 0,5 ml *asam sulfat 2 N* yang diperlakukan dengan cara sama.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Didihkan 4,0 g zat dalam campuran 2 ml *asam asetat glasial P* dan 48 ml air selama 10 menit. Encerkan dengan air hingga 50 ml, saring. Gunakan 25 ml filtrat.

Penetapan kadar Timbang saksama tidak kurang dari 580 mg zat dan tidak lebih dari 620 mg zat di dalam krus platina yang telah ditara, tambahkan 10 g *natrium karbonat anhidrat P*, campur dengan memutar krus. Lebur di atas api besar hingga leburan jernih, lanjutkan pemanasan selama 30 menit. Dinginkan, letakkan krus dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 250 ml air, aduk dengan batang pengaduk kaca, panaskan hingga leburan melepas. Angkat krus dari gelas piala, cuci dengan air, kumpulkan cairan cucian di dalam gelas piala. Bilas bagian dalam krus dengan 2 ml *asam asetat 6 N* kemudian dengan air, kumpulkan cairan cucian di dalam gelas piala, lanjutkan pemanasan dan pengadukan hingga leburan hancur. Dinginkan gelas piala dalam tangas es hingga endapan mengendap, tuangkan beningan hati-hati melalui kertas saring Whatman nomor 40 atau yang setara, jaga sesedikit mungkin adanya endapan masuk ke dalam kertas saring. Cuci endapan dua kali dengan cara enaptuang sebagai berikut: Cuci bagian dalam gelas piala dengan lebih kurang 10 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 50) dingin sambil digoyang, biarkan endapan mengendap, tuang beningan melalui kertas saring yang sama, dengan sesedikit mungkin adanya endapan masuk ke dalam kertas saring. Letakkan gelas piala berisi endapan barium karbonat di bawah corong, cuci kertas saring lima kali, tiap kali dengan 1 ml *asam klorida 3 N*, kemudian cuci dengan air. [Catatan Larutan mungkin agak berkabut.] Tambahkan 100 ml air; 5,0 ml *asam klorida P*; 10,0 ml larutan *amonium asetat P* (2 dalam 5); 25 ml larutan *kalium bikromat P* (1 dalam 10) dan 10,0 g *urea P*. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, digesti pada suhu 80°- 85° selama tidak kurang dari 16 jam. Saring selagi panas melalui krus penyaring kaca masir berpori halus yang telah ditara dan pindahkan semua endapan dengan pertolongan pengaduk berujung karet. Cuci endapan dengan larutan *kalium bikromat P* (1 dalam 200) dan akhirnya dengan lebih kurang 20 ml air. Keringkan pada suhu 105° selama 2 jam, dinginkan, timbang: bobot

barium kromat yang diperoleh dikalikan dengan 0,9213 menunjukkan bobot BaSO₄.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BARIUM SULFAT UNTUK SUSPENSI

Barium Sulfate for Suspension

Barium Sulfat untuk Suspensi adalah campuran kering dari Barium Sulfat dengan satu atau lebih bahan pendispersi yang sesuai dan atau lebih bahan pendispersi yang sesuai dan atau bahan pensuspensi, mengandung tidak kurang dari 90,0% Barium Sulfat, BaSO₄. Dapat mengandung satu atau lebih bahan pewarna, penyedap, pengencer dan pengawet yang sesuai.

Identifikasi Pijarkan 1 g zat hingga bobot tetap, sisa pijaran memenuhi *Identifikasi A* dan *B* seperti tertera pada *Barium Sulfat*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 60% b/b dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan ada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode V* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 2,0 g dengan campuran 1 ml *asam asetat glasial P* dan 24 ml air selama 10 menit. Saring selagi panas melalui penyaringan membran dengan porositas 0,45 µm, cuci dengan sedikit air panas, kumpulkan filtrat dan cairan cucian, tambahkan setengah dari campuran 8 ml *asam sulfat P* dan 10 ml *asam nitrat P*. Hangatkan hati-hati, lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Larutan uji*. Bila zat berupa padatan mulai dari "tambahkan sejumlah sama campuran asam".

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Sulfida* dan *Arsen* seperti tertera pada *Barium Sulfat*.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah suspensi setara dengan lebih kurang 600 mg BaSO₄ dalam krus platina yang telah ditara, panaskan dengan nyala api kecil hingga mengarang sempurna. Dinginkan, tambahkan hati-hati 0,5 ml *asam nitrat P* dan 0,5 ml *asam sulfat P*. Lanjutkan pemanasan dengan nyala api kecil hingga sisa berwarna abu-abu, kemudian pijarkan dengan suhu tinggi, biarkan dingin hingga suhu ruang.

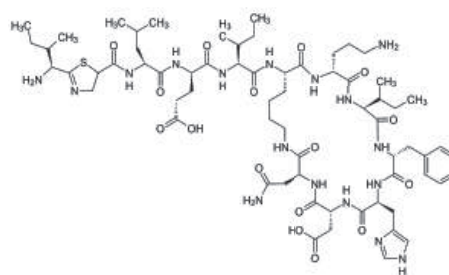
Catatan 1 Jika sampel mengandung silikat seperti bentonit, lanjutkan penetapan sebagai berikut: Tambahkan 10 ml air dan 1 ml *asam sulfat P* pada sisa di dalam krus, campur, tambahkan 10 ml *asam fluorida P*. Panaskan hati-hati di atas nyala api kecil hingga timbul asap belerang trioksida. Tambahkan lagi 5 ml *asam fluorida P*, panaskan dengan nyala api kecil hingga timbul asap tebal, kemudian lanjutkan pemanasan hingga asam sulfat menguap sempurna, biarkan dingin.

Catatan 2 Jika sampel mengandung silikat, lakukan penetapan tanpa penambahan asam fluorida *P* dan asam sulfat *P*. Pada residu dalam krus platina, baik yang diperlakukan dengan asam sulfat *P* dan asam fluorida *P* atau tidak, tambahkan 10 g natrium karbonat anhidrat *P*, lebur di atas suhu tinggi hingga diperoleh leburan jernih, lanjutkan pemanasan selama 30 menit. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Barium Sulfat*, mulai dari "Dinginkan, letakkan krus dalam gelas piala 400 ml".

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BASITRASIN

Bacitracin



Basitrasin [1405-87-4]

Basitrasin adalah campuran polipeptida yang dihasilkan dari pertumbuhan organisme kelompok *Licheniformis* dari *Bacillus subtilis* (Familia *Bacillaceae*). Komponen utama terdiri dari basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3. Potensi tidak kurang dari 65 unit per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih hingga kekuningan; tidak berbau atau berbau lemah; higroskopis; larutan terurai dengan cepat pada suhu ruang; mengendap dan tidak aktif oleh garam dari beberapa logam berat.

Kelarutan Mudah larut dalam air; dalam etanol, dalam metanol dan dalam asam asetat glasial; larutan dalam pelarut organik biasanya menunjukkan sisa yang tidak larut; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Basitrasin Zink BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat yang sejuk. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran metanol P-isopropil alkohol P-metilen klorida P-amonium klorida P-air (4:2:2:1,5).

Larutan baku Timbang sejumlah Basitrasin zink BPFI, larutkan dan encerkan dengan asam klorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan asam klorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan uji dan Larutan baku pada lempeng kromatografi Campuran silika gel P 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 105° selama lebih kurang 10 menit dan semprot lempeng dengan larutan ninhidrin 0,2% dalam butil alkohol P. Panaskan lempeng pada suhu lebih kurang 105° selama lebih kurang 5 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10.000 unit per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Komposisi Basitrasin A, basitrasin aktif (basitrasin A, B1, B2, B3), senyawa peptida yang tereluasi sebelum basitrasin B1 dan untuk basitrasin F berturut-turut tidak lebih dari 40,0%; 70,0%; 20,0% dan 6,0%; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa Timbang lebih kurang 27,2 g kalium fosfat monobasa P, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar Larutkan lebih kurang 34,8 g kalium fosfat dibasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan Larutan kalium fosfat monobasa.

Fase gerak Buat campuran metanol P-air-Dapar-asetonitril P (26:15:5:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah Basitrasin Zink BPFI, larutkan dalam air, tambahkan asam klorida encer LP lebih kurang 2% dari volume akhir dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan ambang pelaporan Encerkan secara kuantitatif Larutan kesesuaian sistem dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan dinatrium edetat Buat larutan dinatrium edetat P dengan kadar 40 mg per ml. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P encer.

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah Basitrasin Zink BPFI, larutkan dalam Larutan dinatrium edetat hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Panaskan di atas tangas air mendidih selama 30 menit. Diamkan hingga suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang bervariasi dan kolom "end-capped" 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Atur panjang gelombang detektor pada 300 nm. Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 100 µl) Larutan identifikasi puncak, untuk identifikasi letak puncak basitrasin F yang merupakan cemaran. Gunakan waktu retensi relatif yang tertera pada Tabel. Ubah panjang gelombang pada 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: lakukan identifikasi puncak komponen aktif basitrasin (basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3), puncak senyawa peptida yang tereluasi awal dan basitrasin F, menggunakan waktu retensi relatif pada Tabel. Hitung perbandingan puncak terhadap lembah dengan rumus:

$$\left(\frac{H_p}{H_L} \right)$$

H_p adalah tinggi dari garis dasar ke puncak basitrasin B1 dan H_L adalah tinggi dari garis dasar ke titik terendah dari kromatogram yang memisahkan puncak basitrasin B1 dan basitrasin B2. Perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) Fase gerak, Larutan uji dan Larutan ambang pelaporan ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama lebih kurang tiga kali waktu retensi basitrasin A, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak dari Larutan uji. Lakukan identifikasi puncak berdasarkan waktu retensi relatif seperti pada Tabel. [Catatan Abaikan respons puncak pada Larutan uji yang lebih kecil dari respons puncak basitrasin A dari Larutan ambang pelaporan; dan abaikan puncak yang terdapat pada Fase gerak.]

Tabel	
Nama Komponen	Waktu Retensi Relatif (perkiraan)
Basitrasin C1	0,5
Basitrasin C2	0,6
Basitrasin C3	0,6
Basitrasin B1	0,7
Basitrasin B2	0,7
Basitrasin B3	0,8
Basitrasin A	1,0
Basitrasin F	2,4

Hitung persentase basitrasin A dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A}{r_T} \right) 100$$

r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*; r_A adalah respons puncak basitrasin A. Hitung persentase basitrasin aktif (basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3) dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A + r_{B1} + r_{B2} + r_{B3}}{r_T} \right) 100$$

r_A , r_{B1} , r_{B2} dan r_{B3} berturut-turut adalah respons puncak basitrasin A, B1, B2 dan B3 dari *Larutan uji*. Hitung persentase semua puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{preB1}}{r_T} \right) 100$$

r_{preB1} adalah jumlah semua respons puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dari *Larutan uji*. Hitung persentase basitrasin F dengan rumus:

$$\left(\frac{r_F}{r_A} \right) 100$$

r_F dan r_A berturut-turut adalah respons puncak basitrasin F dan basitrasin A dari *Larutan uji*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Syarat lain Jika pada etiket tertera basitrasin steril, memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Basitrasin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera basitrasin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Basitrasin untuk Injeksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

BASITRASIN ZINK

Bacitracin Zinc

Kompleks basitrasin zink [1405-89-6]

Basitrasin Zink adalah kompleks Basitrasin Zink, dengan komponen utama terdiri dari basitrasin A, B1, B2 dan B3. Potensi tidak kurang dari 65 unit basitrasin per mg, mengandung tidak kurang dari 4,0% dan tidak lebih dari 6,0% Zn, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih hingga cokelat muda; tidak berbau atau berbau lemah; higroskopis.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Basitrasin Zink BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat yang sejuk.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-isopropil alkohol P-metilen klorida P-amonium hidroksida P-air* (4:2:2:1,5).

Larutan baku Timbang sejumlah *Basitrasin zink BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin FI per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin FI per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 105° selama lebih kurang 10 menit, semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* 0,2% dalam *butil alkohol P*. Panaskan lempeng pada suhu lebih kurang 105° selama lebih kurang 5 menit; harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Memenuhi syarat uji *Komposisi*.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan jenuh yang mengandung lebih kurang 100 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji, kecuali menggunakan *Cairan A* untuk tiap liter ditambahkan 20 g *dinatrium edetat P*; jika pada etiket dinyatakan steril.

Komposisi Basitrasin A, basitrasin aktif (basitrasin A, B1, B2, B3), senyawa peptida yang tereluasi sebelum basitrasin B1 dan untuk basitrasin F berturut-turut tidak lebih dari 40,0%; 70,0%; 20,0% dan 6,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa Timbang lebih kurang 27,2 g kalium fosfat monobasa P, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar Larutkan lebih kurang 34,8 g kalium fosfat dibasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan larutan kalium fosfat monobasa P 27,2 g per liter.

Fase gerak Buat campuran metanol P-air-Dapar-asetonitril P (26:15:5:2), campur dan awaudarakan.

Pengencer Larutkan 40 g natrium edetat P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P encer.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah Basitrasin zink BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan ambang pelaporan Encerkan secara kuantitatif sejumlah Larutan kesesuaian sistem dengan air hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah Basitrasin zink BPFI, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Panaskan diatas tangas uap yang mendidih selama 30 menit. Diamkan hingga suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang bervariasi dan kolom "end-capped" 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Atur panjang gelombang detektor pada 300 nm. Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 100 µl) Larutan identifikasi puncak, untuk identifikasi letak puncak basitrasin F yang merupakan cemaran. Gunakan waktu retensi relatif yang tertera pada Tabel. Atur panjang gelombang pada 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: lakukan identifikasi puncak komponen aktif basitrasin (basitrasin A, B1, B2 dan B3); puncak senyawa peptida yang tereluasi awal dan cemaran basitrasin F menggunakan waktu retensi relatif yang tertera pada Tabel. Hitung perbandingan puncak terhadap lembah dengan rumus:

$$\left(\frac{H_p}{H_L} \right) \setminus$$

H_p adalah tinggi dari garis dasar ke puncak basitrasin B1 dan H_L adalah tinggi dari garis dasar ke titik terendah dari kromatogram yang merupakan titik awal puncak basitrasin B2. Perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) Pengencer, Larutan uji dan Larutan ambang pelaporan ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tiga kali waktu retensi basitrasin A. Rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak Larutan uji. Lakukan identifikasi puncak

berdasarkan waktu retensi relatif seperti pada Tabel. [Catatan Abaikan respons puncak pada Larutan uji yang lebih kecil dari respons puncak basitrasin A dari Larutan ambang; dan abaikan puncak yang terdapat pada Fase gerak.]

Hitung persentase basitrasin A dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A}{r_T} \right) 100$$

r_A adalah respons puncak basitrasin A; r_T adalah jumlah semua respons puncak dari Larutan uji.

Hitung persentase basitrasin aktif (basitrasin A, B1, B2 dan B3) dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A + r_{B1} + r_{B2} + r_{B3}}{r_T} \right) 100$$

r_A, r_{B1}, r_{B2} dan r_{B3} berturut-turut adalah respons puncak basitrasin A, B1, B2 dan B3 dari Larutan uji.

Hitung persentase semua puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{preB1}}{r_T} \right) 100$$

r_{preB1} adalah jumlah semua respons puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dari Larutan uji.

Hitung persentase basitrasin F dengan rumus:

$$\left(\frac{r_F}{r_A} \right) 100$$

r_F dan r_A berturut-turut adalah respons puncak basitrasin F dan A dari Larutan uji.

Tabel

Nama Komponen	Waktu Retensi Relatif
Basitrasin C1	0,5
Basitrasin C2	0,6
Basitrasin C3	0,6
Basitrasin B1	0,7
Basitrasin B2	0,7
Basitrasin B3	0,8
Basitrasin A	1,0
Basitrasin F	2,4

Kandungan zink [Catatan Larutan baku dan Larutan uji diencerkan secara kuantitatif dengan asam klorida 0,001 N, jika perlu buat kadar larutan hingga diperoleh kurva linier. Lakukan penetapan secara Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191> sesuai dengan batas kerja alat.]

Larutan baku Timbang saksama 3,11 g zink oksida masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 80 ml asam klorida 1 N, hangatkan hingga larut, dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung 10 mg zink per ml. Buat satu seri

pengenceran *Larutan baku* dalam *asam klorida 0,001 N* hingga kadar 0,5; 1,5 dan 2,5 µg zink per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat uji, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam *asam klorida 0,01 N* dan encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan *asam klorida 0,001 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 213,8 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi lampu tabung katode dan nyala udara *asetilen P*, gunakan *asam klorida 0,001 N* sebagai blangko. Buat kurva serapan larutan baku terhadap kadar zink dalam µg per ml, tarik garis lurus yang paling baik melalui ketiga titik larutan baku tersebut. Dari kurva yang diperoleh tentukan kadar zink dalam *Larutan uji*. Hitung jumlah zink dalam persen, dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right)$$

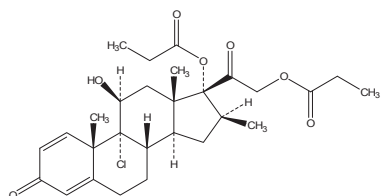
C adalah kadar zink dalam µg per ml *Larutan uji*; *W* adalah bobot zat uji dalam mg.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

Penandaan Cantumkan keterangan yang menunjukkan hanya digunakan untuk obat nonparenteral. Jika dikemas untuk pemakaian resep, tidak steril dan potensi tidak dijamin lebih dari 60 hari setelah dibuka, cantumkan jumlah basitrasin dalam unit per mg. Jika digunakan untuk sediaan steril, pada etiket dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk penggunaan sediaan steril.

BEKLOMETASON DIPROPIONAT Beclomethasone Dipropionate



9-Kloro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17,21-dipropionat [5534-09-8]

C₂₈H₃₇ClO₇

BM 521,04

C₂₈H₃₇ClO₇.H₂O

BM 539,07

Beklometason Dipropionat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₂₈H₃₇ClO₇, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam kloroform; mudah larut dalam aseton dan dalam etanol.

Baku pembanding *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Testosteron Propionat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Beklometason Dipropionat BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +88° dan +94°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Bentuk anhidrat, tidak lebih dari 0,5%. Bentuk monohidrat, antara 2,8% dan 3,8%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (3:2), saring dan awaudarakan.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Testosteron Propionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Beklometason Dipropionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per ml. Masukkan 4,0 ml larutan ini ke dalam vial yang sesuai dan tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal* hingga kadar beklometason dipropionat 0,7 mg per ml dan kadar testosteron propionat 0,6 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 4,0 ml larutan ini ke dalam vial yang sesuai dan tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dan pompa yang dapat dijalankan pada tekanan kolom hingga 3500 psi. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: atur jumlah contoh yang disuntikkan dan parameter lainnya hingga puncak baku internal yang diperoleh lebih kurang 0,6 - 0,9 dari skala penuh. Waktu retensi beklometason dipropionat lebih kurang 6 menit dan testosteron propionat lebih kurang 10 menit; simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 5 dan 25 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg beklometason dipropionat, $C_{28}H_{37}ClO_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Beklometason Dipropionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak beklometason dipropionat terhadap testosteron propionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

EKSTRAK BELADONA

Belladonna Extract

Ekstrak Beladona mengandung tidak kurang dari 1,15 g dan tidak lebih dari 1,35 g alkaloid Herba Beladona dalam setiap 100 g ekstrak.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; [Perhatian *Hindari kontak*.] lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 4 jam sebelum digunakan. *Homatropin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. *Skopolamin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 9,5 Larutkan 34,8 g kalium fosfat *dibasa P* dalam 900 ml air dan atur pH hingga 9,5 secara elektrometrik dengan penambahan asam klorida 3 N atau natrium hidroksida 3 N.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah lebih kurang 40 mg *Homatropin Hidrobromida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan lebih kurang 25 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan encerkan dengan asam yang sama sampai tanda. Larutan ini dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Skopolamin Hidrobromida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan encerkan dengan asam yang sama sampai tanda (*Larutan A*). Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Atropin Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan lebih kurang 25 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350), tambahkan 2,0 ml *Larutan A*, campur. Tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) sampai tanda. Larutan ini dibuat segar.

Blangko ekstraksi Masukkan lebih kurang 10 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) ke dalam corong pisah 60 ml. Lanjutkan menurut cara tertera pada *Larutan uji* dimulai dengan "kemudian tambahkan 15 ml *kloroform P*". Pada kromatogram blangko tidak ada gangguan atropin, skopolamin atau homatropin.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml dan tambahkan 40 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350). Panaskan pada suhu tidak lebih dari 45° dan aduk untuk mempercepat kelarutan. Saring melalui kertas saring ke dalam labu tentukur 100-ml. Cuci labu dan kertas saring dua kali, tiap kali dengan 20 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) hangat dan kumpulkan cairan cucian dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kemudian tambahkan 15 ml *kloroform P*, kocok kuat-kuat, biarkan memisah, buang lapisan kloroform. (Jika terbentuk emulsi, *kloroform P* diganti dengan campuran *kloroform P-isopropanol P* (10:3) pada seluruh prosedur ekstraksi). Tambahkan 15 ml *kloroform P*, ekstraksi lagi dan buang lapisan kloroform. Tambahkan 15 ml *Dapar fosfat pH 9,5* dan *natrium hidroksida 1 N* secukupnya hingga pH antara 9,0 dan 9,5. Tambahkan 15 ml *kloroform P*, kocok kuat-kuat dan biarkan lapisan memisah. Saring fase organik melalui 10 g *natrium sulfat anhidrat P* (lihat *Kesesuaian untuk Penetapan kadar alkaloid* seperti tertera pada *natrium sulfat anhidrat P*), yang sebelumnya telah dicuci dengan *kloroform P* dan ditempatkan pada corong berisi wol kaca ke dalam wadah yang sesuai. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*, kumpulkan fase organik, cuci natrium sulfat dan ujung corong dengan 5 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan fase organik pada tekanan rendah, pada suhu dibawah 45°, tambahkan 1 ml *kloroform P* dan campur hingga melarutkan alkaloid dan hati-hati saat membasahi bagian dalam dinding wadah.

Kurva baku Buat tiga *Larutan baku kurva* dengan cara sebagai berikut: Pipet ke dalam tiga corong pisah 60 ml yang berbeda masing-masing 1,0; 2,0 dan 3,0 ml *Larutan baku* dan tambahkan masing-masing 9,0; 8,0 dan 7,0 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350). Lanjutkan menurut cara tertera pada *Larutan uji*, dimulai dengan "tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,2 m x 4 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel

penyangga *SIAB*. Kondisikan kolom dengan cara seperti tertera pada *Kromatografi gas* dalam *Kromatografi* <931>. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada lebih kurang 240°, 240° dan 215°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 65 ml per menit.

Kesesuaian sistem Suntikkan 6 - 10 kali larutan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Sistem analitik dinyatakan sesuai untuk *Penetapan kadar* jika simpangan baku relatif untuk perbandingan, R_A , dihitung dengan rumus:

$$100 \left(\frac{\text{Simpangan baku}}{\text{perbandingan rata - rata}} \right)$$

tidak lebih dari 2,0%; resolusi, R antara a_H dan a_A tidak kurang dari 3 dan faktor ikutan diukur pada 5% tinggi puncak a_A : tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku kurva*. Ukur luas puncak a_A , a_H dan a_S dari atropin (A), homatropin (H) dan skopolamin (S) secara berurutan, pada masing-masing kromatogram; dan hitung A_A dan A_S dengan rumus :

$$\left(\frac{a_A}{a_H} \right) \text{ dan } \left(\frac{a_S}{a_H} \right)$$

Gambar *kurva baku* dari harga R_A dan R_S terhadap jumlah dalam mg atropin dan skopolamin dalam larutan. (Perbandingan bobot molekul atropin dengan atropin sulfat anhidrat adalah 0,8551 dan perbandingan bobot molekul skopolamin dan skopolamin hidrobromida anhidrat adalah 0,7894). Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur responss puncak dan hitung perbandingan luas seperti pada *Larutan baku kurva*. Hitung dari *Kurva baku* jumlah dalam mg atropin dan skopolamin dalam volume yang digunakan. Jumlahkan atropin dan skopolamin, dalam mg dan kalikan dengan angka 10, akan diperoleh bobot alkaloid dalam mg, dalam ekstrak yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih dari 30°.

TABLET EKSTRAK BELADONA

Belladonna Extract Tablet

Tablet Ekstrak Beladona mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% alkaloid Herba Beladona dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [*Perhatian Hindari kontak.*] Lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Homatropin*

Hidrobromida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. *Skopolamin Hidrobromida BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan .

Identifikasi Maserasi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg alkaloid ekstrak beladona, dengan 20 ml air dan masukkan ke dalam corong pisah. Basakan larutan dengan *amonium hidroksida 6 N* dan ekstrasi dengan 50 ml *kloroform P*. Saring lapisan kloroform dan bagi dua sama banyak filtrat yang diperoleh, uapkan filtrat hingga kering. Lakukan pengujian sebagai berikut:

A. Pada sebagian residu kering, tambahkan 2 tetes *asam nitrat P*, uapkan di atas tangas air hingga kering dan tambahkan beberapa tetes *kalium hidroksida-etanol LP*: terjadi warna lembayung.

B. Pada sebagian residu yang lain, larutan dalam 1 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 120) dan tambahkan *emas(III) klorida LP* tetes demi tetes sambil dikocok, hingga terbentuk endapan. Panaskan perlahan-lahan hingga endapan larut, biarkan dingin: terbentuk endapan tidak mengkilat.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku internal, larutan baku, Blangko ekstraksi, kurva baku, Sistem kromatografi dan Kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Ekstrak Beladona*.

Larutan Uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 µg atropin dan 600 µg skopolamin, masukkan ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 10,0 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan sonikasi hingga larut sebanyak mungkin. Lanjutkan menurut *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Herba Beladona*, dimulai dengan "tambahkan 1,0 ml *Larutan internal*".

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ekstrak Beladona*. Hitung jumlah dalam mg atropin dan skopolamin dalam serbuk tablet yang digunakan dengan menggunakan *Kurva baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HERBA BELADONA

Belladonna Herbs

Herba Beladona adalah daun dan pucuk berbunga atau pucuk berbuah yang dikeringkan dari tanaman *Atropa belladonna* Linne', atau varietas *Acuminata* Royle ex

Linddley (Famila *Solanaceae*). Mengandung tidak kurang dari 0,35% alkaloid.

Pemerian Jika dibasahi, sedikit berbau seperti tembakau; rasa pahit dan pedas.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [*Perhatian Hindari kontak.*] Lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Homatropin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. *Skopolamin Hidrobromida BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Makroskopis Daun: Campuran potongan atau gumpalan daun, ranting kecil, bunga dan buah. Daun tipis dan rapuh, warna hijau muda hingga hijaupudar. Helai daun umumnya mempunyai panjang 5 - 25 cm dan lebar 4 - 12 cm, berbentuk bulat telur sampai bulat telur melebar, ujung meruncing, bagian tepi rata dan permukaannya sedikit berambut yang semakin lebat sepanjang urat daun; pada bekas patahan melintang terdapat bintik-bintik berwarna terang (sel hablur), yang terlihat dengan lensa. Tangkai daun pipih dan umumnya panjang hingga 4 cm. Bunga: Berbentuk lonceng memiliki 5 daun mahkota kecil, berbentuk cuping, warna keunguan, hingga ungu kekuningan, memudar hingga coklat atau kuning kehitaman atau kuning; daun kelopak hijau berbentuk cuping. Benang sari: 5 epipetal dan indung telur menonjol, beruang ganda dengan sejumlah bakal biji. Buah: Hampir bulat, warna kuning gelap hingga coklat kekuningan hingga merah kehitaman atau hitam; lebar hingga lebih kurang 12 mm, kadang-kadang berlekatan dengan kelopak berisi sejumlah biji berbentuk ginjal, pipih dengan lebar hingga lebih kurang 2 mm. Tangkai tumbuh menjadi lebih atau kurang rata, berlubang sewaktu muda berambut halus.

Mikroskopis Daun: Sel epidermis dinding antiklinal, agak berombak dan kutikula bergaris jelas. Stomata lebih banyak terdapat pada sel epidermis bawah dan dikelilingi 3 atau 4 sel tetangga, satu lebih kecil dari yang lain. Rambut penutup berupa sederet sel terdiri dari 1 - 6 sel. Rambut kelenjar pendek dengan 1 sel tangkai dan banyak sel kepala. Rambut kelenjar panjang terdiri satu deret sel tangkai dan satu sel kepala, terdapat pada kedua epidermis. Mesofil terdiri dari lapisan palisade parenkhim tunggal terdapat di bawah parenkhim bunga karang dengan sel menyebar berisi hablur bentuk pasir. Tulang tengah daun: Terdapat berkas pengikat bikolateral, kolenkhim di bawah sel epidermis atas dan sel-sel parenkhim tersebar dengan hablur bentuk pasir. Tangkai daun: Epidermis dengan kutikula bergaris dan beberapa rambut, endodermis jelas, serabut perisikel berupa berkas memanjang, dinding tipis, sedikit berkayu dan berkas pengangkut bikolateral berbentuk bulat, parenkhim korteks dan empulur diselingi dengan sel

hablur. Bunga: Daun kelopak memiliki banyak rambut kelenjar, tangkai terdiri dari 1 deret sel dengan 1-3 sel kepala. Mahkota: Epidermis dalam berpapil, epidermis luar dengan rambut kelenjar seperti pada kelopak. Serbuk sari: dalam larutan *kloral hidrat P*, bentuk hampir bulat, diameter lebih kurang 40 µm, trikolpat; pada eksin terdapat 3 alur dan deretan noktah berseling dengan rusuk. Buah: Epikarpium, sel epidermis poligonal. Dengan kutikula bergaris dan stomata; mesokarpium mengandung sel besar berisi kumpulan hablur kalsium oksalat berbentuk roset. Biji: Khas dengan epidermis besar, dinding sel berombak, menonjol pada dinding antiklinal.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Batang Batang dengan diameter lebih besar dari 10 mm: tidak lebih dari 3,0%.

Penetapan kadar

Larutan baku internal, Larutan baku, Blangko ekstraksi, Kurva baku, Sistem kromatografi dan Kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Ekstrak Beladona*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 g serbuk yang sebelumnya diserbukkan sampai agak halus, basahi dengan campuran 8 ml *amonium hidroksida P*, 10 ml *etanol P* dan 20 ml *eter P* dan ekstraksi dengan salah satu dari dua metode berikut ini. Bila perlu pekatkan ekstrak hingga 100 ml dengan cara diuapkan di atas tangas uap.

Metode I Masukkan serbuk yang telah dibasahi ke dalam selongsong ekstraksi dan maserasi selama satu malam dalam alat Soxhlet, kemudian ekstraksi dengan *eter P* selama 3 jam atau lebih, jika perlu hingga semua alkaloid terekstraksi sempurna.

Metode II Masukkan bahan yang telah dibasahi ke dalam perkolator kecil dan maserasi selama semalam. Perkolasi pelan-pelan dengan campuran *eter P-kloroform P* (3:1). Lanjutkan perkolasi hingga residu 3 - 4 ml perkolat terakhir, bila dilarutkan dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70) dan ditambah dengan *raksa(II) iodida LP* tidak menunjukkan kekeruhan yang lemah. Masukkan perkolat ke dalam corong pisah dengan bantuan *eter P*. Ekstraksi lima kali, tiap kali dengan 15 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70), saring masing-masing ekstrak dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Cuci penyaring dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70) dan masukkan cairan cucian ke dalam labu tentukur. Tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70) sampai tanda. Encerkan 20,0 ml larutan ini dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70), hingga 100,0 ml.

Pipet 10 ml larutan ini ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 15 ml *kloroform P*, kocok kuat-kuat, biarkan lapisan memisah dan buang lapisan kloroform. (Jika terbentuk emulsi, kloroform diganti campuran *kloroform P-isopropanol P* (10:3) pada seluruh proses ekstraksi). Tambahkan 15 ml

dapar fosfat pH 9,5 dan natrium hidroksida 1 N secukupnya hingga diperoleh pH antara 9,0 dan 9,5. Tambahkan 15 ml kloroform P, kocok kuat-kuat dan biarkan lapisan memisah. Saring fase organik ke dalam wadah yang sesuai, melalui corong bersumbat wol kaca, berisi 10 g natrium sulfat anhidrat P (seperti tertera pada Kesesuaian untuk penetapan kadar alkaloid dalam natrium sulfat anhidrat P) yang sebelumnya telah dicuci dengan kloroform P. Ekstraksi lagi dua kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P dan kumpulkan fase organik yang jernih. Cuci natrium sulfat dan ujung corong dengan 5 ml kloroform P. Uapkan kumpulan fase organik pada tekanan rendah pada suhu di bawah 45°, tambahkan 1 ml kloroform P dan campur untuk melarutkan alkaloid dan membasahi dinding bagian dalam.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Ekstrak Beladonna* sampai kalimat “Hitung dari *Kurva baku* jumlah dalam mg atropin dan skopolamin dalam volume yang digunakan”. Jumlahkan atropin dan skopolamin, dalam mg, kalikan dengan 50 hingga diperoleh bobot alkaloid dalam mg, dalam Herba Beladonna yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, hindarkan dari cahaya matahari langsung dalam waktu lama. Simpan serbuk Herba Beladonna dalam wadah tidak tembus cahaya.

BELERANG ENDAP **Sulfur Precipitated**

Sulfur [7704-34-9]
S

BA 32,06

Belerang Endap mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk amorf atau serbuk hablur renik; sangat halus; warna kuning pucat; tidak berbau dan tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam karbon disulfida; sukar larut dalam minyak zaitun; praktis tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Terbakar di udara membentuk belerang dioksida, yang dapat dikenal dari bau yang khas.

Keasamaan-kebasaan Kocok kuat-kuat 2,0 g zat dengan 10 ml air, saring; filtrat bereaksi netral terhadap lakmus P.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5 %.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Bentuk belerang lain Kocok 1,0 g zat dengan 5 ml karbon disulfida P: larut dengan cepat, kecuali sejumlah kecil zat yang tidak larut yang biasanya ada.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembakaran dengan Labu Oksigen* <501> menggunakan labu 1000 ml dan campuran 10 ml air dan 5,0 ml hidrogen peroksida LP sebagai cairan penyerap. Jika pembakaran telah sempurna isi labu dengan air, longgarkan sumbat dan bilas sumbat, pemegang contoh dan dinding labu dengan air dan buka sumbat. Panaskan labu sampai mendidih dan didihkan selama lebih kurang 2 menit. Dinginkan sampai suhu ruang dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV menggunakan indikator Fenolftalein LP. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 1,603 mg S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BENANG BEDAH TERABSORPSI **Absorbable Surgical Suture**

Benang Bedah Terabsorpsi adalah benang lentur, steril, terbuat dari kolagen mamalia sehat atau dari polimer sintetik. Benang yang dibuat dari polimer sintetik dapat berbentuk monofilamen atau multifilamen. Dapat diserap oleh jaringan mamalia hidup, tetapi dapat dibuat untuk memodifikasi resistensinya terhadap absorpsi. Diameter dan daya regang sesuai yang tertera pada etiket. Dapat dimodifikasi sesuai tubuh dan teksturnya. Dapat diimpregnasi atau diperlakukan dengan pelapisan, zat pelembut atau zat antimikroba yang sesuai dan dapat diberi warna dengan warna yang diizinkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Benang kolagen dapat berupa benang biasa atau benang krom. Kedua tipe ini terdiri dari helaian kolagen yang diproses, tetapi benang krom diproses secara kimia atau fisika sedemikian rupa sehingga memberikan resistensi yang besar terhadap absorpsi dalam jaringan mamalia hidup.

Panjang Tidak kurang dari 95,0% dari panjang yang tertera pada etiket. Ukur panjang benang tanpa ditarik.

Diameter Lakukan penetapan menggunakan 10 benang seperti tertera dalam *Diameter Benang Bedah* <801>.

Benang kolagen Diameter rata-rata pengukuran 10 benang, tidak kurang 20 dari 30 pengukuran, berada dalam batas diameter rata-rata yang tertera pada *Tabel 1* untuk masing-masing ukuran. Tidak ada yang lebih kecil dari titik tengah rentang ukuran yang lebih kecil dari nomor sebelumnya atau lebih besar dari titik tengah rentang ukuran yang lebih besar dari nomor berikutnya.

Benang sintetik Diameter rata-rata benang yang diukur dengan toleransi seperti tertera pada *Tabel 2* untuk masing-masing ukuran. Tidak ada yang lebih kecil

dari titik tengah rentang ukuran yang lebih kecil dari nomor sebelumnya atau lebih besar dari titik tengah rentang ukuran yang lebih besar dari nomor berikutnya.

Daya regang Lakukan penetapan menggunakan tidak kurang dari 10 benang, seperti tertera pada uji *Daya Regang Benang Bedah* <781>.

Benang Kolagen Daya regang, ditetapkan sebagai daya minimum untuk tiap benang dan hitung daya regang rata-rata dari tiap satu lot, seperti tertera pada *Tabel 1*. Jika tidak lebih dari satu benang tidak memenuhi batas syarat masing-masing benang, ulangi pengujian menggunakan tidak kurang dari 20 benang lainnya; persyaratan uji dipenuhi jika tidak satupun dari benang lainnya berada di bawah batas masing-masing benang dan jika daya rata-rata semua benang yang diuji tidak lebih kecil dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Benang sintetik Daya regang minimum untuk tiap ukuran benang sintetik, dihitung sebagai daya regang rata-rata dari setiap lot, seperti tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 1 Benang Kolagen

Ukuran FI	Nomor Ukuran	Batas diameter Rata-rata (mm)		Daya regang tarikan simpul (Kgf)	
		Minimal	Maksimal	Batas Rata-rata Minimal	Batas masing-masing benang Minimal
9-0	0,4	0,040	0,049	-	-
8-0	0,5	0,050	0,069	0,045	0,025
7-0	0,7	0,070	0,099	0,07	0,055
6-0	1	0,10	0,149	0,18	0,10
5-0	1,5	0,15	0,199	0,38	0,20
4-0	2	0,20	0,249	0,77	0,40
3-0	3	0,30	0,339	1,25	0,68
2-0	3,5	0,35	0,399	2,00	1,04
0	4	0,40	0,499	2,77	1,45
1	5	0,50	0,599	3,80	1,95
2	6	0,60	0,699	4,51	2,40
3	7	0,70	0,799	5,90	2,99
4	8	0,80	0,899	7,00	3,49

Daya kait jarum benang bedah <780> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Zat warna yang dapat terekstraksi (bila benang berwarna) Buat *larutan padanan* yang sesuai zat warna yang dapat terekstraksi dari benang dengan mencampurkan larutan kolorimetri seperti tertera pada *Tabel 3* dan jika perlu, tambahkan air untuk memperoleh 10,0 bagian.

Timbang sejumlah benang setara dengan tidak kurang dari 250 mg, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang berisi 1,0 ml air untuk tiap 10 mg contoh. Tutup labu dan biarkan pada suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ selama 24 jam. Dinginkan, enaptuangkan air dari benang dan bandingkan dengan *Larutan padanan*: warna larutan yang diperoleh tidak lebih intensif dari *Larutan padanan*.

Senyawa kromium yang larut Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 5,0 ml

larutan yang digunakan pada *Zat warna yang dapat terekstraksi*, ke dalam tabung kecil. Masukkan ke dalam tabung serupa yang lain 5,0 ml larutan baku kalium bikromat dengan kadar 2,83 µg per ml. Pada kedua tabung tambahkan 2 ml larutan *difenilkarbasida P* dalam *etanol P* (1 dalam 100) dan 2 ml *asam sulfat 2 N*: warna yang terjadi tidak lebih intensif dari larutan baku.

Tabel 2 Benang sintetik

Ukuran FI	Nomor Ukuran	Batas Diameter Rata-rata (mm)		Daya Tarikan (Kgf) Batas Minimal	regang simpul (kecuali dinyatakan lain)* rata-rata
		Minimal	Maksimal		
12-0	0,01	0,001	0,009	-	-
11-0	0,1	0,010	0,019	-	-
10-0	0,2	0,020	0,029	0,025*	-
9-0	0,3	0,030	0,039	0,050*	-
8-0	0,4	0,040	0,049	0,07	-
7-0	0,5	0,050	0,069	0,14	-
6-0	0,7	0,070	0,099	0,25	-
5-0	1	0,10	0,149	0,68	-
4-0	1,5	0,15	0,199	0,95	-
3-0	2	0,20	0,249	1,77	-
2-0	3	0,30	0,339	2,68	-
0	3,5	0,35	0,399	3,90	-
1	4	0,40	0,499	5,08	-
2	5	0,50	0,599	6,35	-
3 dan 4	6	0,60	0,699	7,29	-
5	7	0,70	0,799	-	-

* Daya regang yang dinyatakan pada ukuran FI diukur pada regangan maksimum

Tabel 3 Larutan Padanan

Warna benang (warna yang dapat terekstraksi)	Tiap bagian per 10 bagian volume jumlah		
	Kobalt(II) klorida	Besi(III) klorida	Tembaga (II) sulfat
	LK	LK	LK
Kuning cokelat	0,2	1,2	-
Merah muda-merah	1,0	-	-
Hijau biru	-	-	2,0
Ungu	1,6	-	8,4

Wadah dan penyimpanan Dalam keadaan kering atau dalam cairan, disimpan menggunakan wadah yang dapat mempertahankan sterilitas sampai kemasan dibuka. Sejumlah wadah dapat ditempatkan dalam satu kotak. [Catatan jika benang dikemas menggunakan cairan, lakukan pengukuran dari keempat cara pengujian pertama seperti tersebut di atas dalam 2 menit setelah dikeluarkan dari cairan.]

BENANG BEDAH TIDAK TERABSORPSI Non Absorbable Surgical Suture

Benang Bedah Tidak Terabsorpsi adalah benang lentur dari bahan dengan resistensi yang sesuai terhadap jaringan hidup binatang menyusui. Bentuk benang dapat monofilamen atau multifilamen. Jika benang multifilamen tiap filamen digabung dengan cara

memintal, memilin, menganyam atau merupakan gabungan semuanya dan dapat steril atau tidak steril. Diameter dan daya regang sesuai dengan ukuran yang tertera pada etiket, dalam batas-batas tertentu. Dapat dimodifikasi tergantung dari bentuk dan tekstur atau untuk mengurangi kapilaritas dan dapat dikelantang dengan diberi pemutih yang sesuai, diimpregnasi atau dilapis, diberi pelembut atau antimikroba. Bila diberi warna harus menggunakan zat warna yang diperbolehkan.

Benang bedah tidak terabsorpsi dikelompokkan sebagai berikut: *Kelompok I*, benang sutra atau sintetik monofilamen dipilin atau dianyam, lapisan tidak mempengaruhi ketebalan (misal: sutra dianyam, polyester atau nilon; monofilamen nilon atau polipropilen). *Kelompok II*, benang dari katun atau linen atau benang sintetik, lapisan mempengaruhi ketebalan, tetapi tidak menambah kekuatan (misal: benang sutera asli). *Kelompok III*, benang terdiri dari kawat logam monofilamen atau multifilamen

Ukuran FI	Nomor ukuran	Batas diameter rata-rata (mm)		Batas daya regang rata-rata tarikan simpul dalam Kgf (kecuali dinyatakan lain)*		
		Minimal	Maksimal	Kelompok I Minimal	Kelompok II Minimal	Kelompok III Minimal
12-0	0,01	0,001	0,009	0,001+	-	0,002+
11-0	0,1	0,010	0,019	0,006+	0,005+	0,02+
10-0	0,2	0,020	0,029	0,019+	0,014+	0,06+
9-0	0,3	0,030	0,039	0,043+	0,029+	0,07+
8-0	0,4	0,040	0,049	0,06	0,04	0,11
7-0	0,5	0,050	0,069	0,11	0,06	0,16
6-0	0,7	0,070	0,099	0,20	0,11	0,27
5-0	1	0,10	0,149	0,40	0,23	0,54
4-0	1,5	0,15	0,199	0,60	0,46	0,82
3-0	2	0,20	0,249	0,96	0,66	1,36
2-0	3	0,30	0,339	1,44	1,02	1,80
0	3,5	0,35	0,399	2,16	1,45	3,40+
1	4	0,40	0,499	2,72	1,81	4,76+
2	5	0,50	0,599	2,52	2,54	5,90+
3 dan 4	6	0,60	0,699	4,88	3,68	9,11+
5	7	0,70	0,799	6,16	-	11,4+
6	8	0,80	0,899	7,28	-	13,6+
7	9	0,90	0,999	9,04	-	15,9+
8	10	1,00	1,099	-	-	18,2+
9	11	1,10	1,199	-	-	20,5+
10	12	1,20	1,299	-	-	22,8 +

* Batas daya regang pada tarikan simpul digunakan untuk Benang bedah tidak terabsorpsi yang telah disterilkan. Untuk benang bedah Kelompok I dan II yang tidak steril batasannya 25% lebih tinggi.

+ Daya regang untuk ukuran lebih kecil dari ukuran FI 8 - 0 (nomor ukuran 0,4) diukur dengan menarik lurus. Daya regang untuk ukuran lebih besar dari ukuran FI 2 - 0 (nomor ukuran 0,3) dari monofilamen Benang Bedah Tidak Terabsorpsi Kelompok III diukur dengan menarik lurus.

Daya regang kawat perak memenuhi syarat Benang bedah Kelompok I, diuji dengan cara yang sama dengan Benang bedah Kelompok II.

Panjang Tidak kurang dari 95,0% dari panjang yang tertera pada etiket. Ukur panjang benang pada permukaan rata tanpa ditarik.

Diameter Lakukan penetapan menggunakan 10 benang seperti tertera pada *Diameter Benang Bedah* <801>. Diameter rata-rata benang yang diukur berada dalam toleransi tertentu, tercantum dalam tabel untuk ukuran yang tertera pada etiket. Dalam hal benang dianyam atau dipilin, diameter yang diamati, tidak ada yang lebih kecil dari titik tengah rentang ukuran yang lebih kecil dari nomor sebelumnya atau lebih besar dari titik rentang ukuran yang lebih besar dari nomor berikutnya.

Daya regang Lakukan penetapan menggunakan tidak kurang dari 10 benang seperti tertera pada *Daya Regang Benang bedah* <781>. Daya regang rata-rata tidak kurang dari batas pada tabel berikut untuk kelompok dan ukuran yang tertera pada etiket

Daya Kait Jarum Benang Bedah <780> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Zat warna yang dapat terekstraksi (bila benang berwarna) Lakukan seperti tertera pada *Zat warna* yang dapat terekstraksi pada Benang bedah terabsorpsi, tetapi biarkan pada suhu $37 \pm 0,5^\circ$ selama 24 jam, tutup labu dengan corong pendek, panaskan isi labu pada titik didih selama 15 menit, dinginkan dan jika perlu volume yang hilang karena penguapan diganti dengan penambahan air.

Wadah dan penyimpanan Benang tidak steril disimpan dalam wadah tertutup rapat. Benang steril disimpan dalam keadaan kering atau dalam cairan menggunakan wadah yang dapat mempertahankan sterilitas sampai kemasan dibuka. Sejumlah wadah dapat ditempatkan dalam satu kotak.

[Catatan Jika benang dikemas menggunakan cairan, lakukan pengukuran dari keempat cara pengujian pertama seperti di atas dalam 2 menit setelah dikeluarkan dari cairan.]

BENTONIT

Bentonite

Bentonit [1302-78-9]

Bentonit adalah koloidal alam dari aluminium silikat terhidrasi.

Pemerian Serbuk sangat halus bebas dari butiran kasar; warna kekuningan pucat sampai krem atau keabu-abuan; tidak berbau; rasa agak seperti tanah; higroskopis.

Kelarutan Tidak larut dalam air, tetapi mengembang sampai hampir dua belas kali volume jika ditambah air; tidak larut dan tidak mengembang dalam pelarut organik.

Identifikasi Tambahkan sedikit demi sedikit 2 g serbuk ke dalam 100 ml air sambil dikocok kuat. Biarkan selama 12 jam agar terhidrasi sempurna. Masukkan 2 ml campuran yang diperoleh di atas kaca objek yang sesuai, biarkan mengering pada suhu ruang sampai terbentuk selaput. Letakkan kaca objek di atas etilen glikol dengan permukaan bebas di dalam desikator vakum. Vakumkan desikator dan tutup kran sehingga desikator jenuh etilen glikol. Biarkan selama 12 jam, catat pola difraksi sinar-X seperti tertera pada *Difraksi Sinar-X* <811> dan hitung harga d : puncak terbesar sesuai dengan harga d antara 15,0 - 17,2 satuan Angstrom. Siapkan secara acak serbuk bentonit, catat pola difraksi sinar-X dan tetapkan harga d pada rentang antara 1,48 - 1,54 satuan Angstrom: puncak terletak antara 1,492 - 1,504 satuan Angstrom.

Batas mikroba <51> Tidak mengandung *Escherichia coli*.

pH <1071> Antara 9,5 dan 10,5; lakukan penetapan dengan mendispersikan 4,0 g zat dalam 200 ml air sambil dikocok kuat untuk memudahkan pembasahan.

Susut pengeringan <1121> Antara 5,0% dan 8,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Arsen <321> Tidak lebih dari 5 bpj.

Larutan uji Masukkan 8,0 g zat ke dalam gelas piala 250 ml yang mengandung 100 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 25), campur dengan kaca arloji dan dididihkan dengan hati-hati selama 15 menit, dengan sekali diaduk, untuk mencegah terbentuknya busa yang berlebihan. Saring beningan panas melalui kertas saring aliran cepat ke dalam labu tentukur 200-ml, cuci empat kali, tiap kali dengan 25 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 25) panas, kumpulkan cucian ke dalam labu tentukur. Dinginkan kumpulan filtrat hingga suhu ruang, tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 25) sampai tanda.

Prosedur Gunakan 25 ml alikuot. Serapan yang disebabkan oleh setiap warna merah dari *Larutan uji* tidak lebih dari serapan yang dihasilkan oleh 5,0 ml Larutan baku ($5 \mu\text{g As}$) yang diperlakukan dengan pereaksi dan cara yang sama.

Timbal <401> Tidak lebih dari 40 bpj.

[Catatan Jika perlu Larutan baku dan Larutan uji dapat dimodifikasi untuk memperoleh larutan dengan kadar yang sesuai dengan linearitas dan rentang kerja alat.]

Larutan baku Pada saat digunakan, encerkan 3,0 ml Larutan persediaan timbal(II) nitrat seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> dengan air hingga 100 ml. Tiap ml Larutan baku mengandung setara dengan $3 \mu\text{g timbal}$.

Larutan uji Masukkan 3,75 g zat ke dalam gelas piala 250 ml yang mengandung 100 ml larutan *asam klorida P*

(1 dalam 25), aduk, tutup dengan kaca arloji dan dididihkan selama 15 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, saring melalui kertas saring aliran cepat ke dalam gelas piala 400 ml. Cuci penyaring empat kali, tiap kali dengan 25 ml air panas, kumpulkan ekstrak dengan pendidihan perlahan-lahan hingga mendekati 20 ml. Jika timbul endapan, tambahkan 2 - 3 tetes *asam nitrat P*, panaskan hingga mendidih dan dinginkan hingga suhu ruang. Saring ekstrak pekat melalui kertas saring aliran cepat ke dalam labu tentukur 50-ml. Masukkan sisa isi dari gelas piala ke dalam labu tentukur melalui kertas saring dengan bantuan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 284 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu timbal tabung katode deuterium dengan koreksi latar belakang dan pembakar bercelah tunggal menggunakan nyala pengoksidasi udara dan asetilen. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Pembentukan gel Campur 6 g zat dengan 300 mg *magnesium oksida P*. Masukkan campuran ini sedikit demi sedikit ke dalam 200 ml air di dalam blender dengan kapasitas 500 ml. Campur selama 5 menit pada kecepatan tinggi, pindahkan 100 ml campuran ke dalam gelas ukur 100 ml dan biarkan tanpa diganggu selama 24 jam: tidak lebih dari 2 ml beningan timbul pada permukaan.

Daya mengembang Ke dalam 100 ml air di dalam gelas ukur bersumbat dengan kapasitas 100 ml, tambahkan 2 g zat sedikit demi sedikit ke permukaan air dan biarkan tiap bagian mengendap sebelum penambahan berikutnya. Massa pada dasar perlahan-lahan mengembang hingga pada akhir periode 2 jam, volume tidak kurang dari 24 ml.

Derajat halus serbuk Taburkan 2 g zat di atas 20 ml air di dalam lumpang. Biarkan mengembang, dispersikan dengan alu dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Tuang suspensi melalui pengayak baku *nomor 200* dan cuci pengayak dengan air. Tidak ada butiran kasar yang jatuh pada saat jari-jari digosokkan pada kawat pengayak.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZALKONIUM KLORIDA

Benzalkonium Chloride

Alkilbenzildimetilamonium klorida [8001-54-5]

Benzalkonium Klorida adalah campuran alkilbenzildimetilamonium klorida dengan rumus umum:



R adalah campuran alkil, termasuk semua atau beberapa gugus dimulai dengan $n-C_8H_{17}$ sampai ke homolog lebih

tinggi, dengan bagian utama $n-C_{12}H_{25}$, $n-C_{14}H_{29}$ dan $n-C_{16}H_{33}$. Pada zat anhidrat, kadar homolog $n-C_{12}H_{25}$ tidak kurang dari 40,0% dan kadar dari homolog $n-C_{14}H_{29}$ tidak kurang dari 20,0%, dari kandungan total alkilbenzildimetilamonium klorida. Jumlah komponen homolog $n-C_{12}H_{25}$, $n-C_{14}H_{29}$ tidak kurang dari 70,0%, dari kandungan total alkilbenzildimetilamonium klorida. Kandungan total alkilbenzildimetilamonium klorida sisa pemijaran, tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih 103,0%, $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, bobot molekul rata-rata 360.

Pemerian Gel kental atau potongan seperti gelatin; putih atau kekuningan. Biasanya berbau aromatik lemah. Larutan dalam air berasa pahit, jika dikocok sangat berbusa dan biasanya sedikit alkali.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol; bentuk anhidrat mudah larut dalam benzen dan agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Benzalkonium klorida BPFI*; setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Pada larutan zat (1 dalam 100) tambahkan *asam nitrat 2 N* atau *raksa(II) klorida LP*: terbentuk endapan putih yang larut dalam *etanol P*.

B. Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 1 ml *asam sulfat P*, tambahkan 100 mg *natrium nitrat P*, panaskan di atas tangas air hingga 10 ml, tambahkan 500 mg *serbuk zink P* dan hangatkan di atas tangas uap selama 5 menit. Pada 2 ml beningan tambahkan 1 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 20), dinginkan dalam air es, kemudian tambahkan 3 ml larutan *2-naftol P* dalam 10 ml *amonium hidroksida 6 N*: terjadi warna merah jingga.

C. Larutan dalam campuran air dan *etanol P* volume sama, menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 15,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%.

Zat tidak larut dalam air Larutan zat (1 dalam 10) tidak menunjukkan kekeruhan dan zat tak larut.

Amina asing Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 1 N*: tidak terbentuk endapan. Panaskan hingga mendidih: tidak terbentuk uap amina.

Perbandingan komponen alkil

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat 0,1 M* dengan *asam asetat glasial P*, atur pH hingga 5,0. Campur 55 bagian larutan ini dengan 45 bagian *asetanol nitril P*, saring dan awaudarakan. Kadar asetoneitril

bervariasi antara 40 - 60 bagian hingga memenuhi *Kesesuaian sistem*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Benzalkonium Klorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan dalam labu tertukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tertukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; jumlah lempeng teoritis puncak C_{12} tidak kurang dari 1000, resolusi antara puncak C_{12} dan C_{14} tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak C_{12} .

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Puncak-puncak homolog dapat diketahui dengan membandingkan waktu retensi. Hitung persentase amonium kuarterner homolog dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A}{B} \right)$$

A adalah hasil perkalian luas homolog C_{10} , C_{12} , C_{14} dan C_{16} berturut-turut adalah 312, 340, 368 dan 396.

Penetapan kadar alkibenzildimetilamonium klorida total Timbang saksama setara dengan lebih kurang 500 mg benzalkonium klorida anhidrat dan masukkan dengan bantuan 35 ml air ke dalam corong pisah 250 ml bersumbat kaca yang berisi 25 ml *kloroform P*. Tambahkan 10,0 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 20) yang dibuat segar, kocok dan biarkan memisah, buang lapisan *kloroform*. Cuci lapisan air tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P* dan buang lapisan *kloroform*. Masukkan lapisan air ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat kaca dan bilas corong pisah tiga kali, tiap kali dengan 5 ml air. Tambahkan 40 ml *asam klorida P* dingin ke dalam labu, campur dan titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* hingga larutan berwarna cokelat muda. Tambahkan 5 ml *kloroform P* ke dalam labu dan kocok kuat. Lanjutkan titrasi tetes demi tetes, kocok tiap kali penambahan hingga lapisan *kloroform* menjadi tidak berwarna dan lapisan air menjadi kuning terang. Lakukan penetapan blangko, menggunakan 20 ml air. Perbedaan antara dua titrasi menyatakan jumlah kalium iodat yang setara bobot benzalkonium klorida yang digunakan.

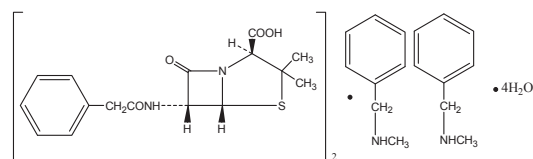
Tiap ml kalium iodat 0,05 M
setara dengan 36,0 mg benzalkonium klorida

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZATIN BENZILPENISILIN

Benzatin Penisilin G

Benzilpenicillin Benzathine



Asam (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okso-6-(2-fenilasetamido)-4-tia-1-azabisisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat senyawa dengan N,N'-dibenziletildiamina (2:1), tetrahidrat [41372-02-5]

$C_{48}H_{56}N_6O_8S_2 \cdot 4H_2O$

Anhidrat [1538-09-6]

BM 981,19

BM 909,13

Benzatin Benzilpenisilin mempunyai potensi tidak kurang dari 1090 unit Benzilpenisilin dan tidak lebih dari 1272 unit Benzilpenisilin per mg.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak barbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kalium Benzilpenisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Benzatin Benzilpenisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,05% dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Benzatin Benzilpenisilin BPFI*; daya serap pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm antara 85,0% dan 110,0% dari *Benzatin Benzilpenisilin BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg zat dalam 50 ml *etanol mutlak P* dan tambahkan 50 ml air.

Air <1031> *Metode I* Antara 5,0% dan 8,0%.

Kandungan benzilpenisilin Antara 61,3% dan 71,6%, $C_{16}H_{18}N_2O_4S$; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Penisilin G <661>*. Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Kalium Benzilpenisilin BPFI*, masukkan ke dalam labu tertukur 50-ml, yang berisi 10 ml *asetonitril P*, kemudian tambahkan 5 ml *metanol P* untuk melarutkan. Segera encerkan dengan dapar *fosfat 0,05 M pH 6* sampai tanda (*Larutan baku*). *Larutan uji* dibuat dengan cara yang sama menggunakan 53 mg zat yang ditimbang saksama.

Kandungan benzatin Antara 24,0% dan 27,0%, dihitung terhadap zat anhidat; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, tambahkan 30 ml larutan jenuh *natrium klorida P* dan 10 ml *natrium hidroksida 5 N*, ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 50 ml eter *P*. Cuci kumpulan ekstrak eter tiga kali, tiap kali dengan 10 ml air. Ekstraksi kumpulan air cucian dengan 25 ml eter *P* dan tambahkan ke dalam ekstrak eter yang telah dicuci dengan air. Uapkan hingga volume lebih kurang 5 ml, tambahkan 2 ml *etanol mutlak P* dan uapkan hingga kering. Larutan residu dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 ml *p-naftolbenzein LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 12,02 mg benzatin ($C_{16}H_{20}N_2$)

Penetapan kadar

Larutan baku Buat Larutan baku seperti tertera pada *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri <521>* menggunakan *Kalium Benzilpenisilin BPFI*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *natrium hidroksida 1 N* hingga kadar lebih kurang 2000 unit Benzilpenisilin per ml. Pipet 2 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca.

Larutan blangko Timbang saksama sejumlah Benzatin Benzilpenisilin BPFI. Suspensikan dalam *Dapar nomor 1* hingga kadar lebih kurang 2000 unit Benzilpenisilin per ml. Pipet 2 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri <521>*, hilangkan penambahan *natrium hidroksida 1,0 N* pada *Larutan Uji* pada waktu melakukan inaktivasi dan titrasi dan gunakan larutan blangko sebagai ganti *Larutan Uji* pada penetapan blangko. Hitung potensi dalam unit Benzilpenisilin per mg dengan rumus:

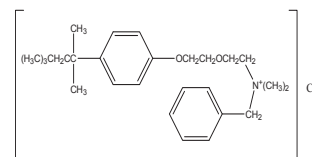
$$\left(\frac{F}{2D} \right) (B - I)$$

D adalah kadar *Larutan uji* dalam mg per ml, dihitung terhadap bobot Benzatin Benzilpenisilin yang digunakan dan memperhitungkan pengencerannya.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZETONIUM KLO RIDA

Benzethonium Chloride



Benzildimetil[2-[2-[p-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoksi]etoksi]etil]amonium klorida [121-54-0]
 $C_{27}H_{42}ClNO_2$ BM 448,09

Benzetonium Klorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{27}H_{42}ClNO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur; putih; bau lemah; larutan (1 dalam 100) bereaksi agak basa terhadap *lakmus P*.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembandingan *Benzetonium Klorida BPFI*.

Identifikasi

A. Pada 1 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 2 ml *etanol P*; 0,5 ml *asam nitrat 2 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam nitrat 2 N*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Benzetonium Klorida BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 158° dan 163°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa amonium Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 1 N*, panaskan sampai mendidih: tidak tercium bau amoniak.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 75 ml air dalam labu bersumbat kaca 250 ml, tambahkan 0,4 ml larutan *biru bromofenol P* (1 dalam 2000), 10 ml *kloroform P* dan 1,0 ml *natrium hidroksida 1 N*. Titrasi dengan *natrium tetrafenilboron 0,02 M LV* hingga warna biru hilang dari lapisan kloroform. Mendekati titik akhir lanjutkan titrasi tetes demi tetes, kocok kuat tiap kali penambahan titran.

Tiap ml *natrium tetrafenilboron 0,02 M*
setara dengan 8,962 mg $C_{27}H_{42}ClNO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BENZIL ALKOHOL

Benzyl Alcohol

Benzil alkohol [100-51-6]

C₇H₈O

BM 108,14

Benzil Alkohol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₇H₈O.

Pemerian Cairan tidak berwarna; bau aromatik lemah; rasa membakar tajam. Mendidih pada suhu 206° tanpa penguraian. Netral terhadap lakmus.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol 50%; bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan kloroform.

Identifikasi Tambahkan 2 atau 3 tetes zat ke dalam 5 ml larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 20) dan asamkan dengan *asam sulfat 2 N*; tercium bau benzaldehida.

Bobot jenis <981> Antara 1,042 dan 1,047.

Indeks bias <1001> Antara 1,539 dan 1,541; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 25 ml dalam krus yang sesuai dan pijarkan hingga bobot tetap.

Keasaman Netralkan 50 ml *etanol P* yang mengandung 1 ml *Fenolftalein LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Larutkan 10 ml zat dalam 10 ml *etanol P* yang telah dinetralkan dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N*; tidak lebih dari 1,0 ml.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1 mg zat; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 2,0 g zat sampai kering di atas tangas air dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam. Dinginkan dalam desikator dan timbang.

Senyawa terhalogenisasi dan halida Tidak lebih dari 0,03% sebagai Cl. [Catatan Semua alat kaca yang digunakan pada prosedur ini harus bebas klorida dengan merendam semalam dalam campuran air dan asam nitrat (1:1), bilas dengan air dan simpan dalam keadaan penuh air.]

Larutan baku Timbang saksama *natrium klorida P*, larutkan dalam dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap hingga kadar 0,0132 mg per ml.

Larutan uji Larutkan 6,7 g zat dalam 50 ml *etanol P*, encerkan dengan air hingga 100,0 ml. Pada 10,0 ml larutan ini tambahkan 7,5 ml *natrium hidroksida 2 N* dan 0,125 g *nikel aluminium katalis P* dan panaskan

campuran dalam labu Erlenmeyer di atas tangas air selama 10 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, saring, kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 25-ml. Cuci tiga kali, tiap kali dengan 2 ml *etanol P*, encerkan kumpulan filtrat dan cucian dengan air sampai tanda.

Larutan blangko Buat seperti tertera pada *Larutan uji*, tanpa penambahan benzil alkohol.

Larutan besi(III) amonium sulfat Kocok 30,0 g *besi(III) amonium sulfat P* dengan 40 ml *asam nitrat P*, encerkan dengan air hingga 100 ml. Sentrifus atau saring jika perlu hingga diperoleh larutan jernih.

Prosedur Pipet secara terpisah ke dalam 4 labu tentukur 25-ml masing-masing 10,0 ml *Larutan uji*; 10,0 ml *Larutan baku*; 10,0 ml *Larutan blangko* dan 10,0 ml air. Pada tiap labu tambahkan 5,0 ml *Larutan besi(III) amonium sulfat*, campur dan tambahkan tetes demi tetes sambil digoyang 2 ml *asam nitrat P* dan 5,0 ml larutan *raksa(II) tiosianat P* dalam *etanol mutlak P* (0,3 dalam 100). Kocok, encerkan isi tiap wadah dengan air sampai tanda dan biarkan larutan dalam tangas es pada suhu 20° selama 15 menit. Ukur serapan larutan yang dibuat dari *Larutan uji* terhadap larutan yang dibuat dari *Larutan blangko* dan ukur serapan larutan yang dibuat dari larutan baku terhadap larutan yang dibuat dari air masing-masing pada panjang gelombang 460 nm. Serapan *Larutan uji* tidak boleh lebih besar dari *Larutan baku*.

Benzaldehida Tidak lebih dari 0,20%. Lakukan penetapan sebagai berikut:

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (62:38) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan dalam *asetonitril P* yang mengandung lebih kurang 0,2 mg metilparaben per ml.

Larutan baku induk Buat larutan dalam *asetonitril P* mengandung 0,200 mg benzaldehida per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku induk* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 2 ml zat uji dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100 ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak benzil alkohol dan metilparaben tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif dari perbandingan respons puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif benzil alkohol, metilparaben dan benzaldehida berturut-turut lebih kurang 0,6; 0,7 dan 1,0. Hitung persentase benzaldehida dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons benzaldehida terhadap metilparaben yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 900 mg zat, tambahkan 15,0 ml campuran *piridin P-anhidrida asetat P* (7:1) dan refluks di atas tangas air selama 30 menit. Dinginkan, tambahkan 25 ml air, 5 tetes larutan *Fenolftalein P* dalam *piridin P* (1 dalam 100) dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase C_7H_8O dengan rumus:

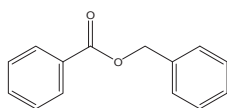
$$10,81 N \left(\frac{V_B - V_U}{W} \right)$$

V_U dan V_B berturut-turut adalah jumlah ml *natrium hidroksida 1 N LV* yang digunakan untuk titrasi zat dan blangko; W adalah bobot dalam g zat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

BENZIL BENZOAT

Benzyl Benzoate



Benzil benzoat [120-51-4]
 $C_{14}H_{12}O_2$

BM 212,24

Benzil Benzoat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{14}H_{12}O_2$.

Pemerian Cairan seperti minyak, jernih; tidak berwarna; bau sedikit aromatis; menimbulkan rasa tajam membakar lidah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam gliserol; bercampur dengan etanol, dengan kloroform dan dengan eter.

Baku pembanding *Benzil Benzoat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, ampul yang telah dibuka disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Benzil Benzoat BPFI*.

Bobot jenis <981> Antara 1,116 dan 1,120.

Suhu beku <1101> Tidak lebih rendah dari 18,0°. Pembekuan dapat dipicu dengan penambahan sedikit fragmen benzil benzoat yang telah dibekukan, bila suhu telah mencapai suhu beku yang diperkirakan.

Indeks bias <1001> Antara 1,568 dan 1,570; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Aldehida Tidak lebih dari 0,05% dihitung sebagai benzaldehida; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan 10,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml yang berisi 50 ml *etanol P* dan 5 ml larutan *hidrosilamin hidroklorida P* (3,5 dalam 100) campur, diamkan selama 10 menit. Tambahkan 1 ml *biru bromfenol LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga titik akhir hijau muda. Lakukan penetapan blangko: volume *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml.

Keasaman Tambahkan 2 tetes *Fenolftalein LP* pada 25 ml *etanol P* dan tambahkan *natrium hidroksida 0,020 N* hingga terjadi warna merah muda. Kemudian tambahkan 5,0 g zat, campur. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 1,5 ml untuk terjadi warna merah muda kembali.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang dilengkapi dengan pendingin refluks, tambahkan 50,0 ml *kalium hidroksidaetanol 0,5 N LV* dan refluks selama 1 jam. Dinginkan, tambahkan *Fenolftalein LP*, titrasi dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap ml kalium hidroksidaetanol 0,5 N setara dengan 106,1 mg $C_{14}H_{12}O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, terisi penuh dan hindarkan dari panas berlebihan.

GEL BENZOIL PEROKSIDA

Benzoyl Peroxide Gel

Gel Benzoyl Peroksida adalah Benzoyl Peroksida dalam dasar gel yang sesuai. Mengandung benzoyl peroksida,

$C_{14}H_{10}O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian gel; putih; lunak; bau khas.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 2,8 dan 6,6.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P* (1000:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran air-asam asetat glasial *P* (1000:1), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Buat larutan asam benzoat *P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml.

Larutan baku 2 Buat larutan etil benzoat *P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan baku 3 Buat larutan benzaldehid *P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan baku 4 Buat larutan benzoil peroksida hidrat *P* dalam *asetonitril P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 40 µg benzoil peroksida anhidrat per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 100 mg benzoil peroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *asetonitril P*, kocok kuat hingga terdispersi, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *asetonitril P* yang mengandung lebih kurang 100 µg asam benzoat *P* dan 60 µg metilparaben *P* per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	18	82	Kesetimbangan
0-20	18→60	82→40	Gradien Linier
20-30	60	40	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam benzoat dan metilparaben tidak kurang dari 2,0 dan faktor ikutan puncak asam benzoat dan metilparaben tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) semua *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Setiap respons puncak dari *Larutan uji* yang sesuai dengan asam benzoat, etil benzoat dan benzaldehid tidak lebih besar dari respons puncak utama yang diperoleh dari *Larutan baku 1* (25%), *Larutan baku 2* (1%), dan *Larutan baku 3* (1%). Respons puncak lain selain puncak utama benzoil peroksida, asam benzoat, etil benzoat, benzaldehid, metilparaben, propilparaben dan puncak pelarut yang diperoleh dari *Larutan uji*, tidak lebih besar dari *Larutan baku 4* (2%); jumlah respons puncak dari semua cemaran selain asam benzoat, etil benzoat dan benzaldehid tidak lebih besar dari *Larutan baku 4* (2%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan air (lebih kurang 5 dalam 10), hingga waktu retensi etil benzoat dan benzoil peroksida berturut-turut lebih kurang 7 dan 14 menit.

Larutan baku internal Larutkan etil benzoat dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 3,6 mg per ml.

Larutan baku Masukkan sejumlah benzoil peroksida hidrat yang baru ditetapkan kadarnya seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Benzoil Peroksida Hidrat* ke dalam Erlenmeyer bersumbat kaca yang telah ditimbang saksama dan timbang kembali untuk mendapatkan bobot benzoil peroksida hidrat. Larutkan secara kuantitatif dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg benzoil peroksida per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan ini mengandung benzoil peroksida lebih kurang 0,32 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 40 mg benzoil peroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 40 ml *asetonitril P*, kocok hingga zat terdispersi sempurna. Sonikasi campuran selama 5 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. Pipet 10 ml filtrat dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi dengan tiga kali penyuntikan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan respons puncak terendah dan tertinggi (*R_s*) tidak lebih dari 2,0%; resolusi, *R*, antara puncak etil benzoat dan benzoil peroksida tidak kurang dari 2,0; dan faktor ikutan puncak etil benzoat dan benzoil peroksida tidak lebih dari 2,0.

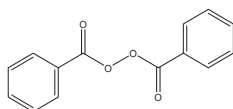
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg benzoil peroksida, C₁₄H₁₀O₄, dalam gel yang digunakan dengan rumus:

$$125C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar benzoil peroksida dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak benzoil peroksida terhadap etil benzoat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZOIL PEROKSIDA HIDRAT Hydrous Benzoyl Peroxide



Benzoil peroksida [94-36-0]
C₁₄H₁₀O₄

BM 242,23

Benzoil Peroksida Hidrat mengandung tidak kurang dari 65,0% dan tidak lebih dari 82,0%, C₁₄H₁₀O₄. Mengandung lebih kurang 26% air untuk mengurangi sifat mudah menyala dan kepekaan terhadap goncangan. [Perhatian Benzoil peroksida hidrat dapat meledak pada suhu lebih dari 60° atau menyala dengan adanya reduktor. Simpan dalam wadah asli, lakukan pengurangan muatan statik.]

Pemerian Serbuk granul; putih; berbau khas.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi

A. Lakukan *kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran toluen *P*-diklorometan *P*-asam asetat glasial *P* (50:2:1).

Penjerap Silika gel *P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Benzoil Peroksida Hidrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Larutan dibuat segar pada saat akan digunakan.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana

kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering pada suhu ruang. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada uji *Senyawa sejenis* dalam *Gel Benzoil Peroksida*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Benzoil Peroksida Hidrat BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml. Buat segar.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Hitung persentase respons tiap puncak dalam kromatogram *Larutan uji*, seperti yang diperoleh pada cara *B* dalam *Identifikasi*: jumlah respons semua puncak selain puncak utama tidak lebih dari 2,0% dan respons masing-masing puncak selain puncak utama tidak lebih dari 1,5%.

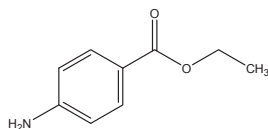
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang telah dicampur homogen, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, yang telah ditimbang saksama dan timbang kembali untuk mendapatkan bobot zat uji. Tambahkan 30 ml *asam asetat glasial P*, yang dialiri dengan karbon dioksida selama tidak kurang dari 2 menit sebelum digunakan, goyang labu perlahan-lahan hingga larut. Tambahkan 5 ml larutan kalium iodida *P* (1 dalam 2) dan campur. Diamkan selama 1 menit. Titrasi iodium bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*. Mendekati titik akhir tambahkan 1 tetes *pasta kanji-iodida LP* dan lanjutkan titrasi hingga warna biru hilang. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium tiosulfat 0,1 N*
setara dengan 12,11 mg C₁₄H₁₀O₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah asli, pada suhu ruang. [Catatan Jangan simpan benzoil peroksida hidrat dalam wadah logam atau kaca dengan penutup yang dapat bergeser. Jangan mengembalikan zat yang tidak terpakai ke wadah asli, tetapi musnahkan dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) hingga dengan penambahan hablur kalium iodida *P* tidak melepaskan iodium.]

BENZOKAIN

Benzocaine



Etil *p*-aminobenzoat[94-09-7]

$C_9H_{11}NO_2$

BM 165,19

Benzokain mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_{11}NO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam.

Pemerian Hablur halus atau serbuk hablur; putih; tidak berbau; stabil di udara; memberikan anestetik lokal di lidah.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam alkohol, dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam minyak zaitun; larut dalam asam encer.

Baku pembanding *Benzokain BPFI*; Keringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Benzokain BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 200.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Benzokain BPFI*; serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 10 ml air dengan bantuan beberapa tetes *asam klorida 3 N* dan tambahkan 5 tetes larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 10), kemudian tambahkan 2 ml larutan 100 mg *2-naftol P* dalam 5 ml *natrium hidroksida 1 N*; terbentuk endapan merah jingga.

Jarak lebur <1021> *Metode I*: Antara 88° dan 92°, rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2°.

Reaksi Larutkan 1,0 g zat dalam 10 ml *etanol netral P*; terbentuk larutan jernih. Encerkan larutan ini dengan 10 ml air, tambahkan 2 tetes *Fenoltalein LP* dan 1 tetes *natrium hidroksida 0,1 N*; terjadi warna merah.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1%. Lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*; warna larutan tidak lebih dari *Larutan Padanan A* seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291>.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Ke dalam larutan 200 mg zat dalam 5 ml *etanol P*, yang telah diasamkan dengan beberapa tetes *asam nitrat encer P*, tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*; tidak segera terbentuk kekeruhan.

Logam berat <371> *Metode III*. Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran umum <481> Total cemaran umum tidak lebih dari 1%.

Larutan baku Gunakan *etanol mutlak P* sebagai pelarut.

Larutan uji Gunakan *etanol mutlak P* sebagai pelarut.

Volume penotolan: 10 µl

Fase gerak Kloroform P yang mengandung 0,75% *etanol mutlak P* sebagai pengawet, dalam bejana tanpa penjenhuan.

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dalam air Ke dalam 980 ml air tambahkan 20 ml *asam asetat P* dan 1 ml *triethylamin P*. Atur pH antara 2,95 dan 3,0.

Fase gerak Campuran Larutan dalam air-metanol P (60:40).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Benzokain BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,024 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 15 cm x 2,0 mm berisi bahan pengisi *LII* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak benzokain tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak benzokain. Hitung jumlah dalam mg

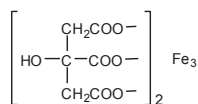
benzokain, $C_9H_{11}NO_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Benzokain BPFI dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku; 1000 adalah faktor pengenceran Larutan uji.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI BESI(II)⁵⁹ SITRAT Ferrous ⁵⁹ Citrate Injection



Besi(II) ⁵⁹sitrat (3:2) [64521-35-3]
 $C_{12}H_{10}^{59}\text{Fe}_3\text{O}_{14}$

Injeksi Besi(II)⁵⁹ Sitrata adalah larutan steril mengandung besi⁵⁹ radioaktif dalam bentuk besi(II) dan kompleks dengan ion sitrat dalam *Air untuk Injeksi*. Dapat mengandung natrium klorida yang cukup untuk membuat larutan isotonis dan zat bakteristatik. Fe^{59} dihasilkan dengan penembakan neutron pada Fe^{58} .

Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Fe^{59} yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat dan tanggal kalibrasi dilakukan. Aktivitas jenis tidak kurang dari 185 MBq (5 mCi) per mg besi(II) sitrat pada tanggal pembuatan.

Baku pembanding Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 1,095 MeV dan 1,292 MeV sama dengan Fe^{59} yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat. Batas kandungan endotoksin tidak lebih dari 175/V unit endotoksin FI per ml injeksi, dibandingkan dengan *Endotoksin BPFI*; V adalah jumlah dosis maksimum yang dianjurkan, dalam ml, pada waktu atau tanggal kadaluarsa.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

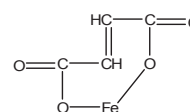
Syarat lain Memenuhi syarat *Injeksi*; kecuali jika tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi atau mCi) per ml Injeksi Besi(II)⁵⁹ sitrat menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan* dalam *Injeksi* pada etiket harus juga tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah Besi(II) sitrat dinyatakan dalam μg Fe per ml; jumlah Fe^{59} sebagai Besi(II)⁵⁹ sitrat dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Tanggal kadaluarsa, (4) Pernyataan "Awat bahan radioaktif", (5) Dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) Waktu paro Fe^{59} adalah 44,6 hari.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

BESI(II) FUMARAT Ferrous Fumarate



Besi(2+) fumarat [141-01-5]
 $C_4H_2\text{FeO}_4$

BM 169,90

Besi(II) Fumarat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_4H_2\text{FeO}_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; berwarna jingga kemerahan hingga coklat merah; tidak berbau. Dapat mengandung gumpalan lunak yang membentuk kepingan kuning bila digerus.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol. Kelarutan dalam asam klorida encer terbatas karena memisahkannya asam fumarat.

Baku Pembanding Asam Fumarat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Pada 1,5 g zat tambahkan 25 ml *asam klorida P* (1 dalam 2). Encerkan dengan air hingga 50 ml, panaskan hingga larut sempurna, dinginkan. Saring dengan penyaring kaca masir halus, cuci endapan dengan larutan

asam klorida P (3 dalam 100), simpan filtrat untuk *Identifikasi B*. Keringkan endapan pada suhu 105°; spektrum serapan inframerah endapan yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Fumarat BPFI*.

B. Filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Besi* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Sulfat Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 100 ml air, panaskan di atas tangas uap, tambahkan asam klorida P tetes demi tetes hingga larut sempurna (diperlukan lebih kurang 2 ml asam). Saring dan jika perlu encerkan filtrat dengan air hingga 100 ml. Panaskan hingga mendidih, tambahkan 10 ml *barium klorida LP*, hangatkan di atas tangas uap selama 2 jam, tutup dan biarkan selama 16 jam. (Jika hablur besi(II) fumarat terbentuk, hangatkan di atas tangas uap hingga larut). Saring melalui kertas saring, cuci sisa dengan air panas, pindahkan kertas saring yang berisi sisa ke dalam krus yang telah ditara. Arangkan kertas saring tanpa terbakar, pijarkan pada suhu 600° hingga bobot tetap: tiap mg residu setara dengan 0,412 mg SO₄.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan Larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 2,0 g zat ke dalam gelas piala, tambahkan 10 ml air dan 10 ml asam sulfat P. Hangatkan hingga terjadi endapan sempurna asam fumarat, dinginkan, tambahkan 30 ml air, saring ke dalam labu tentukur 100-ml. Cuci endapan dengan air sampai tanda. Masukkan 50,0 ml larutan ke dalam labu generator arsen, encerkan dengan air hingga 55 ml. Larutan memenuhi *Uji Batas Arsen* tanpa penambahan 20 ml asam sulfat 7 N, seperti tertera pada *Prosedur*.

Ion besi(III) Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama 2,0 g zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat kaca, tambahkan 25 ml air dan 4 ml asam klorida P. Panaskan di atas lempeng pemanas hingga larut sempurna. Tutup labu, dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 3 g kalium iodida P, tutup labu, goyang, diamkan di tempat gelap selama 5 menit. Buka sumbat labu, tambahkan 75 ml air. Titrasi dengan natrium tiosulfat 0,1 N LV menggunakan indikator 3 ml kanji LP: digunakan tidak lebih dari 7,16 ml natrium tiosulfat 0,1 N.

Timbal Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut [*Catatan Untuk pembuatan semua larutan dalam air dan pembilas alat kaca sebelum digunakan, gunakan air yang telah dilewatkan resin*

penukar ion, asam kuat, basa kuat. Pilih pereaksi dengan sesedikit mungkin kandungan timbal, simpan semua larutan pereaksi dalam wadah kaca borosilikat. Sebelum digunakan, rendam alat kaca bersih dalam asam nitrat 8 N hangat selama 30 menit, kemudian cuci dengan air demineralisat P.]

Larutan asam askorbat-natrium iodida Larutan 20 g asam askorbat P dan 38,5 g natrium iodida P dalam air di dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan trioktilfosfin oksida [*Perhatian Larutan ini menyebabkan iritasi. Hindari kontak dengan mata, kulit dan pakaian. Lakukan pembuangan larutan yang mengandung pereaksi ini dengan hati-hati.*] Larutkan 5,0 g trioktilfosfin oksida P dalam 4-metil-2-pentanon P dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan baku dan Blangko Masukkan 5,0 ml Larutan persediaan timbal(II) nitrat yang dibuat seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371>, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 ml ke dalam gelas piala 50 ml. Ke dalam gelas piala tersebut dan gelas piala kosong lainnya yang digunakan sebagai *Blangko*, tambahkan 6 ml asam nitrat P dan 10 ml asam perklorat P, uapkan dalam lemari asam hingga kering. [*Perhatian Gunakan asam perklorat dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, secara hati-hati.*] Dinginkan, larutkan masing-masing sisa dalam 10 ml asam klorida 9 N, masukkan secara terpisah ke dalam labu tentukur 50-ml menggunakan lebih kurang 10 ml air. Pada masing-masing labu tambahkan 20 ml Larutan asam askorbat-natrium iodida dan 5,0 ml Larutan trioktilfosfin oksida, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga lapisan pelarut organik mencapai leher labu, kocok lagi, biarkan memisah. Lapisan pelarut organik yang merupakan *Blangko* dan Larutan baku berturut-turut mengandung 0,0 dan 2,0 µg timbal per ml.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam gelas piala 50-ml, tambahkan 6 ml asam nitrat P dan 10 ml asam perklorat P. [*Perhatian Gunakan asam perklorat di dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, secara hati-hati.*] Tutup dengan kaca arloji bercelah, panaskan dalam lemari asam hingga kering sempurna. Dinginkan, larutkan sisa dalam 10 ml asam klorida 9 N, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml menggunakan kurang lebih 10 ml air. Tambahkan 20 ml Larutan asam askorbat-natrium iodida dan 5,0 ml Larutan trioktilfosfin oksida, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga lapisan organik mencapai leher labu, kocok, biarkan memisah. Lapisan pelarut organik merupakan Larutan uji.

Prosedur Tetapkan serapan *Blangko*, Larutan baku dan Larutan uji pada pita emisi timbal 283,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang sesuai seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> yang dilengkapi dengan lampu tabung katode timbal dan nyala udara-asetilen. Untuk mengatur

posisi nol gunakan 4-metil-2-pentanon P. Pada analisis yang sesuai, serapan *Blangko* tidak lebih dari 20% perbedaan antara serapan *Larutan baku* dan *Blangko*: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari serapan *Larutan baku*.

Raksa <381> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: [Catatan Lakukan penetapan di bawah cahaya lemah, karena raksa(II) ditizonat peka terhadap cahaya. Lakukan penyiapan larutan seperti tertera pada Uji Batas Raksa.] Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 30 ml larutan asam nitrat P (1 dalam 10), di atas tangas uap. Dinginkan segera dengan merendam di dalam tangas es, saring melalui penyaring yang telah dibasahi dengan larutan asam nitrat P (1 dalam 10) dan air. Pada filtrat tambahkan 20 ml larutan natrium sitrat P (1 dalam 4) dan 1 ml Larutan hidroksilamin hidroklorida.

Larutan pembanding Buat larutan yang mengandung 3,0 ml Larutan baku raksa, 30 ml larutan asam nitrat P (1 dalam 10), 5 ml larutan natrium sitrat P, 5 ml larutan natrium sitrat P (1 dalam 4) dan 1 ml Larutan hidroksilamina hidroklorida.

Prosedur Lakukan terhadap Larutan uji dan Larutan pembanding secara bersamaan sebagai berikut: Atur pH hingga 1,8 menggunakan amonium hidroksida P, tetapkan secara potensiometrik dan masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 ml Larutan pengestraksi ditizon dan 5 ml kloroform P, kumpulkan ekstrak kloroform dalam corong pisah ke dua. Tambahkan 10 ml larutan asam klorida P (1 dalam 2) kocok, biarkan lapisan memisah, buang lapisan kloroform. Cuci ekstrak asam dengan 3 ml kloroform P, buang cairan pencuci. Tambahkan 0,1 ml larutan dinatrium edetat P (1 dalam 50) dan 2 ml asam asetat 6 N, campur dan tambahkan 5 ml amonium hidroksida P secara perlahan-lahan. Tutup corong pisah, dinginkan di bawah air mengalir yang dingin, keringkan permukaan luar corong pisah. Buka sumbat, tuang isi ke dalam gelas piala. Atur pH hingga 1,8 dengan cara yang sama seperti tersebut di atas, tuang kembali larutan ke dalam corong pisah. Tambahkan 5,0 ml Larutan pengestraksi ditizon encer, kocok kuat-kuat, biarkan lapisan memisah. Bandingkan warna larutan yang terjadi dalam lapisan kloroform yang diperoleh dari kedua larutan: warna yang terjadi dalam Larutan uji tidak lebih intensif dari warna yang terjadi dalam Larutan pembanding.

Penetapan kadar Timbang saksama 500 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml, tambahkan 25 ml larutan asam klorida P (2 dalam 5). Panaskan hingga mendidih, tambahkan larutan timah(II) klorida P 5,6 g dalam 50 ml larutan asam klorida P (3 dalam 10) tetes demi tetes hingga warna kuning hilang, kemudian tambahkan 2 tetes berlebih. Dinginkan larutan di dalam tangas es hingga suhu ruang. Tambahkan 200 ml air, 25 ml larutan asam sulfat P (1 dalam 2) dan 4 ml asam fosfat P, kemudian tambahkan 2 tetes ortofenantrolin LP.

Titrasasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan *blangko*.

Tiap ml *serium(IV) sulfat 0,1 N*
setara dengan 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET BESI(II) FUMARAT Ferrous Fumarate Tablet

Tablet Besi(II) Fumarat mengandung Besi(II) Fumarat, $C_4H_2FeO_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Asam Fumarat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Pada serbuk tablet setara dengan 1 g besi(II) fumarat, tambahkan 25 ml larutan asam klorida P (1 dalam 2), campur, tambahkan 25 ml air. Dididihkan selama beberapa menit, dinginkan dan saring: filtrat menunjukkan reaksi Besi seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N dalam natrium lauril sulfat P 0,5 %.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_2FeO_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan bandingkan dengan serapan Larutan baku mengandung besi yang sudah diketahui kadarnya, dalam media yang sama menggunakan spektrofotometer serapan atom pada panjang gelombang lebih kurang 248,3 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q) $C_4H_2FeO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

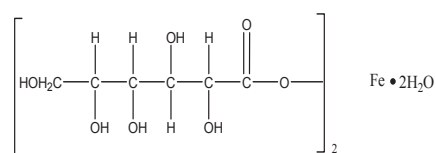
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg besi(II) fumarat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml. Tambahkan 25 ml air, 25 ml asam nitrat P dan 7,5 ml asam perklorat P. Tutup dengan kaca arloji bercelah, panaskan hingga terjadi asap tebal. Dinginkan, bilas kaca arloji dan gelas piala dengan air, uapkan dalam lemari asam hingga hampir kering. Cuci kaca arloji dan gelas piala dengan 2 ml asam klorida P, kemudian dengan sejumlah kecil air. Larutkan residu, jika perlu hangatkan. Masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat kaca, ulangi

pencucian dengan 2 ml *asam klorida P*, masukkan ke labu menggunakan tidak lebih dari 20 - 25 ml air. Tambahkan 4 g *kalium iodida P*, tutup, biarkan di dalam gelap selama 5 menit. Tambahkan 75 ml air, titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, mendekati titik akhir tambahkan 3 ml *kanji LP*.

Tiap ml *natrium tiosulfat 0,1 N*
setara dengan 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BESI(II) GLUKONAT Ferrous Gluconate



Besi(2+) glukonat (1:2) dihidrat [12389-15-0]
 $C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$ BM 482,17
Anhidrat [299-29-6] BM 446,14

Besi(II) Glukonat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{12}H_{22}FeO_{14}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk halus atau granul; abu-abu kekuningan atau kuning kehijauan pucat; bau lemah seperti caramel. Larutan zat (1 dalam 20) bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Larut dalam air dengan sedikit pemanasan; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kalium Glukonat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Memenuhi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Kalsium Glukonat*.

B. Larutan zat (1 dalam 200) menghasilkan endapan biru tua dengan *kalium heksasianoferat(III) LP*.

Susut pengeringan <1121> Antara 6,5% dan 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,07%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 1,0 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 1,0 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Asam oksalat Larutkan 1,0 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 2 ml *asam klorida P*, masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi berturut-turut dengan 50 dan 20 ml *eter P*. Kumpulkan ekstrak eter, tambahkan 10 ml air, uapkan eter di atas tangas uap. Tambahkan 1 tetes *asam asetat 6 N* dan 1 ml larutan *kalsium asetat P* (1 dalam 20); tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 5 menit.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu alas bulat 100-ml dengan sambungan asah berukuran 24/40. Tambahkan 40 ml *asam sulfat 9 N* dan 2 ml larutan *kalium bromida P* (3 dalam 10). Hubungkan segera labu dengan alat destilasi yang sesuai dilengkapi pencadang dengan mantel air yang didinginkan dengan sirkulasi air es dan panaskan labu hingga zat melarut. Lakukan destilasi, kumpulkan 25 ml destilat dan masukkan destilat ke dalam labu generator arsen. Cuci pendingin dan penampung dengan sedikit air beberapa kali, tambahkan *brom LP* hingga larutan agak kuning, encerkan dengan air hingga 35 ml. Lanjutkan seperti tertera pada *Prosedur*.

Ion besi(III) Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam campuran 100 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, tambahkan 3 g *kalium iodida P*. Kocok, biarkan di tempat gelap selama 5 menit. Titrasi iodium bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 ml *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium tiosulfat 0,1 N*
setara dengan 5,585 mg ion besi(III)

Timbal Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: [Catatan Untuk pembuatan larutan dalam air dan pembilas alat kaca sebelum digunakan, gunakan air yang telah dilewatkan melalui resin penukar ion, asam kuat, basa kuat. Pilih pereaksi dengan sesedikit mungkin kandungan timbal dan simpan semua larutan pereaksi dalam wadah kaca borosilikat. Sebelum digunakan rendam alat kaca bersih dalam asam nitrat 8 N hangat selama 30 menit kemudian cuci dengan air demineralisata.]

Larutan asam askorbat-natrium iodida Larutkan 20 g *asam askorbat P* dan 38,5 g *natrium iodida P* dalam air, dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan trioktilfosfin oksida [Perhatian Larutan ini menyebabkan iritasi, hindari kontak dengan mata, kulit dan pakaian. Pembuangan larutan yang mengandung pereaksi ini agar dilakukan dengan hati-hati.] Larutkan 5,0 g *trioktilfosfin oksida P* dalam 4-metil-2-pentanon *P* dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan baku dan Blangko Masukkan 5,0 ml *Larutan persediaan timbal(II) nitrat* yang dibuat seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> ke dalam labu

tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml. Pada labu tentukur tersebut dan labu tentukur 50-ml yang lain sebagai *Blangko*, tambahkan 10 ml *asam klorida 9 N* dan lebih kurang 10 ml air. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 20 ml *Larutan asam askorbat-natrium iodida* dan 5,0 ml *Larutan trioktilfosfin oksida*, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga lapisan pelarut organik mencapai leher labu, kocok dan biarkan memisah. Lapisan pelarut organik yang merupakan *Blangko* dan *Larutan baku*, berturut-turut mengandung 0,0 dan 2,0 µg timbal per ml.

Larutan uji Ke dalam labu tentukur 50-ml tambahkan 1,0 g zat, 10 ml *asam klorida 9 N*, lebih kurang 10 ml air, 20 ml *Larutan asam askorbat-natrium iodida* dan 5,0 ml *Larutan trioktilfosfin oksida*, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga pelarut organik mencapai leher labu, kocok dan biarkan memisah. Lapisan organik merupakan *Larutan uji*.

Prosedur Tetapkan serapan *Blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada pita emisi timbal pada 283,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu tabung katode timbal dan nyala api udara-asetilen; untuk mengatur posisi nol gunakan *4-metil-2-pentanon P*. Pada analisis yang sesuai, serapan *Blangko* tidak lebih dari 20% dari perbedaan serapan *Larutan baku* dan *Blangko*: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari serapan *Larutan baku*.

Raksa <381> Tidak lebih dari 3 bpj.

Gula mereduksi Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml air, hangatkan, basakan dengan 1 ml *ammonium hidroksida 6 N*. Alirkan gas *hidrogen sulfida P* ke dalam larutan untuk mengendapkan besi, biarkan larutan selama 30 menit untuk mengkoagulasikan endapan. Saring, cuci endapan dua kali berturut-turut dengan 5 ml air.

Asamkan kumpulan filtrat dan cairan pencuci dengan *asam klorida P*, tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N* berlebih. Didihkan larutan hingga uap tidak lagi menghitamkan *kertastimbal(II) asetat P*, jika perlu lanjutkan pendidihan hingga lebih kurang 10 ml. Dinginkan, tambahkan 5 ml *natrium karbonat LP* dan 20 ml air, saring dan atur volume filtrat hingga 100 ml. Pada 5 ml filtrat tambahkan 2 ml *tembaga(II) tartrat alkali LP*, didihkan selama 1 menit: tidak terbentuk endapan merah dalam waktu 1 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam campuran 75 ml air dan 15 ml *asam sulfat 2 N* dalam labu Erlenmeyer 300 ml. Tambahkan 250 mg serbuk zink, tutup labu dengan sumbat yang dilengkapi dengan katup Bunsen, biarkan pada suhu ruang selama 20 menit atau sampai larutan menjadi tidak berwarna. Saring larutan melalui krus penyaring berisi asbes dengan lapisan tipis serbuk zink, cuci krus dengan 10 ml *asam sulfat 2 N* dan 10 ml air [Catatan Lakukan penyiapan dan penyaringan dengan krus dalam lemari asam berventilasi baik.] Tambahkan *ortofenanrolin LP*,

titrasi segera filtrat dalam labu penghisap dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *serium(IV) sulfat 0,1 N*
setara dengan 44,61 mg $C_{12}H_{22}FeO_{14}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BESI(II) SULFAT Ferrous Sulfate

Besi(2+) sulfat (1:1) heptahidrat [7782-63-0]

$FeSO_4 \cdot 7H_2O$

BM 278,01

Anhidrat

BM 151,90

Besi(II) Sulfat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 104,5%, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$.

Pemerian Hablur atau granul warna hijau kebiruan, pucat; tidak berbau dan rasa seperti garam. Merekah di udara kering. Segera teroksidasi dalam udara lembab, berbentuk besi(III) sulfat berwarna kuning kecokelatan. Larutan zat (1 dalam 10) bereaksi asam terhadap *lakmus P*. pH lebih kurang 3,7.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol; sangat mudah larut dalam air mendidih.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Besi(II)* dan *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu alas bulat 100 ml dengan sambungan asah, tambahkan 40 ml *asam sulfat 9 N* dan 2 ml larutan *kalium bromida P* (3 dalam 10), segera hubungkan labu dengan pendingin yang sesuai dan penampung labu yang dilengkapi dengan mantel air yang didinginkan dengan air es. Panaskan labu perlahan-lahan di atas api kecil hingga zat padat larut, kemudian lakukan destilasi sehingga diperoleh 25 ml kumpulan destilat. Pindahkan destilat ke dalam labu generator arsin, cuci pendingin dan penampung beberapa kali, setiap kali dengan sedikit air, tambahkan kumpulan air pencuci ke dalam labu generator. Goyangkan labu, tambahkan *brom LP* hingga warna larutan sedikit kuning, encerkan dengan air hingga 35,0 ml.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Besi(II) Glukonat*.

Raksa <381> *Metode I* Memenuhi syarat uji Raksa seperti tertera pada *Besi(II) Fumarat*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam campuran 25 ml *asam sulfat 2 N* dan 25 ml air bebas karbon dioksida *P*. Tambahkan

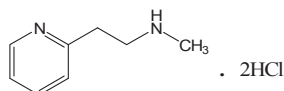
ortofenantrolin LP, segera titrasi dengan *serium(IV) sulfat* 0,1 N LV. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *serium(IV) sulfat*
setara dengan 15,19 mg $FeSO_4$
Atau dengan 27,80 mg $FeSO_4 \cdot 7H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BETAHISTIN HIDROKLORIDA

Betahistine Hydrochloride



2-[2-(Metilamino)etil]piridin dihidroklorida [5579-84-0]
 $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$ BM 209,12

Betahistin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir kuning; sangat higroskopis. Melebur antara 151° dan 154°.

Kelarutan Sangat larut dalam air; mudah larut dalam alkohol; praktis tidak larut dalam isopropil alkohol.

Baku pembanding *Betahistin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Betahistin Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 10.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa Sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 38 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran, dengan rumus:

$$100 F \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif dari cemaran yang tertera pada *Tabel*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah semua respons puncak, dengan memperhitungkan faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut :

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif (<i>F</i>)	Batas (%)
2-(2-Hidroksi-etil) piridin	0,3	0,5	0,2
2-Vinilpiridin	0,4	0,4	0,2
<i>N</i> -Metil- <i>N,N</i> -bis(2-piridin-2-il-etil)amin	2,4	1,4	0,2
Cemaran lain	-	1,0	masing-masing 0,1
Jumlah semua cemaran	-	-	0,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar amonium asetat Larutkan lebih kurang 0,69 g amonium asetat *P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 4,7 dengan penambahan asam asetat glasial *P*.

Fase gerak Buat campuran 350 ml asetonitril *P* dan 650 ml *Dapar amonium asetat* yang mengandung 2,88 g natrium lauril sulfat *P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betahistin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,38 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 38 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 3,0 mm, berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak betahistin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg betahistin hidroklorida, $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

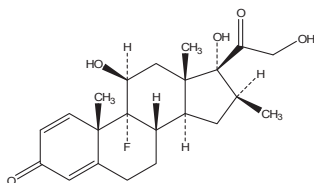
$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Betahistin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BETAMETASON

Betamethasone



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [378-44-9]

$C_{22}H_{29}FO_5$

BM 392,46

Betametason mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{22}H_{29}FO_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 240° disertai sedikit penguraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Betametason BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason BPFI*.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-dietilamin *P* (2:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Betametason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai kering. Semprot lempeng dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2) dan panaskan di atas lempeng pemanas atau di bawah lampu hingga bercak tampak: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Rotasi jenis <1081> Antara +118° dan +126°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Volume penotolan 10 µl.

Fase gerak Buat campuran *toluen P*-aseton *P*-metil etil keton *P*-asam format *P* (55:20:20:5) dalam bejana tanpa penjenuhan.

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (63:37), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah propilparaben, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFI*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* hingga kadar betametason lebih kurang 0,1 mg per ml dan kadar propilparaben lebih kurang 0,125 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*,

rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk betametason dan propilparaben berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,4; resolusi, R antara puncak betametason dan propilparaben tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$800 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Betametason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason terhadap propilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu antara 2° dan 30°.

TABLET BETAMETASON

Betamethasone Tablet

Tablet Betametason mengandung Betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betametason BPFI*; tidak boleh dikerangkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Uapkan 50 ml *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, di atas tangas air hingga hampir kering, larutkan residu dalam 1 ml *kloroform P*, lakukan seperti tertera pada *Identifikasi cara B* dalam *Betametason* dimulai dengan “ambil 10 ml larutan”.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*
Media disolusi: 900 ml air tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* pada masing-masing bejana disolusi.

Alat tipe 2:50 rpm

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan $C_{22}H_{29}FO_5$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah testosteron, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 1,0 ml larutan ini, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air hingga 900,0 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak betametason dan testosteron tidak kurang dari 1,5; waktu retensi relatif betametason dan testosteron masing-masing lebih kurang 0,5 dan 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 μ l) *Larutan baku* dan alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, $C_{22}H_{29}O_5$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{29}FO_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar steroid* <631> menggunakan *Betametason BPFI* dengan kadar lebih kurang 12 μ g per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan 1 tablet. Masukkan ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan 20 ml air dan kocok. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*. Saring melalui kapas yang telah dicuci dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml bersumbat kaca, uapkan di atas tangas uap hingga hampir kering, dinginkan, larutkan residu dalam 20,0 ml *etanol P*.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar steroid* <631> kecuali meletakkan labu dalam tangas bersuhu $45^{\circ} \pm 1^{\circ}$ selama 90 menit, tambahkan 1,0 ml *asam asetat glasial P* dan dinginkan. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah betametason dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; C adalah kadar *Betametason BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; D adalah kadar betametason dalam μ g per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (1:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 25 mg beklometason, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda dan kocok.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Campur sejumlah volume sama larutan ini dan *Larutan baku internal* yang diukur saksama hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,5 mg betametason, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan 25 ml air dan kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 15 menit. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Saring ekstrak *kloroform* melalui lebih kurang 4 g *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dicuci dengan *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dalam gelas piala 150 ml. Uapkan ekstrak di atas tangas uap dengan mengalirkan *nitrogen P* hingga kering, hindarkan pemanasan berlebih. Larutkan residu dalam 2 ml *metanol P* dan pindahkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Bilas gelas piala dengan sedikit *metanol P*, pindahkan bilasan ke dalam labu tentukur yang sama. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 1,7; waktu retensi relatif beklometason dan betametason berturut-turut lebih kurang 1,4 dan 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

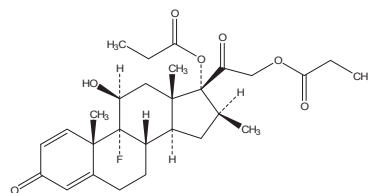
C adalah kadar *Betametason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah

perbandingan respons puncak betametason terhadap beklometason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu antara 2° dan 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30° [*Catatan Kemasan tablet terlindung cahaya dan dari kelembaban berlebih.*]

BETAMETASON DIPROPIONAT

Betamethasone Dipropionate



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17,21-dipropionat [5593-20-4]
 $C_{28}H_{37}FO_7$ BM 504,60

Betametason Dipropionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{28}H_{37}FO_7$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan dalam *kloroform*; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Betametason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Betametason Valerat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason Dipropionat BPFI*.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P*-aseton *P* (7:1).

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Rotasi jenis <1081> Antara +63° dan +70°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fasa gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (65:35) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPFI* dan *Betametason Valerat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 3 mg zat, masukkan ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan 10 ml *Fase gerak*. Kocok hingga larut.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *betametason valerat* dan *betametason dipropionat* tidak kurang dari 4,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (lebih kurang 1 dalam 2), hingga diperoleh waktu retensi *betametason dipropionat* dan *beklometason dipropionat* berturut-turut lebih kurang 14 dan 18 menit. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Beklometason Dipropionat BPFI*, larutkan dalam *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,9 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPFI*, larutkan dalam campuran *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* hingga kadar *betametason dipropionat* dan *beklometason dipropionat* berturut-turut lebih kurang 0,3 dan 0,45 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan campuran *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini kedalam vial yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 atau 240 nm, kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dan pompa yang dapat mengatur tekanan dalam kolom hingga 3500 psi. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 5 dan 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *betametason dipropionat*, $C_{28}H_{37}FO_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Betametason Dipropionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *betametason dipropionat* terhadap *beklometason dipropionat* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30°.

KRIM BETAMETASON DIPROPIONAT Betamethasone Dipropionate Cream

Krim *Betametason Dipropionat* mengandung *Betametason Dipropionat*, $C_{28}H_{37}FO_7$, setara dengan *betametason*, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar krim yang sesuai.

Baku pembanding *Betametason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan

pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran kloroform P-aseton P (7:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Betametason Dipropionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 150 µg per ml.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 1,5 g krim ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca. Tambahkan 15 ml campuran 1 bagian volume larutan *asam klorida P* (1 dalam 120) dengan 4 bagian volume *metanol P*. Kocok sampai homogen. Tambahkan 30 ml *heksan P*, kocok selama 10 menit dan sentrifus. Pindahkan lapisan air ke dalam tabung sentrifuga kedua menggunakan alat suntik, tambahkan lebih kurang 20 ml air dan campur. Ekstraksi campuran ini dengan *kloroform P*, dengan mengocok dan sentrifus. Pindahkan lapisan kloroform dengan alat suntik. Uapkan kloroform di atas tangas uap dengan aliran *nitrogen P* sampai kering, dinginkan dan larutkan residu dalam *kloroform P* hingga kadar *betametason dipropionat* lebih kurang 150 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel P 0,25 mm*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai kering pada suhu ruang. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Betametason Dipropionat*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPFI*, larutkan dalam campuran *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,45 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPFI*. Larutkan dalam campuran *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam vial yang sesuai dan tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* hingga kadar *betametason dipropionat* dan *bekloketason dipropionat* berturut-turut lebih kurang 0,133 dan 0,15 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2 mg *betametason dipropionat*. Masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bertutup. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml campuran *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000). Panaskan di dalam tangas air pada suhu 60° sambil

sesekali dikocok hingga melebur. Pindahkan dari tangas air dan kocok kuat hingga zat memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Bekukan dalam tangas *metanol-es* selama lebih kurang 15 menit dan sentrifus pada 2500 rpm selama lebih kurang 5 menit. Pindahkan beningan ke dalam vial yang sesuai.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Dipropionat*. Hitung jumlah dalam mg *betametason*, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{392,46}{504,60} \right) 15 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

392,46 dan 504,60 berturut-turut adalah bobot molekul *betametason* dan *betametason dipropionat*; *C* adalah kadar *Betametason Dipropionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *betametason dipropionat* terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30°. Lindungi dari pembekuan.

SALEP BETAMETASON DIPROPIONAT Betamethasone Dipropionate Ointment

Salep *Betametason Dipropionat* mengandung *Betametason Dipropionat*, $C_{28}H_{37}FO_7$, setara dengan *Betametason*, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar salep yang sesuai.

Baku pembanding *Betametason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Bekloketason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi dalam Krim Betametason Dipropionat*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Dipropionat*.

Larutan baku internal dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Krim Betametason Dipropionat* kecuali gunakan campuran *asam asetat P-etanol P* (1 dalam 1000) sebagai pelarut.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan 2 mg betametason dipropionat, masukkan secara kuantitatif ke dalam tabung sentrifuga 50 ml tertutup. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml campuran *asam asetat P-etanol P* (1 dalam 1000). Panaskan dalam tangas air pada suhu 70° sambil sesekali dikocok hingga melebur. Pindahkan dari tangas dan kocok kuat hingga zat memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Krim Betametason Dipropionat* mulai dari "Bekukan dalam tangas metanol-es".

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Krim Betametason Dipropionat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30°. Lindungi dari pembekuan.

BETAMETASON NATRIUM FOSFAT

Betamethasone Sodium Phosphate

9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-(dinatrium fosfat) [151-73-5]

$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ BM 516,40

Betametason Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih hingga praktis putih; tidak berbau; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Betametason Natrium Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan kadar air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat kering. Bahan ini bersifat higroskopis.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason Natrium Fosfat BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Butanol P jenuh dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 12).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P 0,25 mm*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *fase gerak* menguap, semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P-metanol P-asam nitrat P* (10:10:1), panaskan pada suhu 105° selama 10 menit: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pijarkan pada suhu 800°; lakukan seperti tertera pada *Penetapan Sisa Pemijaran* <301>: sisa menunjukkan reaksi *Natrium* dan *Fosfat* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +99° dan +105°, dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per 10 ml air.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%.

Ion fosfat Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan baku fosfat dan **Pereaksi fosfat A** Lakukan seperti pada *Fosfat dalam pereaksi* tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*.

Pereaksi fosfat B Larutkan 350 mg *p-metilaminofenol sulfat P* dalam 50 ml air, tambahkan 20 g *natrium bisulfat P*, campur hingga larut dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml dan larutkan dalam campuran 10 ml air dan 5 ml *asam sulfat 2 N*, bila perlu hangatkan. Tambahkan masing-masing 1 ml *Pereaksi fosfat A* dan *Pereaksi fosfat B*, encerkan dengan air hingga 25,0 ml dan campur, diamkan pada suhu ruang selama 30 menit. Dengan cara yang sama buat *Larutan baku* menggunakan 5,0 ml *Larutan baku fosfat* sebagai pengganti 50 mg zat uji. Dengan cara yang sama, ukur serapan kedua larutan pada sel 1-cm menggunakan spektrofotometer yang sesuai dan air sebagai blangko pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 730 nm. Serapan larutan zat uji tidak lebih dari serapan *Larutan baku*.

Batas betametason bebas Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan uji Larutkan 25,0 mg zat dalam air hingga diperoleh larutan 25,0 ml. Pindahkan 5,0 ml larutan ke dalam corong pisah, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*, saring melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *kloroform P* dan kumpulkan ekstrak dalam labu Erlenmeyer. Uapkan kloroform di atas tangas uap dengan aliran udara hingga kering dan larutan residu dalam *metanol P* hingga 25,0 ml.

Larutan blangko Pindahkan 5,0 ml air ke dalam corong pisah, selanjutnya lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* (A) pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm

menggunakan spektrofotometer yang sesuai dan *Larutan blangko*. Hitung jumlah dalam mg betametason bebas dengan rumus:

$$3,125A$$

Batas tidak lebih dari 250 µg.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,07 M* (3:2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P-air* (3:2) dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga kadar lebih kurang 0,17 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 34 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P-air* (3:2) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl), *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg betametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$200C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak betametason natrium fosfat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI BETAMETASON NATRIUM FOSFAT Betamethasone Sodium Phosphate Injection

Injeksi Betametason Natrium Fosfat adalah larutan steril Betametason Natrium Fosfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Betametason Natrium Fosfat,

$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betametason Natrium Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering. Bahan ini sangat higroskopis. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *n-butanol P* yang telah dikocok dengan *asam klorida 1 N*.

Penampak bercak Buat campuran *asam sulfat P-metanol P-asam nitrat P* (10:10:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Betametason Dipropionat Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P 0,25 mm*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai kering pada suhu ruang. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit. Amati bercak: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 29,2 unit Endotoksin FI per mg betametason.

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,05 M* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 100 mg butilparaben, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda, kocok.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar 4 mg per ml. Masukkan 3,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Larutan mengandung betametason natrium fosfat lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 9 mg betametason. Masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 5; waktu retensi relatif butilparaben dan betametason natrium fosfat berturut-turut lebih kurang 2,4 dan 1,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

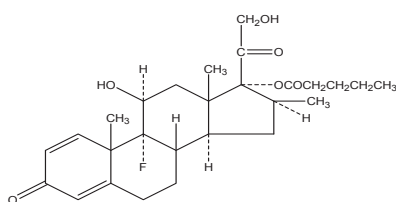
$$\left(\frac{392,47}{516,41} \right) \left(\frac{25C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

392,47 dan 516,41 berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason natrium fosfat; *C* adalah kadar *Betametason Natrium Fosfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason natrium fosfat terhadap butilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

BETAMETASON VALERAT

Betamethasone Valerate



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17-valerat [2152-44-5]

$C_{27}H_{37}FO_6$

BM 476,59

Betametason Valerat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{27}H_{37}FO_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 190° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform; larut dalam etanol; sukar larut dalam benzene dan dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Betametason Valerat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason Valerat BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *toluen P-etil asetat P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Valerat BPFI*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P-metanol P-asam nitrat P* (10:10:1) dan panaskan pada suhu 105° selama 15 menit: harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Rotasi jenis <1081> Antara +75° dan +82°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi*

cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P*-air-asam asetat glasial *P* (550:450:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 mg zat, masukkan ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan 10 ml *Fase gerak*, kocok hingga larut.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak betametason valerat dan puncak cemaran lain tidak kurang dari 1,5; dan efisiensi kolom tidak kurang dari 9000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; dan r_T adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P*-air (3:2), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Beklometason dipropionat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan larutan asam asetat glasial *P*-metanol *P* (1 dalam 1000) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Betametason Valerat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan larutan asam asetat glasial *P*-metanol *P* (1 dalam 1000), sampai tanda. Campur 5,0 ml larutan ini dan 10,0 ml *Larutan baku internal* dalam vial bersumbat yang sesuai hingga kadar betametason valerat lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan larutan asam asetat glasial *P*-metanol *P* (1 dalam 1000) sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam vial bersumbat yang sesuai, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak betametason valerat dan beklometason dipropionat tidak kurang dari 4,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif beklometason dipropionat dan betametason valerat berturut-turut lebih kurang 1,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg betametason valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, dengan rumus:

$$300C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason valerat dan beklometason dipropionat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM BETAMETASON VALERAT Betamethasone Valerate Cream

Krim Betametason Valerat mengandung Betametason Valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar krim yang sesuai.

Baku pembanding *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Betametason Valerat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2 mg betametason ke dalam corong pisah, tambahkan 20 ml air dan 2 ml larutan asam klorida *P* (1 dalam 120) dan kocok. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 50 ml *kloroform P* dan kumpulkan ekstrak. Saring ekstrak melalui kapas yang dilapisi *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan filtrat di atas tangas uap hingga kering dengan bantuan aliran *nitrogen P*. Larutkan residu dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Lakukan seperti tertera pada uji *Identifikasi* cara *B* dalam *Betametason Valerat* dimulai dari “totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl”.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Valerat*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2,5 mg betametason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml campuran *asam asetat glasial P-metanol P* (1 dalam 1000). Sumbat tabung sentrifuga dan masukkan ke dalam tangas air pada suhu 60° hingga krim melebur. Angkat dan kocok kuat hingga memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan dua kali. Masukkan tabung sentrifuga dalam tangas metanol-es selama 20 menit, sentrifus hingga terjadi pemisahan. Enaptuangkan beningan ke dalam labu bersumbat yang sesuai, diamkan hingga suhu ruang.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Valerat*. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam krim yang digunakan, dengan rumus:

$$15C \left(\frac{392,46}{476,59} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

392,46 dan 476,59 berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat; C adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason valerat terhadap beklometason dipropionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat.

SALEP BETAMETASON VALERAT Betamethasone Valerate Ointment

Salep Betametason Valerat mengandung Betametason Valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar salep yang sesuai.

Baku pembanding *Betametason Valerat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi dalam Krim Betametason Valerat*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.
Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Betametason Valerat*.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 20 mg *Beklometason Dipropionat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan campuran *asam asetat glasial P-etanol P* (1 dalam 1000) sampai tanda, kocok.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Betametason Valerat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan campuran *asam asetat glasial P-etanol P* (1 dalam 1000) sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam vial bersumbat yang sesuai, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* hingga kadar betametason valerat lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 2,5 mg betametason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml campuran *asam asetat glasial P-etanol P* (1 dalam 1000). Sumbat tabung dan masukkan dalam tangas air pada suhu 70° hingga melebur. Angkat dan kocok kuat hingga memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan dua kali. Letakkan tabung sentrifuga dalam tangas metanol-es selama 20 menit, kemudian sentrifus hingga terjadi pemisahan. Enaptuangkan beningan ke dalam labu bersumbat yang sesuai, biarkan hangat hingga suhu ruang.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Valerat*. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

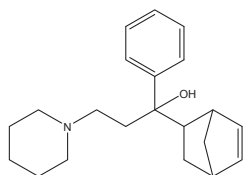
$$15C \left(\frac{392,46}{476,59} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

392,46 dan 476,59 berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat; C adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason valerat terhadap beklometason dipropionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebihan.

BIPERIDEN

Biperiden



α-5-Norbornen-2-il-*α*-fenil-1-piperidinopropanol [514-65-8]
 $C_{21}H_{29}NO$ BM 311,46

Biperiden mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{21}H_{29}NO$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk, hablur; putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Biperiden BPFI*; keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Biperiden BPFI*.

B. Timbang saksama 180 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 1 ml asam laktat *P*, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Biperiden BPFI*; serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 5 ml asam fosfat *P*: terjadi larutan berwarna hijau.

D. Larutkan 200 mg zat dalam 80 ml air dengan bantuan 0,5 ml asam klorida 3 *N*, jika perlu hangatkan untuk membantu kelarutan dan kemudian dinginkan. Ke dalam 5 ml larutan tambahkan 1 tetes asam klorida *P* dan beberapa tetes raksa(II) klorida *LP*: terbentuk endapan putih. Ke dalam 5 ml larutan yang kedua tambahkan tetesan brom *LP*: terbentuk endapan berwarna kuning yang dapat larut kembali dengan pengocokan, penambahan brom *LP* selanjutnya: terbentuk endapan tetap.

Jarak lebur <1021> Antara 112° dan 116°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan Metanol *P* sebagai pelarut.

Larutan baku Gunakan Metanol *P* sebagai pelarut.

Fase gerak Buat campuran metanol *P*-amonium hidroksida *P* (100:1,5).

Penampang bercak Gunakan penampang bercak nomor 17.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 20 ml benzen *P*, tambahkan 2 tetes kristal violet *LP* dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV* sampai terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko jika perlu lakukan koreksi.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 31,15 mg $C_{21}H_{29}NO$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

INJEKSI BIPERIDEN LAKTAT

Biperiden Lactate Injection

α-5-Norbornen-2-il-*α*-fenil-1-piperidin-propanol laktat
[7085-45-2].
 $C_{21}H_{29}NO.C_3H_6O_3$ BM 401,54

Injeksi Biperiden Laktat adalah larutan steril Biperiden Laktat, $C_{21}H_{29}NO.C_3H_6O_3$, dalam air untuk injeksi, dibuat dari biperiden dengan bantuan asam laktat. Mengandung biperiden laktat, $C_{21}H_{29}NO.C_3H_6O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Biperiden BPFI*; keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Gunakan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 50 mg biperiden laktat dan gunakan larutan dari 50 mg *Biperiden BPFI* dalam 25 ml asam klorida 0,01 *N*, lakukan seperti tertera pada Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>, dimulai dengan "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah": injeksi memenuhi persyaratan uji.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 83,3 unit endotoksin FI per mg biperiden laktat.

pH <1071> Antara 4,8 dan 5,8.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar fosfat-bromkresol ungu Larutkan 38 g *natrium fosfat monobasa P* dan 2 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1000 ml air. Jika perlu atur pH hingga $5,3 \pm 0,1$ (*Larutan A*). Larutkan 400 mg bromkresol ungu dalam 30 ml air, tambahkan 6,3 ml *natrium hidroksida 0,1 N* encerkan dengan air hingga 500 ml (*Larutan B*). Campur volume sama *Larutan A*, *Larutan B* dan *kloroform P* dalam corong pisah, kocok dan buang lapisan kloroform. Jika terdapat warna dalam ekstrak kloroform ulangi ekstraksi sampai ekstrak kloroform tidak berwarna.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 80 mg *Biperiden BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda, campur. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan campur untuk memperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi yang setara dengan 5 mg biperiden laktat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur.

Blangko Buat campuran *metanol P*-air (3:1).

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam corong pisah berbeda yang berisi 10,0 ml *Dapar fosfat-bromkresol ungu*. Ekstraksi masing-masing larutan dengan 20,0 ml *kloroform P* selama 2 menit. Saring lapisan kloroform dengan kertas saring ke dalam masing-masing labu tentukur 50-ml bersumbat kaca. Ulangi ekstraksi dengan masing-masing 20 ml *kloroform P*, saring dengan kertas saring yang sama kemudian cuci kertas saring dengan 8 ml *kloroform P*, masukkan ekstrak dan kloroform cucian ke dalam labu tentukur 50-ml yang telah berisi ekstrak pertama, tambahkan *kloroform P*, sampai tanda, campur. Ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 408 nm. Hitung jumlah dalam mg biperiden laktat, $C_{21}H_{29}NO \cdot C_3H_6O_3$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

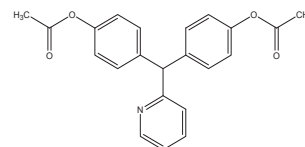
$$\left(\frac{401,55}{311,47} \right) \left(\frac{0,1C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

401,55 dan 311,47 adalah bobot molekul biperiden laktat dan biperiden; C adalah kadar *Biperiden BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, menggunakan kaca tipe I, terlindung cahaya.

BISAKODIL

Bisacodyl



4,4'-(2-Piridilmetilen)difenol diasetat (ester) [603-50-9]

$C_{22}H_{19}NO_4$

BM 361,39

Bisakodil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{19}NO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Catatan Hindari inhalasi dan kontak dengan mata, kulit serta selaput lendir.]

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; terutama terdiri dari partikel dengan diameter terpanjang lebih kecil dari 50 µm.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform dan dalam benzen; agak sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Bisakodil BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah larutan zat yang telah dikeringkan dalam *kloroform P* (1 dalam 200) dalam sel setebal 1,0 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bisakodil BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *asam klorida 0,05 N* (1 dalam 50.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bisakodil BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 131° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 70 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan 3 tetes indikator *p-naftolbenzein LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 36,14 mg $C_{22}H_{19}NO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SUPOSITORIA BISAKODIL

Bisacodyl Suppositories

Supositoria Bisakodil mengandung Bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bisakodil BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah supositoria setara dengan lebih kurang 150 mg bisakodil ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml, tambahkan 75 ml *heksan P*, panaskan di atas tangas uap sampai melebur. Saring larutan melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang, menggunakan pompa hisap udara. Cuci residu dengan lebih kurang 100 ml *heksan P* hangat hingga bebas lemak, lanjutkan penghisapan hingga residu kering. Larutkan residu dengan membilas saringan dengan lebih kurang 50 ml *aseton P* hangat, kumpulkan filtrat dalam gelas piala 150 ml, uapkan di atas tangas uap sampai lebih kurang 5 ml. Pada cairan residu tambahkan lebih kurang 75 ml air, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit, dinginkan. Gores dinding bagian dalam gelas piala untuk mempercepat penghabluran, saring hablur dan keringkan pada suhu 100° selama lebih kurang 15 menit: hablur melebur pada suhu antara 129° dan 135° dan memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Bisakodil*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat 0,074 M* dalam air (atur pH hingga 7,4 dengan penambahan *asam asetat P 2,5%*) dengan *asetonitril P (55:45)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisakodil BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah supositoria setara dengan lebih kurang 100 mg bisakodil, masukkan ke dalam corong pisah 500 ml, tambahkan 150 ml *n-heksan P*, kocok hingga supositoria larut. Tambahkan 50 ml *asetonitril P*, kocok selama 1 menit dan biarkan memisah. Alirkan lapisan bagian bawah ke dalam labu tentukur 200-ml, ekstraksi lapisan *n-heksan* yang tersisa dalam corong pisah dua kali, tiap kali dengan 50 ml *asetonitril P*, kumpulkan lapisan bawah ke dalam labu

tentukur di atas. Encerkan kumpulan ekstrak dalam labu tentukur dengan *asetonitril P* sampai tanda, kocok dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm, kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung berisi bahan pengisi *L2*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, dalam supositoria yang digunakan dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Bisakodil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu tidak lebih dari 30° .

TABLET LEPAS TUNDA BISAKODIL

Bisacodyl Delayed-Release Tablet

Tablet Lepas Tunda Bisakodil mengandung Bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bisakodil BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Maserasi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg bisakodil dengan 100 ml *aseton P*. Panaskan di atas tangas uap hingga mendidih, saring dan uapkan hingga lebih kurang 20 ml. Tambahkan 200 ml air, hangatkan di atas tangas uap, alirkan gas *nitrogen P* di atas permukaan untuk menguapkan aseton. Setelah 30 menit, dinginkan, saring melalui penyaring kaca masir. Buang filtrat, larutkan hablur dalam 50 ml *aseton P*, uapkan hingga lebih kurang 15 ml. Tambahkan lebih kurang 75 ml air, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit, dinginkan. Gores dinding bagian dalam gelas piala untuk mempercepat penghabluran. Saring hablur dan keringkan pada suhu 100° selama 15 menit. Hablur memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Bisakodil*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Waktu hancur <1251> Lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet Lepas Lambat*: tablet tidak hancur setelah 1 jam dalam *Cairan lambung buatan LP*, tetapi larut dalam waktu 45 menit dalam *Cairan usus buatan LP*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Supositoria Bisakodil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg bisakodil, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 25 ml air, kocok secara mekanik selama 15 menit dan sonikasi selama 15 menit. Tambahkan 100 ml *asetonitril P*, kocok secara mekanik selama 15 menit dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

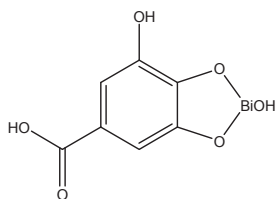
C adalah kadar *Bisakodil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu tidak lebih dari 30°.

Penandaan Pada etiket tertera tablet salut enterik.

BISMUT SUBGALAT

Bismuth Subgallate



Garam basa bismut asam galat [99-26-3]
 $C_7H_5BiO_6$

BM 394,09

Bismut Subgalat adalah garam basa yang jika dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam mengandung tidak kurang dari 52,0% dan tidak lebih dari 57,0% Bi_2O_3 .

Pemerian Serbuk amorf, kuning terang; tidak berbau; tidak berasa; stabil di udara tetapi dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; mudah larut dalam asam klorida encer hangat, dalam asam nitrat hangat atau dalam asam sulfat hangat disertai dengan penguraian; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida, membentuk larutan jernih warna kuning yang cepat berubah menjadi merah gelap; tidak larut dalam asam mineral sangat encer.

Identifikasi

A. Jika dipanaskan sampai merah: mula-mula mengarang, kemudian meninggalkan residu berwarna kuning. Residu menunjukkan reaksi *Bismut* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Kocok lebih kurang 100 mg zat dengan *hidrogen sulfida LP* berlebih, saring dan dididihkan untuk membebaskan gas terlarut. Dinginkan dan tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna biru lembayung.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Nitrat Campur lebih kurang 100 mg zat dengan 5 ml *asam sulfat 2 N* dan 5 ml *besi(II)sulfat LP*, saring dan tuangkan filtrat hati-hati melalui dinding tabung reaksi pada 5 ml *asam sulfat P*: tidak terjadi warna cokelat kemerahan pada bidang batas kedua cairan.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Dididihkan 1,0 g zat dengan 20 ml campuran *asam asetat 6 N* dan air volume sama, dinginkan dan saring. Endapkan bismut dari filtrat dengan mengalirkan *hidrogen sulfida P*, dididihkan dan saring. Tambahkan 5 tetes *asam sulfat P* pada filtrat, uapkan hingga kering, pijarkan hingga bobot tetap. Bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Arsen <321> Tidak lebih dari 7,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Gerus 400 mg zat dengan *kalsium hidroksida P* bobot sama, pijarkan. Larutkan residu dalam 5 ml *asam klorida 3 N*: tanpa perlakuan lebih lanjut, larutan memenuhi *Uji Batas Arsen*.

Tembaga, Timbal, Perak Pijarkan 3 g zat dalam krus porselen, dinginkan dan tambahkan hati-hati tetes demi tetes *asam nitrat P* secukupnya sambil dihangatkan hingga larut. Uapkan larutan hingga kering, pijarkan dan dinginkan. Larutkan residu hati-hati dalam *asam nitrat P* secukupnya dengan pemanasan hati-hati, pekatkan larutan hingga lebih kurang 4 ml. Tuang ke dalam 100 ml air,

saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga 20 ml, saring dan bagi filtrat menjadi beberapa bagian masing-masing 5 ml. Gunakan sebagai larutan uji untuk *Tembaga*, *Timbal* dan *Perak* lakukan seperti tertera pada *Bismut Subnitrat*.

Asam galat bebas Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 1,0 g zat dengan 20 ml *etanol P* selama 1 menit, saring dan uapkan filtrat hingga kering di atas tangas uap, keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, pijarkan dalam krus porselen. Biarkan dingin, tambahkan *asam nitrat P* tetes demi tetes, sambil dihangatkan hingga larut. Uapkan hingga kering dan pijarkan hati-hati hingga bobot tetap. Dari bobot residu yang diperoleh, hitung persentase, Bi_2O_3 , dalam contoh yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BISMUT SUBKARBONAT

Bismuth Subcarbonate

Bismut Subkarbonat mengandung tidak kurang dari 97,6% dan tidak lebih dari 100,7% ($\text{BiO})_2\text{CO}_3$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter; larut dalam asam encer, membentuk gelembung gas.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Bismut* cara *A* dan *B* dan *Karbonat* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05% lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan persediaan Campur 5,0 g zat dengan 10 ml air, tambahkan 20 ml *asam nitrat P*, hangatkan hingga larut, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan uji Tambahkan 4 ml *asam nitrat P* pada 6,6 ml *Larutan persediaan* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Sejumlah 15,0 ml *Larutan uji* tidak lebih keruh dari 70 μl *asam klorida* 0,020 *N*, yang diperlakukan sama.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 10 mg (1,0%); lakukan penetapan sebagai berikut: didihkan 1,0 g zat dengan 20 ml campuran *asam asetat P*-air (1:1). Setelah

2 menit, dinginkan dan saring. Kumpulkan filtrat, cuci residu dengan 20 ml air dan tambahkan air cucian ke dalam filtrat. Tambahkan 2 ml *asam klorida* 2 *N* dan 20 ml air pada larutan ini. Panaskan hingga mendidih dan tambahkan *hidrogen sulfida P* ke dalam larutan hingga terbentuk endapan. Dinginkan campuran dan saring. Kumpulkan filtrat, cuci residu dengan air dan tambahkan air cucian ke dalam filtrat. Uapkan larutan hingga kering di atas tangas air. Tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* pada residu, keringkan perlahan, dinginkan dan timbang.

Nitrat Tidak lebih dari 0,4%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Titran indigo karmin Larutkan 4 g *indigo karmin P* dalam 900 ml air, tambahkan 2 ml *asam sulfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Buat larutan *kalium nitrat P* dalam air yang mengandung 0,0815 mg per ml (setara dengan 0,05 mg nitrat per ml). Pipet 20 ml larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml.

Larutan uji Tambahkan 20,0 ml air ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml yang berisi 250 mg bismut subkarbonat, goyang hingga tersuspensi.

Prosedur Tambahkan 0,05 ml *Titran indigo karmin* ke dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Tambahkan 30 ml *asam sulfat P* secara hati-hati dan segera titrasi dengan *Titran indigo karmin*, sampai terbentuk warna biru stabil. Volume *Titran indigo karmin* yang digunakan untuk *Larutan uji* tidak lebih banyak dari *Larutan baku*.

Perak Tidak lebih dari 25 bpj; Lakukan penetapan sebagai berikut: tambahkan 1 ml air dan 4 ml *asam nitrat P* pada 2,0 g zat, panaskan perlahan hingga larut dan encerkan dengan air hingga diperoleh 11 ml larutan, dinginkan. Tambahkan 2 ml *asam klorida* 1 *N*, biarkan di tempat gelap selama 5 menit: tidak lebih keruh dari campuran 10 ml larutan yang mengandung perak nitrat 7,87 μg per ml, 1 ml *asam nitrat P* dan 2 ml *asam klorida* 1 *N* yang diperlakukan sama.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 50 bpj. Lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: larutkan 600 mg zat dalam 35 ml *asam klorida* 3 *N*.

Tembaga Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan baku Masukkan 1,34 g *tembaga(II) klorida P*, 10 g *amonium klorida P* dan 3 ml larutan *natrium metabisulfid P* (275 mg per ml) ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan sediaan ini setara dengan 5 mg per ml tembaga. Encerkan secara bertahap dan kuantitatif sejumlah volume larutan yang telah diukur saksama dengan *asam nitrat* 2 *N* hingga kadar setara dengan 10 μg per ml tembaga. Campur 0,25 ml larutan ini dengan 9,75 ml air.

Larutan uji Tambahkan 2 ml *amonium hidroksida* 6 *N* ke dalam 5 ml larutan sediaan yang diperoleh dari *Uji Klorida*, encerkan dengan air hingga 50 ml dan saring.

Prosedur Tambahkan 1 ml larutan *natrium dietilditiokarbamat P* (1 dalam 1000) ke dalam 10 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*: warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Timbal Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Pengencer Gunakan *Asam nitrat 6 N* bebas timbal.

Larutan baku Buat larutan tembaga nitrat dalam *Pengencer* dengan kadar 0,1598 mg per ml. Larutan ini mengandung timbal 100 µg per ml. Encerkan bertahap sejumlah volume larutan yang telah diukur saksama, dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan yang mengandung timbal 1,0; 2,0 dan 3,0 µg per ml.

Larutan uji Larutkan 12,5 g bismut subkarbonat dalam 75 ml *Pengencer*. Panaskan hingga mendidih selama 1 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi timbal 283,3 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom; yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" timbal dan nyala udara asetilen menggunakan *Pengencer* 1:5 sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar timbal dalam µg per ml. Hitung kadar timbal, *C*, µg per ml dalam *Larutan uji*. Hitung persentase timbal (Pb) dalam zat uji, dengan rumus:

$$\frac{C}{12.500}$$

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 3 ml *asam nitrat P*, encerkan dengan air hingga 250 ml, tambahkan 0,3 ml *jingga xilenol LP* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna kuning.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 12,75 mg (BiO)₂ CO₃.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

BISMUT SUBNITRAT

Bismuth Subnitrate

Bismut hidroksida nitrat oksida [1304-85-4]
Bi₅O(OH)₉(NO₃)₄ BM 1461,99

Bismut Subnitrat adalah garam basa mengandung setara tidak kurang dari 79,0%, Bi₂O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; agak higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam asam klorida dan dalam asam nitrat.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Bismut* cara *A* dan *Nitrat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Karbonat Tambahkan 3 g zat pada 3 ml *asam nitrat P* hangat; tidak terjadi gelembung gas. Tuang larutan ke dalam 100 ml air; terbentuk endapan putih, saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga 30 ml dan saring. Bagi filtrat menjadi beberapa bagian masing-masing 5 ml, gunakan untuk pengujian *Klorida*, *Sulfat*, *Tembaga*, *Timbal* dan *Perak*.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan menggunakan 10 ml larutan yang diperoleh dari uji *Karbonat*: larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari 0,50 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Pada 5 ml larutan yang diperoleh dari uji *Karbonat* tambahkan 5 tetes *barium nitrat LP*: tidak segera terjadi kekeruhan.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan 20 ml campuran *asam asetat 6 N* dan air volume sama, dinginkan dan saring. Tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*, endapkan bismut dengan mengalirkan hidrogen *sulfida P*, didihkan dan saring. Pada filtrat tambahkan 5 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Garam amonium Didihkan lebih kurang 100 mg zat dengan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*: uap yang terjadi tidak mengubah warna kertas lakmus *merah P* lembab menjadi biru.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Campur 375 mg zat dengan 5 ml air, tambahkan 2 ml *asam sulfat P* dengan hati-hati dan panaskan sampai terjadi asap belerang trioksida dalam jumlah banyak. Dinginkan, tambahkan dengan hati-hati 10 ml air, uapkan lagi sampai terjadi asap kuat; ulangi jika perlu untuk menghilangkan sisa asam nitrat.

Tembaga Pada 5 ml larutan zat yang diperoleh dari uji *Karbonat* tambahkan *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih: tidak terjadi warna kebiruan.

Timbal Pada 5 ml larutan zat yang diperoleh dari uji *Karbonat*, tambahkan 5 ml *asam sulfat 2 N*: larutan tidak berkabut.

Perak Pada 5 ml larutan zat yang diperoleh dari uji *Karbonat* tambahkan *asam klorida P* tetes demi tetes: tidak terbentuk endapan yang tidak larut dalam *asam klorida P* sedikit berlebih, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

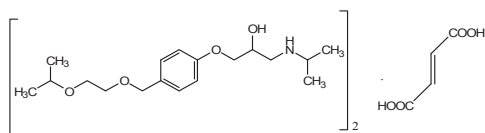
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 5 ml air dan 2 ml *asam nitrat P*, jika perlu hangatkan agar larut. Encerkan dengan air hingga 100 ml, tambahkan 0,3 ml indikator *jingga xilenol LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna kuning.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 11,65 mg Bi_2O_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BISOPROLOL FUMARAT

Bisoprolol Fumarate



(±)-1-[[α-(2-isopropoksietoksi)-p-tolil]oksi]-3-(isopropilamino)-2-propanol fumarat (2:1)
(garam)[104344-23-2]
($\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4$)₂· $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ BM 766,96

Bisoprolol Fumarat mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0%, ($\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4$)₂· $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk kristal; putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam metanol; mudah larut dalam kloroform, dalam asam asetat glasial dan dalam alkohol; sukar larut dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Bisoprolol Fumarat BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bisoprolol Fumarat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -2° dan +2°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml dalam *metanol P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer; *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase jumlah semua cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah jumlah semua respons puncak, tidak termasuk respons puncak asam fumarat dan bisoprolol; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Asam fumarat Tidak kurang dari 14,8% dan tidak lebih dari 15,4% asam fumarat, dihitung terhadap zat anhidrat. Timbang saksama sejumlah lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala dan larutkan dalam 70 ml *etanol mutlak P*. Tambahkan 8 ml *tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N LV* dan aduk selama 2 menit. Titrasi dengan *tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri menggunakan elektroda gelas-kalomel. Jika perlu lakukan penetapan blangko dan koreksi.

Tiap ml *tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 5,804 mg asam fumarat

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (35:65).

Fase gerak Tambahkan 5 ml *asam heptafluorobutirat P*, 5 ml *dietilamin P* dan 2,5 ml *asam format P* ke dalam labu yang berisi 1000 ml *Pengencer*. Campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *propanolol hidroklorida* dan *bisoprolol fumarat* dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak bisoprolol dan puncak propanolol tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Bisoprolol Fumarat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

TABLET BISOPROLOL FUMARAT

Bisoprolol Fumarate Tablet

Tablet Bisoprolol Fumarat mengandung Bisoprolol Fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bisoprolol Fumarat BPFI*; lakukan pengeringan pada 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *diklormetan P-metanol P-amonia P* (70:10:0,8).

Larutan baku Timbang sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI*, larutkan dalam campuran *diklormetan P-metanol P* (70:30) hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 5 tablet dan timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg bisoprolol fumarat, masukkan ke dalam labu 50 ml. Tambahkan lebih kurang 20 ml campuran *diklormetana P-metanol P* (70:30), kocok selama 30 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang dua per tiga tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan menguap, keringkan dengan dialiri udara dingin. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P-air- trietilamin P-asam fosfat P* (160:35:5:2,5).

Fase gerak Buat campuran *trietilamin P-air-metanol P* (2:100:68), atur pH hingga $4,0 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar dua kali kadar bisoprolol fumarat dalam *Larutan uji*.

Larutan baku Campur sejumlah volume sama *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot dan encerkan dengan volume sama, menggunakan *Pengencer*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 33 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak bisoprolol. Hitung jumlah dalam mg bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

Jika produk memenuhi uji ini, penandaan mencantumkan memenuhi *Uji 2 Disolusi*.

Media disolusi: 900 ml *natrium klorida 0,5 M*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut seperti tertera pada Uji 1.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (35:65).

Fase gerak Tambahkan berturut-turut 5 ml *asam heptafluorobutirat P*, 5 ml *dietilamin P* dan 2,5 ml *asam format P* ke dalam labu yang berisi 1000 ml *Pengencer*. Campur, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan propranolol hidroklorida dan bisoprolol fumarat dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,5 dan 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg bisoprolol fumarat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 10 ml *Pengencer* dan sonikasi selama 10 menit. Dinginkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus selama 20 menit dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak bisoprolol dan puncak propranolol tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Bisoprolol Fumarat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket dinyatakan *Uji 2 Disolusi* jika tidak digunakan *Uji 1*.

BLEOMISIN SULFAT

Bleomycin Sulfate

Bleomisin Sulfat adalah garam Sulfat Bleomisin, suatu campuran glikopeptida sitotoksik yang di hasilkan dari pertumbuhan *Streptomyces verticillus* atau dihasilkan dengan cara lain. Potensi tidak kurang dari 1,5 unit bleomisin dan tidak lebih dari 2,0 unit per mg bleomisin.

Pemerian Serbuk amorf; krem.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Bleomisin Sulfat BPFI*; Sebelum digunakan, keringkan dalam desikator berisi *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu ruang selama 3 jam. Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya dan biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka, sangat higroskopis. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infamerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bleomisin Sulfat BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 unit per ml bleomisin.

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Tembaga Tidak lebih dari 0,1%.

Asam nitrat encer Encerkan 20 ml *asam nitrat P* dengan air hingga 2000 ml.

Larutan persediaan tembaga Timbang 1,0 g *tembaga P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 20 ml *asam nitrat P*, encerkan dengan *asam nitrat encer P*, sampai tanda. Simpan dalam botol polietilen. Larutan ini mengandung tembaga 1000 µg per ml.

Larutan baku Masukkan 5,0 ml *Larutan persediaan tembaga* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan

asam nitrat encer *P*, sampai tanda. Pipet berturut-turut 3; 9 dan 15 ml larutan ini ke dalam tiga labu tentukur 100-ml yang berbeda, encerkan masing-masing dengan asam nitrat encer *P* sampai tanda. Larutan baku ini berturut-turut mengandung tembaga 1,5; 4,5 dan 7,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, larutkan dalam 10,0 ml asam nitrat encer *P*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang emisi 324,8 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang sesuai; yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" tembaga dan nyala udara asetilen menggunakan asam nitrat encer *P* sebagai blangko. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar tembaga dalam µg per ml. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar tembaga, *C*, dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase tembaga dalam serbuk yang digunakan, dengan rumus:

$$\frac{C}{W}$$

W adalah bobot dalam mg zat uji.

Kandungan bleomisin Kandungan bleomisin *A*₂ adalah antara 55% dan 70%; bleomisin *B*₂ adalah antara 25% dan 32%; bleomisin *B*₄ tidak lebih dari 1%; persentase campuran bleomisin *A*₂ dan bleomisin *B*₂ tidak kurang dari 90%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang 960 mg natrium 1-pentanasulfonat *P*, larutkan dalam 1000 ml asam asetat 0,08 *N* yang telah diawaudarakan, atur pH hingga 4,3 dengan penambahan amonium hidroksida *P*, saring dan awaudarakan [*Catatan Untuk memperoleh kromatogram yang memuaskan, dapat ditambahkan 1,86 g dinatrium edetat.*] Gunakan gradien linier dari 10% - 40% metanol *P* dalam campuran larutan di atas dengan waktu pencampuran gradien 60 menit dan biarkan kromatografi berlanjut dengan campuran gradien terakhir selama 20 menit atau hingga dimetil bleomisin *A*₂ tereluasi.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam air yang telah diawaudarakan hingga kadar lebih kurang 2,5 unit per ml bleomisin. Simpan larutan ini dalam lemari pendingin sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons dari semua puncak. Urutan elusi adalah asam bleomisinat, bleomisin *A*₂ (puncak utama), bleomisin *A*₅, bleomisin *B*₂ (puncak utama), bleomisin *B*₄ dan dimetil bleomisin *A*₂. Hitung persentase dari bleomisin *A*₂, bleomisin *B*₂ dan bleomisin *B*₄ dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_f}{r_t} \right)$$

r_f adalah respons puncak bleomisin yang ditentukan dan *r_t* adalah jumlah respons semua puncak.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan bleomisin sulfat adalah steril, harus memenuhi persyaratan *Sterilitas dan Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Bleomisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan bleomisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk penyiapan sediaan injeksi harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Bleomisin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *dapar nomor 16* dan encerkan secara kuantitatif dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika Bleomisin sulfat digunakan untuk penyiapan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi.

BLEOMISIN UNTUK INJEKSI

Bleomycin for Injection

Bleomisin untuk Injeksi mengandung Bleomisin Sulfat setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% bleomisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bleomisin Sulfat BPFI*; Sebelum digunakan keringkan dalam desikator berisi fosfor pentoksida *P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu ruang selama 3 jam. Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya dan biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka, sangat higroskopis. *Endotoksin BPFI*; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per unit bleomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Air <1031> *Metode I C* Tidak lebih dari 6,0% siapkan zat untuk tes berikut: Gunakan jarum suntik kering untuk menyuntikkan 4 ml metanol anhidrat melalui septum dari 2 wadah yang telah ditara berurutan dan kocok sampai larut. Gunakan jarum suntik yang sama, aspirasi isi dari dua wadah, pindahkan ke dalam labu titrasi dan titrasi. Lakukan penetapan blangko pada 8 ml metanol anhidrat. Tetapkan berat wadah kosong dan hitung presentasi air.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi*, *pH*, *Tembaga* dan *Kandungan bleomisin* seperti tertera pada *Bleomisin Sulfat*. Juga memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

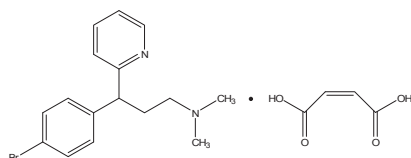
Larutan uji Konstitusikan isi wadah seperti tertera pada etiket. Keluarkan seluruh isi menggunakan alat suntik jarum hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

BROMFENIRAMIN MALEAT

Brompheniramine Maleat



(±)-2-*p*-Bromo- α -(dimetilamino)etilbenzilpiridin maleat (1:1) [980-71-2]

$C_{16}H_{19}BrN_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 435,31

Bromfeniramin Maleat dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{16}H_{19}BrN_2 \cdot C_4H_4O_4$.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Bromfeniramin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bromfeniramin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 35 μ g per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bromfeniramin Maleat BPFI*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Jarak lebur <1021> Antara 130° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 5 ml *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,2 m x 4 mm x berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor masing-masing berturut-turut pada suhu 190°, 250° dan 250°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa, atur laju alir hingga waktu retensi puncak utama 6 - 7 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak bromfeniramin maleat tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 1 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak bromfeniramin dan ukur masing-masing respons puncak. Hitung persentase jumlah semua respons puncak asing (kecuali puncak pelarut dan asam maleat jika ada).

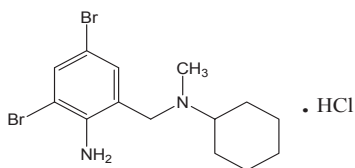
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 425 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes indikator *kristal violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 21,77 mg $C_{16}H_{19}BrN_2 \cdot C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BROMHEKSIN HIDROKLORIDA

Bromhexine Hydrochloride



N-(2-Amino-3,5-dibromobenzil)-*N*-metilsikloheksanmin
hidroklorida [611-75-6]
 $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ BM 412,6

Bromheksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% Bromheksin Hidroklorida, $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Bromheksin Hidroklorida BPFI*; *Senyawa Sejenis C Bromheksin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bromheksin Hidroklorida BPFI*. Jika spektrum yang berasal dari padatan menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding secara terpisah dalam *metanol P*, uapkan hingga kering dan gunakan residu untuk penetapan.

B. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 1 ml *metanol P* dan tambahkan 1 ml air. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Warna dan akromisitas <1291> Larutkan 600 mg zat dalam 20 ml *metanol P*: Larutan jernih dan warna tidak lebih intensif daripada larutan pembanding W_6 .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; Lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A bromheksin, senyawa sejenis B bromheksin, senyawa sejenis C bromheksin, senyawa sejenis D bromheksin dan senyawa sejenis E bromheksin tidak lebih dari 0,2%; tidak lebih dari satu puncak senyawa sejenis bromheksin yang lebih besar dari 0,1%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam fosfat pH 7,0 Pipet 0,5 ml *asam fosfat P* ke dalam labu berisi 950 ml air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan lebih kurang 1,5 ml *trietilamin P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat pH 7,0-asetonitril P* (20:80). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis C Bromheksin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan 1 ml *Larutan uji*. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 248 nm dan kolom 12 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1 "end capped"* dengan ukuran partikel 3 μm . Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis C bromheksin dan puncak bromheksin hidroklorida tidak kurang dari 12,0; waktu retensi relatif bromheksin, senyawa sejenis A bromheksin, senyawa sejenis B bromheksin, senyawa sejenis C bromheksin dan senyawa sejenis D bromheksin berturut turut adalah 1,0; 0,1; 0,2; 0,4 dan 0,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 2,5 kali waktu retensi bromheksin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase cemaran berdasarkan perbandingan puncak kromatogram. Abaikan puncak dengan respons setengah kali respons puncak utama *Larutan baku 2*.

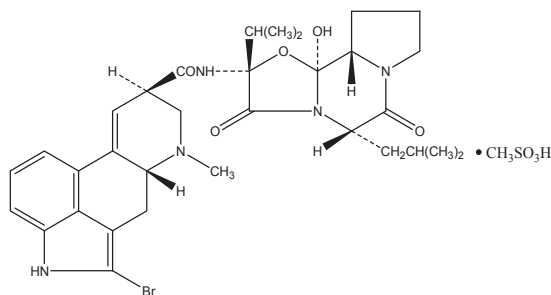
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 70 ml *etanol P* dan tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* tentukan titik akhir secara potensiometrik. Baca volume diantara 2 titik infleksi.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 41,26 mg $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$

Wadah dan penyimpanan Terlindung cahaya.

BROMOKRIPTIN MESILAT

Bromocriptine Mesilate



2-Bromoergokriptina monometanasulfonat (garam)

[22260-51-1]

$C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$

BM 750,70

Bromokriptin Mesilat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% Bromokriptin Mesilat, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih atau sedikit berwarna; tidak berbau atau berbau khas lemah.

Baku pembanding *Bromokriptin Mesilat BPFI*; higroskopis, lakukan penetapan senyawa mudah menguap menggunakan analisis termogravimetrik. Panaskan 5 - 10 mg zat, mulai dari 25° - 160° dengan kenaikan 10° per menit dan dialiri *nitrogen P* dengan laju alir lebih kurang 45 ml per menit. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat yang sejuk.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bromokriptin Mesilat BPFI*.

B. Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 200 ml *asam metanasulfonat 0,1 M* dalam *metanol P*: spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bromokriptin Mesilat BPFI*.

Warna dan Akromisitas <1291>

Larutan padanan Buat larutan A, B dan C yang masing-masing mengandung *kobalt(II) klorida LP*,

besi(III) klorida LP, *tembaga(II) sulfat LP* dan larutan *asam klorida P* (1 dalam 40) dengan perbandingan sebagai berikut: A. (3,0:3,0:2,4:31,6), B. (1,0:2,4:0,4:36,2) dan C. (0,6:2,4:0:37,0).

Prosedur Larutkan 100 mg zat dalam 10,0 ml *metanol P*, bandingkan larutan ini dengan 10 ml *Larutan padanan* dalam tabung yang jenisnya sama: larutan harus jernih dan warnanya tidak lebih gelap dari *Larutan padanan A*, B dan C.

Rotasi jenis <1081> Antara +95° dan +105°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat dalam 10 ml *metilen klorida P-metanol P* (1:1).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan dengan cara *Analisis Termal* <741>, tetapkan persentase zat yang menguap dengan analisis termogravimetrik menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama. Panaskan zat uji dengan kenaikan 10° per menit dan dialiri *nitrogen P* dengan laju alir lebih kurang 45 ml per menit. Rekam termogram dari suhu 25°-160°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kandungan asam metanasulfonat Tidak kurang dari 12,5% dan tidak lebih dari 13,4%, CH_3SO_3H , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu titrasi, larutkan dalam 70 ml *metanol P*, titrasi dengan *kalium hidroksida metanol 0,1 N LV* dengan dialiri gas *nitrogen P*, tentukan titik akhir secara potensiometrik dan lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *kalium hidroksida metanol 0,1 N*
setara dengan 9,61 mg CH_3SO_3H

Kemurnian kromatografi Bromokriptin tidak lebih dari 0,4%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7,0 Timbang saksama lebih kurang 27,22 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 ml. Pipet 50 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 29,1 ml *natrium hidroksida 0,2 M*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar sitrat Buat larutan *asam sitrat 0,1 N*, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam klorida P*.

Pengencer Campuran *metanol P-Dapar sitrat* (1:1).

Larutan A Campuran *Dapar fosfat pH 7,0-asetonitril P* (57:43).

Larutan B Campuran *Dapar fosfat pH 7,0-asetonitril P* (40:60).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah α -ergokriptin dan zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan dengan *Dapar sitrat* sejumlah volume sama, encerkan kembali dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 4,6 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 46 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dengan 5,0 ml *metanol P* dan encerkan dengan *Dapar sitrat* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 μ m. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Kesetimbangan
0-18	100	0	Isokratik
18-30	100→0	0→100	Gradien linier
30-40	0	100	Isokratik
40-41	0→100	100→0	Gradien linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif α -ergokriptin dan bromokriptin mesilat berturut-turut lebih kurang 0,46 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak α -ergokriptin dan puncak bromokriptin mesilat tidak kurang dari 15; dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak bromokriptin mesilat antara 17 dan 20 menit; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$1000 F \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif yang setara dengan 0,7 untuk tiap puncak eluasi pada waktu retensi relatif 0,9 atau kurang dan setara dengan 1,0 untuk semua puncak lainnya; *C* adalah kadar *Bromokriptin Mesilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat

dalam mg yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan *r_s* adalah respons puncak bromokriptin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam labu titrasi, larutkan dalam 80 ml campuran *anhidrida asetat P-asam asetat glasial P* (7:1). Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik dan lakukan titrasi blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 75,07 mg $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan di tempat sejuk.

TABLET BROMOKRIPTIN MESILAT Bromocriptine Mesylate Tablet

Tablet Bromokriptin Mesilat mengandung Bromokriptin Mesilat, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bromokriptin Mesilat BPFI*; higroskopis, lakukan penetapan senyawa mudah menguap menggunakan analisis termogravimetrik. Panaskan 5 - 10 mg zat mulai dari 25° - 160° dengan kenaikan 10° per menit dan dialiri *nitrogen P* dengan laju alir lebih kurang 45 ml per menit. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk.

Identifikasi Harga *R_f* dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Enceran larutan baku* yang diperoleh pada penetapan *Senyawa sejenis*.

Senyawa sejenis Jumlah senyawa sejenis tidak lebih dari 5,0%; [Catatan Lakukan pengujian dengan segera dan terlindung dari cahaya matahari maupun cahaya lampu, pembuatan *Larutan uji* dan penotolan dilakukan terakhir.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran metilen klorida *P-dioksan P-etanol P-amonium hidroksida P* (180:15: 5:0,1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 0,10 mg; 0,30 mg dan 0,50 mg bromokriptin per ml atau setara dengan lebih kurang 1,0%; 3,0% dan 5,0%.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg bromokriptin, masukkan ke

dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 10,0 ml *metanol P* dan campur selama 20 menit. Sentrifus pada 4000 rpm selama 10 menit biarkan memisah dan gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl *Larutan baku* dan 10 µl *Enceran larutan baku* dan 50 µl *Larutan uji* dalam bentuk pita 1 cm pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Keringkan lempeng dalam aliran udara dingin selama 5 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dalam hampa udara pada suhu ruang selama 15 menit. Semprot lempeng dengan larutan *o-fitalaldehid P* 0,2% dalam *asam sulfat P*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet panjang. Bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku* 3,0% dan bercak sisa lain tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku* 1,0%.

Disolusi <1231>

Uji 1 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji 1 Disolusi*.

Media disolusi: 500 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 1: 120 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$, yang terlarut secara spektrofotometri dari alikuot yang baru disaring melalui penyaring serat kaca dan larutan baku *Bromokriptin Mesilat BPFI*, dalam media yang sama pada panjang gelombang eksitasi 315 nm dan panjang gelombang emisi 445 nm. Sejumlah *etanol P* tidak lebih dari 5% volume total larutan baku dapat digunakan untuk melarutkan *Bromokriptin Mesilat BPFI*, sebelum diencerkan dengan *Media disolusi*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) *Bromokriptin*, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji 2 Disolusi*.

Media disolusi: 500 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-amonium karbonat 0,01 M* (65:35), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang sama dengan alikuot.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom

30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah *Bromokriptin*, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, yang terlarut dengan membandingkan respons puncak alikuot terhadap *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) *Bromokriptin*, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFI*, larutkan dalam campuran *etanol P-air* (1:1) hingga kadar 57 µg per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml campuran *etanol P-air* (1:1) dan kocok selama 30 menit. Encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda, saring melalui penyaring serat kaca berpori 0,7 µm, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 306 nm terhadap blangko campuran *etanol P-air* (1:1). Hitung jumlah dalam mg *Bromokriptin*, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{654,59}{750,70} \right) \left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

654,59 dan 750,70 berturut-turut adalah bobot molekul dari *Bromokriptin* dan *Bromokriptin mesilat*; *T* adalah jumlah *Bromokriptin* dalam tablet yang tertera pada etiket dalam mg; *C* adalah kadar *Bromokriptin Mesilat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar *Bromokriptin* dalam µg per ml *Larutan uji*, dari jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-amonium karbonat 0,01 M* (65:35), saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 11 mg *Bromokriptin Mesilat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg *Bromokriptin*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 40 ml *metanol P* dan aduk selama 20 menit, terlindung cahaya. Saring

secara kuantitatif melalui penyaring kaca masir halus ke dalam labu tentukur 50-ml, cuci penyaring dengan *metanol P*, tambahkan cairan cucian pada filtrat dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: koefisien variasi pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{654,59}{750,70} \right) 50C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

654,59 dan 750,70 adalah bobot molekul bromokriptin dan bromokriptin mesilat; *C* adalah kadar *Bromokriptin Mesilat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah luas puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

BUAH ADAS MANIS

Anisi Fructus

Buah Adas manis adalah buah *Pimpinella anisum* L. (Familia *Umbelliferae*) telah dikeringkan. Kadar minyak atsiri tidak kurang dari 2,0% v/b.

Pemerian Bau menyerupai anetol.

Makroskopik Buah utuh dengan tangkai kecil tipis kaku, agak melengkung; kremokarp bulat telur, agak tertekan secara lateral, hijau kekuningan atau abu-abu kehijauan, panjang 3 - 5 mm, lebar hingga 3 mm, stilopodium dengan dua ujung tangkai pendek melengkung terbalik. Merikarp melekat dengan puncaknya pada karfopora dengan bidang permukaan sambungan dan permukaan punggung cembung yang akhirnya ditutup dengan trikoma berbintik-bintik pendek dapat dilihat menggunakan lensa dengan lima punggung bukit primer, terbentang membujur terdiri atas 3 punggung dorsal dan 2 punggung lateral, warna tidak mencolok dan pucat.

Mikroskopik Irisan melintang merikarp menunjukkan epikarp ditutup sejumlah rambut penutup pendek

biasanya berupa sel tunggal berbentuk kerucut dengan dinding tebal dan kulit luar berbintik-bintik. Pada sisi dorsal mesokarp menunjukkan sebagian besar lapisan sel vitae yang bersambungan. Punggung bukit mengandung jaringan fibrovaskuler yang sempit. Pada daerah sambungan terdapat sklerida sempit memanjang-membujur dengan banyak noktah. Endosperm di dalam selubung sel poligonal berdinding tebal, tidak berwarna, mengandung banyak tetesan minyak lemak butiran aleuron dan kalsium oksalat bentuk roset.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Aduk 100 mg serbuk simplisia dengan 2 ml *diklorometan P* selama 15 menit saring, uapkan filtrat di atas tangas air pada suhu 60° dan larutkan residu dalam 0,5 ml *toluen P*.

Larutan pembanding Larutkan 3 µl anetol dan 40 µl minyak zaitun *P* dalam 1 ml *toluen P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah 2 µl dan 3 µl *Larutan uji* dan 1 µl, 2 µl dan 3 µl *Larutan pembanding* pada lempeng *Silika gel GF254* (diameter 10 - 40 µm, mengandung lebih kurang 13% kalsium hemihidrat dan 1,5% indikator fluoresein, intensitas maksimum pada 254 nm). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak *toluen P* hingga merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan kering di udara. Amati lempeng dibawah cahaya ultraviolet 254 nm, bercak gelap sesuai dengan anetol terlihat pada bagian tengah kromatogram. Semprot lempeng dengan larutan segar *asam fosfomolibdat P* 20% dalam *etanol P* dan panaskan pada suhu 120° selama 5 menit. Kromatogram yang diperoleh dari 2 µl *Larutan uji* menunjukkan bercak warna biru dengan latar belakang kuning sesuai dengan bercak anetol. Ukuran bercak ini lebih besar dari kromatogram 1 µl dan lebih kecil dari kromatogram 3 µl *Larutan pembanding*. Bercak biru trigliserida terlihat pada sepertiga bagian bawah kromatogram *Larutan uji*, sesuai dengan letak bercak biru trigliserida minyak zaitun kromatogram *Larutan pembanding*.

Bahan asing Tidak lebih dari 2%, lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 2,5% lakukan penetapan sebagai berikut: Abu yang diperoleh dari penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671> ditambah 15 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, tutup krus dengan kaca arloji, didihkan selama 10 menit dan biarkan dingin. Saring melalui kertas saring bebas abu, cuci dengan air panas sampai filtrat tidak bereaksi asam; keringkan dan pijarkan; biarkan dingin dalam desikator, timbang. Ulangi pemijaran hingga perbedaan dua kali penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 1 mg. Hitung persentase terhadap simplisia yang digunakan.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 12,0%; lakukan penetapan menggunakan 2 g serbuk.

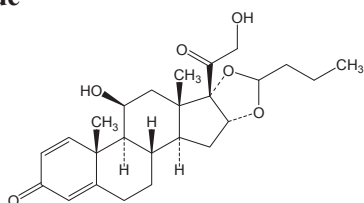
Air <1031> *Metode II* Tidak lebih dari 7,0% lakukan penetapan menggunakan 10 g serbuk.

Penetapan kadar Lakukan *Penetapan kadar minyak atsiri* dengan *Alat I* seperti tertera *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>, menggunakan 10 g bahan, 100 ml air sebagai cairan destilasi, labu alas bulat 250 ml dan destilasi selama 2 jam.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan lembab.

BUDESONID

Budesonide



(*RS*)-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-dien-3,20-dionsiklik 16,17-asetal dengan butiraldehida.

[51372-29-3; 51372-28-2; 51333-22-3]

C₂₅H₃₄O₆

BM 430,53

Budesonid adalah suatu campuran epimer A (C-22A) dan epimer B (C-22R). Mengandung epimer A, tidak kurang dari 44,0% dan tidak lebih dari 51,0%; jumlah kedua epimer, C₂₅H₃₄O₆, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Catatan Semua larutan yang mengandung budesonid disimpan terlindung cahaya.]

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air dan dalam heptan.

Baku pembanding *Budesonid BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Budesonid BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 μ g per ml dalam metanol *P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Budesonid BPFI*.

Batas mikroba <51> Total angka mikroba aerobik tidak lebih dari 1000 cfu per g; total angka kapang dan kamir tidak lebih dari 100 cfu per g.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Budesonid 21-asetat Tidak lebih dari 0,1%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif epimer budesonida 21-asetat tereluasi pertama, epimer budesonida 21-asetat tereluasi kedua, epimer budesonid tereluasi pertama (epimer B), epimer budesonid tereluasi kedua (epimer A), berturut-turut lebih kurang 3,1; 3,2; 1,0; dan 1,1; efisiensi kolom puncak budesonid epimer B tidak kurang dari 5500 lengkung teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase budesonid 21-asetat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah jumlah respons puncak dua epimer budesonid 21-asetat; dan r_s adalah jumlah respons puncak dua budesonid.

11-ketobudesonid Tidak lebih dari 0,2%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-isopropanol P* (65:26:9). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dua epimer 11-ketobudesonid; 21-dehidrobudesonid; 14,15-dehidrobudesonid; dan epimer budesonid terelusi pertama (epimer B) berturut-turut lebih kurang 0,73 dan 0,78; 0,68; 0,84 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak epimer pertama 11-ketobudesonid dan puncak 21-dehidrobudesonid tidak kurang dari 1,0 dan antara epimer kedua 11-ketobudesonid dan 14,15-dehidro budesonid tidak kurang dari 1,2; efisiensi kolom puncak budesonid epimer B tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase 11-ketobudesonid dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_U} \right)$$

r_i adalah jumlah respons puncak dua ketobudesonid dan r_U adalah jumlah respons puncak dua budesonid.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak budesonid epimer B tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak tiap cemaran dan r_S adalah jumlah respons semua puncak; masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel		
Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
16α-hidroksilprednisolon ¹	0,11	0,2
D-homo budesonid ²	0,36	0,10
21- dehidrobudesonid (epimer) ³	0,61;0,66	0,07
14,15-dehidrobudesonid ⁴	0,86	0,10
Jumlah cemaran spesifik	-	0,4
		masing-masing
Cemaran lain	-	0,10
Jumlah cemaran tidak spesifik	-	0,4

¹11β, 16α, 17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion.

²16α,17-[(1*RS*)-etilidenbis(oxo)]-11β,21-dihidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion.

³16α,17-[(1*RS*)-butilidenbis(oxo)]-11β-hidroksi-3,20-dioksopregna -1,4-diena-21-al.

⁴16α,17-[(1*RS*)-butilidenbis(oxo)]-11β-21-dihidroksipregna-1,4,14-triena-3,20-dion.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 3,17 g *natrium fosfat monobasa P* dalam air, tambahkan 0,23 g *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Atur pH hingga 3,2±0,1.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (68:32), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Budesonid BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Jumlah *asetonitril P* dalam *Larutan baku* tidak lebih 30% dari volume akhir.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 15 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk epimer A terhadap epimer B adalah 1,1; resolusi, *R*, antara dua puncak epimer budesonid lebih besar dari 1,5; dan efisiensi kolom puncak budesonid epimer B tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase epimer A, C₂₅H₃₄O₆, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left[\frac{r_{UA}}{(r_{UA} + r_{UB})} \right]$$

r_{UA} dan r_{UB} berturut-turut adalah respons puncak epimer A dan epimer B dari *Larutan uji*.

Hitung jumlah dalam mg budesonid, C₂₅H₃₄O₆, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left[\frac{(r_{UA} + r_{UB})}{(r_{SA} + r_{SB})} \right]$$

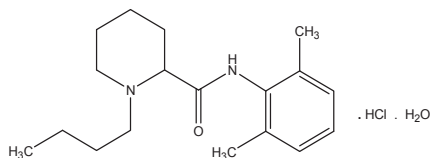
C adalah kadar *Budesonid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_{SA} dan r_{SB} berturut-turut adalah respons

puncak epimer A dan epimer B yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

BUPIVAKAIN HIDROKLORIDA

Bupivacaine Hydrochloride



(±)-1-Butil-2',6'-pipekoloksilidida monohidroklorida, monohidrat [73360-54-0]

$C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ BM 342,90
Anhidrat [18010-40-7] BM 324,90

Bupivakain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; melebur pada lebih kurang 248° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform dan dalam aseton.

Baku pembanding *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 230 mg zat dalam 15 ml air, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 1 ml *amonium hidroksida 6 N*, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *kloroform P*, uapkan kloroform pada suhu ruang dengan mengalirkan *nitrogen P* dan keringkan sisa dalam hampa udara. Tambahkan 2 ml *kloroform P* dan larutkan: spektrum serapan inframerah larutan dalam sel menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bupivakain Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 500 µg per ml dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 271 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 50 mg zat dalam 10 ml air, masukkan ke dalam corong pisah kecil, basakan dengan *amonium hidroksida 6 N*, ekstraksi dengan 10 ml *eter P*:

lapisan air menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B dan C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpi.

Sisa pelarut Jumlah kandungan etanol dan isopropanol tidak lebih dari 2%. Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku etanol Pipet 2 ml *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 0,08% etanol.

Larutan baku isopropanol Pipet 2 ml *isopropanol P* dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 0,004% isopropanol.

Larutan uji Timbang saksama 1,0 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 4 mm berisi bahan pengisi *S3*. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor masing-masing berturut-turut pada suhu 200°, 175° dan 280°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku etanol* dan *Larutan baku isopropanol* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak etanol dan isopropanol. Hitung persentase etanol dengan rumus:

$$2 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

dan hitung persentase isopropanol dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons analit *Larutan uji* yang bersesuaian dengan analit dalam *Larutan baku etanol* dan *Larutan baku isopropanol*.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran kloroform *P-isopropilamina P* (99:1).

Fase gerak Campuran heksan *P-isopropilamina P* (97:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bupivakain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 20,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20,0 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana tertutup dengan cawan berisi 1 g *iodum P* dan biarkan selama lebih kurang 5 menit. Angkat lempeng, semprot lempeng dengan *asam sulfat 7 N*, amati kromatogram. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*; ukuran dan intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama yang diperoleh dari *Enceran larutan baku* (0,5%) dan jumlah ukuran dan intensitas dari semua bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari empat kali bercak utama dari *Enceran larutan baku* (2,0%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, larutkan dalam 20 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, 3 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai titik akhir warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 32,49 mg $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI BUPIVAKAIN HIDROKLORIDA

Bupivacaine Hydrochloride Injection

Injeksi *Bupivakain Hidroklorida* adalah larutan steril *bupivakain hidroklorida* dalam *Air untuk Injeksi*. Injeksi *bupivakain hidroklorida* mengandung *bupivakain hidroklorida*, $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan pada wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik,

penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg *bupivakain hidroklorida* dengan *asam klorida 0,01 N* hingga 25 ml dan lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, mulai dari "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah".

B. Waktu retensi puncak *bupivakain* dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg *bupivakain hidroklorida*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 6,8 Larutkan 1,94 g *kalium fosfat monobasa P* dan 2,48 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air. Jika perlu atur pH dengan *kalium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat 1 M* hingga pH 6,8.

Fase gerak Buat larutan segar campuran *asetonitril P-Dapar fosfat pH 6,8* (65:35). Jika perlu atur hingga pH $7,7 \pm 0,2$ dengan *asam fosfat 1 M*. Saring melalui penyaring membran 1 µm atau lebih halus dan awaudarakan.

Larutan baku internal Buat larutan *dibutil ftalat P* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 1,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Bupivakain Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10,0 ml air, jika perlu sonikasi. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 50 mg *bupivakain hidroklorida*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm, kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir 2 ml per menit. Suntikkan tiga kali *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor resolusi antara *bupivakain hidroklorida* dan *dibutil ftalat* tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif perbandingan puncak *bupivakain hidroklorida* terhadap puncak *dibutil ftalat* tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif dibutil ftalat dan bupivakain hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 1,2 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg bupivakain hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$, dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

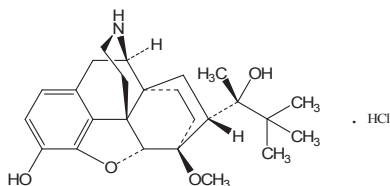
$$W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot dalam mg *Bupivakain Hidroklorida BPFI* dihitung sebagai anhidrat dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak bupivakain hidroklorida terhadap baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Injeksi yang mengandung bupivakain hidroklorida 0,5% atau kurang dapat dikemas dalam wadah dosis ganda 50 ml.

BUPRENORFIN HIDROKLORIDA

Buprenorphine Hydrochloride



21-Siklopropil-7α-[(S)-1-hidroksi-1,2,2-trimetilpropil]-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrooripavina hidroklorida [53152-21-9]
 $C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$ BM 504,10

Buprenorfin Hidroklorida mengandung $C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$, tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih, bersifat sedikit asam.

Kelarutan Sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Buprenorfin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya. *Senyawa Sejenis A Buprenorfin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya

pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Buprenorfin Hidroklorida BPFI*.

B. Ke dalam 0,5 ml larutan zat dengan kadar 50 mg per ml *metanol P*, tambahkan 0,2 ml larutan *kalium besi(III) sianida P* (1 dalam 10) yang dibuat segar (pada saat akan digunakan) dan 0,5 ml *besi(III) klorida LP*, segera terjadi warna biru.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -92° dan -98°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg zat per ml *metanol P*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,65%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-larutan *amonium asetat P* 1%-*asam asetat glasial P* (60:10:0,01), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Buprenorfin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis A Buprenorfin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 12,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak buprenorfin hidroklorida dan puncak senyawa sejenis A buprenorfin hidroklorida tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 6500 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Lakukan kromatografi tidak kurang dari dua kali waktu retensi buprenorfin hidroklorida. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara buspiron hidroklorida dan baku internal tidak kurang dari 4 dan simpangan baku relatif yang ditetapkan dari respons puncak buspiron pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif propilparaben lebih kurang 0,55 dan buspiron hidroklorida 1,0. Hitung jumlah dalam mg, buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$, dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Buspiron hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak buspiron hidroklorida terhadap propilparaben *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat, dan pada suhu ruang terkendali.

TABLET BUSPIRON HIDROKLORIDA

Buspirone Hydrochloride Tablet

Tablet Buspiron Hidroklorida mengandung buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Buspiron Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah dibuka simpan dalam desikator. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Serbukkan 20 tablet, tambahkan 50 ml kloroform *P*, aduk selama 3 - 5 menit, saring ke dalam labu penguapan 250 ml. Uapkan larutan dengan suatu evaporator yang berputar pada pemanasan rendah hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dari hasil pemurnian yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Buspiron Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,01 *N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Buspiron Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 235 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Buspiron hidroklorida*.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet yang setara dengan lebih kurang 100 mg buspiron hidroklorida, ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 50 ml asam klorida 1 *N*, kocok selama 15 menit. Tambahkan lebih kurang 100 ml air, kocok selama 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda dan saring, buang 20 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml filtrat dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Buspiron hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

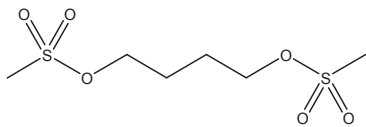
$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

L adalah jumlah mg buspiron hidroklorida per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar buspiron hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Buspiron Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak buspiron hidroklorida terhadap propilparaben *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat dan pada suhu ruang terkendali.

BUSULFAN

Busulfan



1,4-Butanadiol dimetanasulfonat [55-98-1]

$C_6H_{14}O_6S_2$

BM 246,30

Busulfan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_6H_{14}O_6S_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel busulfan dan hindari kontak dengan kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Lebur lebih kurang 100 mg zat dengan lebih kurang 100 mg kalium nitrat P dan lebih kurang 250 mg butiran kalium hidroksida P. Dinginkan, larutkan residu dalam air, asamkan dengan asam klorida 3 N dan tambahkan beberapa tetes barium klorida LP: terbentuk endapan putih.

B. Pada 100 mg zat tambahkan 10 ml air dan 5 ml natrium hidroksida 1 N. Panaskan hingga diperoleh larutan jernih: terjadi bau khas asam metanasulfonat.

C. Dinginkan larutan yang diperoleh pada uji Identifikasi B dan bagi menjadi dua bagian yang sama. Pada larutan pertama tambahkan 1 tetes kalium permanganat LP: warna merah ungu berubah menjadi lembayung kemudian biru dan akhirnya berwarna hijau zamrud. Asamkan larutan kedua dengan asam sulfat 2 N, tambahkan 1 tetes kalium permanganat LP: warna permanganat tidak hilang.

Jarak lebur <1021> Antara 115° dan 118° .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 60° dalam hampa udara hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Tambahkan lebih kurang 30 ml air, goyangkan, tambahkan fenolftalein LP dan netralkan dengan natrium hidroksida 0,05 N. Hubungkan labu dengan pendingin udara, refluks dan didihkan perlahan-lahan selama tidak kurang dari 30 menit, tambahkan air agar volume tetap. Dinginkan hingga suhu ruang. Titrasi dengan natrium hidroksida 0,05 N LV, menggunakan indikator fenolftalein LP.

Tiap ml natrium hidroksida 0,05 N
setara dengan 6,158 mg $C_6H_{14}O_6S_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tercantum peringatan penanganan secara hati-hati untuk mencegah terhirup atau kontak dengan kulit.

TABLET BUSULFAN

Busulfan Tablet

Tablet Busulfan mengandung Busulfan, $C_6H_{14}O_6S_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Serbukkan sejumlah tablet secukupnya, ekstraksi beberapa kali dengan aseton P. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap dengan aliran udara sampai kering: residu memenuhi uji Identifikasi seperti tertera pada Busulfan, dan melebur pada suhu lebih kurang 115° .

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit; lakukan penetapan tanpa menggunakan cakram.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

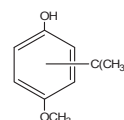
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 40 tablet. [Perhatian Hindari terhirupnya serbuk halus.] Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 80 mg busulfan, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 20 ml aseton P sambil diaduk, diamkan agar zat yang tidak larut mengendap, kemudian tuang beningan melalui penyaring kaca masir ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Uapkan kumpulan ekstrak aseton sampai lebih kurang 10 ml, tambahkan fenolftalein LP dan netralkan dengan natrium hidroksida 0,05 N. Uapkan sampai kering, tambahkan 30 ml air dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Busulfan, mulai dari "Hubungkan labu".

Tiap ml natrium hidroksida 0,05 N
setara dengan 6,158 mg $C_6H_{14}O_6S_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BUTIL HIDROKSIANISOL

Butyl hydroxyanisole



tert-Butil-4-metoksifenol [25013-16-5]

$C_{11}H_{16}O_2$

BM 180,25

Butil Hidroksianisol mengandung tidak kurang dari 98,5% $C_{11}H_{16}O_2$.

Pemerian Padatan seperti lilin; putih atau agak kekuningan; bau khas lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam propilenglikol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding 3-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPFI; simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. 2-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPFI; simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Pada 5 ml larutan zat dalam etanol P 72% (1 dalam 10.000) tambahkan 2 ml larutan natrium borat P (1 dalam 50) dan 1 ml larutan 2,6-diklorokuinon-klorimida P dalam etanol mutlak P (1 dalam 10.000); terjadi warna biru.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 10 g.

Arsen <321> Metode II Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode V Memenuhi syarat.
Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama 500 mg 4-*tert*-butilfenol, larutkan dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan aseton P sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama 3-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPFI, larutkan masing-masing dalam Larutan baku internal hingga kadar lebih kurang 9 mg 3-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPFI dan lebih kurang 1 mg 2-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPFI per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, larutkan dalam labu tentukur 10-ml dengan Larutan baku internal, encerkan dengan Larutan baku internal sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom tahan karat 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 10% fase cair G26 pada partikel penyangga SIA. Pertahankan suhu kolom antara 175° - 185°. Gunakan helium P kering sebagai gas pembawa. Suntikkan beberapa kali Larutan baku dan rekam luas puncak seperti tertera pada Prosedur: Simpangan baku relatif tidak lebih dari 2% untuk 3-*tert*-Butil-4-hidroksianisol dan 6% untuk isomer 2-*tert*-Butil-4-hidroksianisol; resolusi, R, kedua isomer tidak kurang dari 1,3 dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

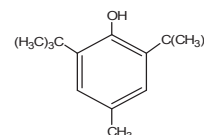
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Ukur luas puncak tiap isomer dan baku internal dalam tiap kromatogram dan hitung jumlah dalam mg, tiap isomer butil hidroksianisol, $C_{11}H_{16}O_2$, yang digunakan dengan rumus:

$$10 C_s \left(\frac{R_U}{R_s} \right)$$

C_s adalah kadar isomer dalam mg tiap ml isomer dalam Larutan baku; R_U dan R_s berturut-turut adalah perbandingan luas puncak tiap isomer dan baku internal dalam kromatogram Larutan baku dan Larutan uji. Hitung jumlah dalam mg dengan menambahkan jumlah kedua isomer.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BUTIL HIDROKSITOLUEN Butyl Hydroxytoluene



2,6-Di-*tert*-butil-*p*-kresol [128-37-0]
 $C_{15}H_{24}O$

BM 220,35

Butil Hidroksitoluen mengandung tidak kurang dari 99,0% $C_{15}H_{24}O$.

Pemerian Hablur padat; putih; bau khas lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam propilenglikol; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Pada 10 ml larutan zat dalam metanol P (1 dalam 100.000) tambahkan 10 ml air, 2 ml larutan natrium nitrit P (3 dalam 1000) dan 5 ml larutan dianisidina dihidroklorida P (1 dalam 500), yang dibuat dengan melarutkan 200 mg dianisidina dihidroklorida P dalam campuran 40 ml metanol P dan 60 ml asam klorida 1 N; terjadi warna jingga merah dalam waktu 3 menit. Tambahkan 5 ml kloroform P, kocok: lapisan kloroform menunjukkan warna ungu atau warna magenta yang memudar bila terkena cahaya.

Suhu beku <1101> Tidak kurang dari 69,2°; sesuai tidak kurang dari 99,0% $C_{15}H_{24}O$.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,002%; lakukan penetapan dengan cara berikut: Timbang saksama lebih kurang 50 g zat, masukkan dalam krus yang telah ditara, pijarkan hingga mengarang dan dinginkan, basahi abu

dengan 1 ml *asam sulfat P* dan lanjutkan pemijaran hingga sempurna dengan pemanasan pada suhu $800^{\circ}\pm 25^{\circ}$ selama 15 menit sampai bobot tetap.

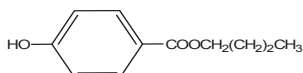
Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BUTILPARABEN

Butylparaben



Butil-p-hidroksibenzoat [94-26-8]

$C_{11}H_{14}O_3$

BM 194,23

Butylparaben mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% Butylparaben, $C_{11}H_{14}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur halus tidak berwarna atau serbuk putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam gliserin; mudah larut dalam aseton, dalam etanol, dalam eter dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Butylparaben BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Butylparaben BPFI*.

Keasaman Panaskan 750 mg zat dalam 15 ml air pada suhu 80° selama 1 menit, dinginkan dan saring; filtrat bereaksi netral atau asam terhadap *lakmus P*. Pada 10 ml filtrat, tambahkan 0,20 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan 2 tetes *merah metil LP*; larutan berwarna kuning.

Jarak lebur <1021> Antara 68° dan 72° .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat masukkan ke dalam labu, tambahkan 40,0 ml *natrium hidroksida 1 N LV* dan bilas dinding labu, tambahkan 5 tetes *biru bromotimol LP*. Titrasi kelebihan natrium hidroksida dengan *asam sulfat 1 N LV* sampai pH 6,6 dengan membandingkan warna *dapar fosfat pH 6,6* yang

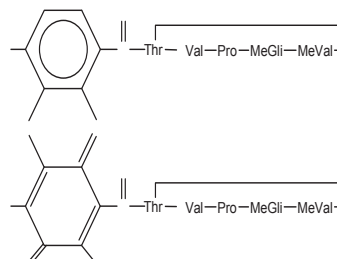
mengandung indikator dengan perbandingan sama. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 194,2 mg $C_{11}H_{14}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DAKTINOMISIN

Dactinomycin



Aktinomisin D [50-76-0]

$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$

BM 1255,42

Daktinomisin mengandung tidak kurang dari 950 μ g dan tidak lebih dari 1030 μ g $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Penanganan harus hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel Daktinomisin dan kontak dengan kulit.]

Pemerian Serbuk hablur, merah terang; agak higroskopis; dapat dipengaruhi oleh cahaya dan panas.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam air pada suhu 10° dan sukar larut dalam air pada suhu 37° ; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Daktinomisin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Daktinomisin BPFI*; serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 445 nm tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% dari *Daktinomisin BPFI* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dan potensi *Baku pembanding*. Perbandingan serapan pada 240 nm dan pada 445 nm antara 1,30 dan 1,50.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 100 unit *Endotoksin BPFI* per mg.

Rotasi jenis <1081> Antara -292° dan -317° , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan pada suhu 20° , menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 1 mg zat per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang dibuat segar, terlindung dari cahaya.]

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-natrium asetat* 0,04 M-asam asetat 0,07 M (46:25:25), saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 μm , atau yang lebih kecil dan awaudarkan. [Catatan *Kadar asetonitril dapat beragam untuk memperoleh kinerja sistem kromatografi dan waktu eluasi yang sesuai.*]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Daktinomisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1200 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat larutkan dalam *Fase gerak* hingga 25,0 ml.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan tiga kali penyuntikan ulang *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi daktinomisin lebih kurang 25 menit. Hitung potensi dalam μg daktinomisin, $\text{C}_{62}\text{H}_{86}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$, per mg dengan rumus:

$$25 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Daktinomisin BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg daktinomisin yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan panas yang berlebihan.

DAKTINOMISIN UNTUK INJEKSI Dactinomycin for Injection

Daktinomisin untuk Injeksi adalah campuran steril dari Daktinomisin dan Manitol. Mengandung Daktinomisin, $\text{C}_{62}\text{H}_{86}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, hanya untuk jumlah 0,5 mg tiap wadah yang tertera pada etiket. [Perhatian Cegah terhirupnya partikel Daktinomisin dan kontak dengan kulit.]

Baku pembanding *Daktinomisin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, daktinomisin untuk injeksi yang telah dikonstitusi memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan lebih kurang 25 μg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Daktinomisin BPFI*. Perbandingan serapan pada 240 nm dan serapan 445 nm adalah antara 1,30 dan 1,50.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 100,0 unit *Endotoksin FI* per mg daktinomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan pengujian dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*, menggunakan sediaan uji yang dibuat sebagai berikut: konstitusi secara aseptis masing-masing wadah dengan menyuntikkan *Air untuk Injeksi* melalui penutup. Sebelum disaring, kumpulkan isi semua wadah secara aseptis dengan penambahan 200 ml *Cairan A*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan *larutan baku*

dan Larutan uji yang dibuat segar, terlindung dari cahaya.]

Fase gerak Campur asetonitril P-air (6:4), saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. [Catatan Kadar asetonitril P dapat beragam untuk memperoleh kinerja Sistem kromatografi dan waktu eluasi yang sesuai.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Daktinomisin BPFI, larutkan dan encerkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume Fase gerak, tambahkan ke dalam satu wadah Daktinomisin untuk Injeksi hingga kadar lebih kurang 250 µg daktinomisin per ml, bila perlu saring untuk memperoleh larutan jernih.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi daktinomisin lebih kurang 6 menit. Hitung potensi dalam mg daktinomisin, C₆₂H₈₆N₁₂O₁₆, per mg dengan rumus:

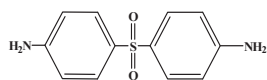
$$\left(\frac{CV}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar daktinomisin dalam µg per ml Larutan baku; V adalah volume Larutan uji dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk padatan steril tidak tembus cahaya seperti tertera pada Injeksi.

DAPSON

Dapsone



4,4'-Sulfonildianilina [80-08-0]

C₁₂H₁₂N₂O₂S

BM 248,30

Dapsone mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₂H₁₂N₂O₂S dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih krem; tidak berbau; rasa agak pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam aseton dan dalam asam mineral encer; sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding Dapsone BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Dapsone BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Dapsone BPFI.

Jarak lebur <1021> Antara 175° dan 181°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan campuran 100 mg zat dan 100 mg magnesium oksida P.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran kloroform P-aseton P-n-butilalkohol P-asam format P (60:15:15:10). [Catatan Fase gerak di buat segar, jenuhkan bejana kromatografi dengan fase gerak selama 30 menit sebelum digunakan.]

Penjerap Campuran silika gel P untuk lapis tipis kinerja tinggi setebal 150 - 200 µm.

Penampak bercak Larutan 4-dimetil-amino sinamaldehida P 0,1% dalam campuran volume sama asam asetat glasial P dan air.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah Dapsone BPFI larutkan dalam metanol P hingga kadar 12,5 mg per ml.

Larutan baku B Encerkan sejumlah volume Larutan baku A dengan metanol P hingga kadar 125 µg per ml.

Larutan baku C Encerkan sejumlah volume Larutan baku B dengan metanol P hingga kadar 62,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metanol P hingga kadar 12,5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 4 µl Larutan uji dan Larutan baku pada lempeng kromatografi. Keringkan dengan dialiri nitrogen P. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga tiga per empat

tinggi lempeng. Angkat lempeng biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Amati bercak dengan segera dan bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* terhadap bercak utama dari *Larutan baku*: tidak ada bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku C* (0,5%) dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Masukkan masing-masing 100 ml *isopropil alkohol P*, *asetonitril P* dan *etil asetat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan tanpa dicampur sejumlah *heksan P* sampai tanda, campur dan biarkan dingin hingga suhu ruang.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dapson BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar *Larutan baku* lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 10 µm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dapson BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET DAPSON

Dapsone Tablet

Tablet Dapson mengandung Dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dapson BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk halus tablet yang setara dengan lebih kurang 100 mg dapson ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5 ml *aseton P*, kocok selama 5 menit, saring dan uapkan filtrat hingga kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam, residu memenuhi *Identifikasi A* pada *Dapson*.

B. Gerus sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 100 mg dapson dengan 50 ml *metanol P* dan saring. Encerkan sejumlah filtrat dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan 1 dalam 200.000: larutan memenuhi *Identifikasi B* pada *Dapson*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml *asam klorida encer P* (2 dalam 100)

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan larutan yang dibuat sebagai berikut: masukkan alikot yang mengandung lebih kurang 0,2 mg dapson ke dalam labu tentukur 25-ml tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm dengan larutan baku pembanding yang diperlakukan sama.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100 ml, tambahkan 2 ml air dan biarkan selama 30 menit, goyangkan sesekali. Tambahkan lebih kurang 70 ml *metanol P* dan sonikasi hingga terdispersi sempurna, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan. Pipet sejumlah volume beningan, encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 8 µg dapson per ml. Timbang saksama sejumlah *Dapson BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 8 µg per ml. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 296 nm terhadap blangko metanol. Hitung jumlah dalam mg, dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah dapson dalam tablet yang tertera pada etiket, dalam mg; *C* adalah kadar *Dapson BPFI*, dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar dapson dalam µg per ml *Larutan uji*, dihitung berdasarkan jumlah dapson per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dapson*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg dapson masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 150 ml *metanol P* dan masukkan ke dalam tangas ultrasonik pada suhu 35° selama 15 menit dengan sesekali dikocok. Dinginkan hingga suhu kamar, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus sejumlah campuran hingga jernih. Pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dapson*. Hitung jumlah dalam mg dapson, C₁₂H₁₂N₂O₂S, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dapson BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

DARAH

Whole Blood

Darah adalah Darah yang telah dicampur dengan antikoagulan yang sesuai. Darah diperoleh dari donor sehat yang secara klinis, uji laboratorium terhadap darah dan riwayat medik, bebas dari zat yang dapat menularkan infeksi melalui transfusi darah atau komponen darah. Pemeriksaan dan pengujian yang dilakukan ditetapkan oleh instansi yang berwenang. Dengan metode pengujian yang sensitif, darah memberikan reaksi negatif terhadap antigen permukaan hepatitis B. Kadar hemoglobin darah

dinyatakan dalam Baku Internasional untuk Hemoglobinsianida, tidak kurang dari 12,5%.

Pengambilan darah dilakukan secara aseptis melalui sistem steril tertutup yang terdiri dari pipa yang menghubungkan jarum suntik yang dimasukkan ke dalam vena donor, dengan wadah plastik atau wadah kaca steril yang telah berisi antikoagulan dan pengawet tidak lebih dari 22% v/v. Antikoagulan ditambahkan sebelum sterilisasi wadah. Tidak ditambahkan pengawet antimikroba. Wadah memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Wadah <1271>*. Bila pengambilan darah telah selesai wadah segera ditutup kedap untuk menghindari kontaminasi mikroorganisme dan didinginkan pada suhu 2° - 8°. Setiap wadah disertai wadah lain yang lebih kecil berisi darah untuk uji kompatibilitas dan uji lain. Kadar hemoglobin dalam campuran akhir darah dan larutan antikoagulan, dinyatakan dalam Baku Internasional untuk Hemoglobinsianida tidak kurang dari 9,7% v/v (dihitung dari kadar hemoglobin donor dan pengenceran yang disebabkan larutan antikoagulan).

Darah dalam wadah yang telah diambil untuk analisis tidak boleh digunakan untuk transfusi. Oleh karena itu uji sterilitas dan penetapan kadar tidak harus dilakukan untuk isi setiap wadah. Instansi yang berwenang mengumpulkan darah bertanggung jawab terhadap kondisi pengumpulan dan penyimpanan darah sedemikian sehingga bila dilakukan pengujian, darah memenuhi persyaratan monografi.

Pemerian Cairan merah tua; bila dibiarkan terjadi pemisahan, lapisan bawah adalah endapan sel darah merah dan lapisan atas berwarna kuning adalah plasma bebas dari gejala hemolisis. Antara dua lapisan kemungkinan terdapat lapisan tipis berwarna keputih-putihan dari sel darah putih dan platelet.

Baku pembanding Hemoglobinsianida BPFI.

Golongan darah Lakukan penetapan golongan darah menggunakan contoh darah donor yang terpisah dengan menguji sel dan serum darah seperti tertera pada *Penetapan Golongan Darah ABO Donor <101>* dan menguji sel darah seperti tertera pada *Penetapan Golongan Rh Donor <111>*.

Hemolisin <2111> Lakukan penetapan terhadap darah golongan O yang akan ditransfusikan kepada pasien dengan golongan darah yang berbeda.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar hemoglobin menggunakan *Hemoglobinsianida BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu 2° - 8°. Dapat digunakan selama jangka waktu tertentu seperti tertera pada etiket.

DARAH SEDIKIT PLASMA

Plasma Reduced Blood

Darah Sedikit Plasma dibuat dari darah yang diperoleh dari seorang donor dengan menghilangkan sejumlah plasma dan zat anti koagulan. Darah Sedikit Plasma mengandung volume padatan darah (VPD) antara 60% dan 65% ditetapkan dengan cara sentrifus. Pemisahan dilakukan dengan metode tertentu yang dapat mencegah kontaminasi mikroorganisme pada komponen sel darah atau plasma, sebaiknya dilakukan dengan sistem tertutup. Wadah segera ditutup kedap.

Darah donor yang akan digunakan untuk pembuatan sediaan ini sebaiknya berumur tidak lebih dari 14 hari sejak pengambilan darah dan disentrifus lebih dahulu untuk menghilangkan plasma dan zat anti koagulan. Sebelum ditransfusikan, lakukan uji kompatibilitas dengan darah penerima dan identitas penerima harus dicantumkan pada wadah.

Pemerian Cairan berwarna merah tua. Jika didiamkan sel darah merah akan mengendap dan terjadi lapisan bening (plasma) berwarna kuning.

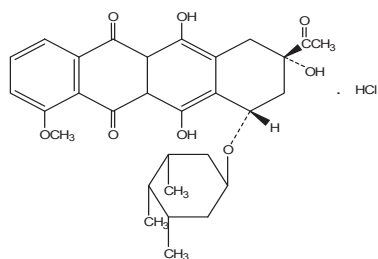
Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril tertutup kedap, pada suhu 2° - 8°.

Penandaan Dalam etiket tertera (1) nomor kode donor darah asal, (2) golongan ABO dan Rh dari darah donor, antisera spesifik yang digunakan untuk uji, (3) tanggal setelah waktu tersebut tidak boleh ditransfusikan, (4) antikoagulan yang digunakan, (5) kondisi penyimpanan, (6) jika terlihat tanda-tanda kerusakan sediaan tidak dapat digunakan.

DAUNORUBISIN HIDROKLORIDA

Daunorubicin Hydrochloride



(1S,3S)-3-Asetil-1,2,3,4,6,11-heksahidro-3,5,12-trihidroksi-10-metoksi-6,11-diokso-1-naftasenil 3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-likso-heksopiranosida hidroklorida [23541-50-6]

C₂₇H₂₉NO₁₀.HCl

BM 563,98

Daunorubisin Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 842 µg dan tidak lebih dari 1030 µg, C₂₇H₂₉NO₁₀.HCl per mg. [Perhatian Hati-hati jang

hirup partikel daunorubisin hidroklorida dan hindari kontak dengan kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; merah jingga; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam aseton.

Baku pembanding *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. Diamkan hingga suhu ruang sebelum dibuka.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P (62:38), atur pH hingga 2,2±0,2 dengan penambahan asam fosfat P. Jumlah asetonitril dapat bervariasi untuk memenuhi persyaratan kesesuaian sistem dan untuk mendapatkan waktu eluasi daunorubisin yang sesuai. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan resolusi Timbang sejumlah doksorubisin hidroklorida larutkan dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif doksorubisin dan daunorubisin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak doksorubisin dan puncak daunorubisin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar dalam µg daunorubisin, C₂₇H₂₉NO₁₀, tiap mg zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar daunorubisin dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan panas berlebih.

DAUNORUBISIN HIDROKLORIDA UNTUK INJEKSI

Daunorubicin Hydrochloride for Injection

Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi adalah campuran steril dari Daunorubisin Hidroklorida dan manitol. Mengandung Daunorubisin, C₂₇H₂₉NO₁₀, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Diamkan hingga suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi yang dibuat dari Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 4,3 unit Endotoksin FI per mg daunorubisin.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%. Larutan uji dibuat seperti untuk bahan higroskopis.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi* dan *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Daunorubisin Hidroklorida*.

Larutan uji Pindahkan isi dari 1 vial injeksi daunorubisin dengan bantuan *Fase gerak* ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar daunorubisin hidroklorida lebih kurang 0,25 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Daunorubisin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg daunorubisin, C₂₇H₂₉NO₁₀, dalam vial yang digunakan dengan rumus:

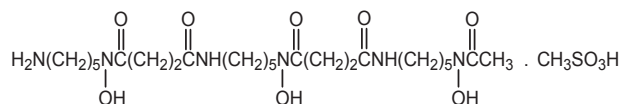
$$\left(\frac{CV}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Daunorubisin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak daunorubisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi* dan tidak tembus cahaya.

DEFEROKSAMIN MESILAT

Deferoxamine Mesylate



Garam monometanasulfonat dari Asam N-[15-[3-[(5-Aminopentil)hidroksikarbamoil]propionamido]-pentil]-3-[[5-(N-hidroksiasetamido)pentil]karbamoil]propionohidroksamat [138-14-7]

C₂₅H₄₈N₆O₈.CH₄O₃S

BM 656,79

Deferoksamin Mesilat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% Deferoksamin Mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Deferoksamin Mesilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Larutkan 5 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 2 ml larutan *natrium fosfat tribasa P* (1 dalam 200) campur, tambahkan 10 tetes larutan *β -naftokuinon-4-natrium sulfonat P* (1 dalam 40): terjadi warna coklat kehitaman.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%, lakukan pemijaran menggunakan 2,0 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,012%; lakukan penetapan menggunakan 1,2 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat, bandingkan kekeruhan dengan 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Syarat lain Jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat steril, memenuhi syarat *Uji sterilitas* <71>, *Penandaan* dalam *Injeksi* dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Uji Endotoksin Bakteri* <201> seperti tertera pada *Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan besi(III) klorida Larutkan 6,7 g *besi(III) klorida P* dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda, saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deferoksamin Mesilat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1000 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam air hingga 50,0 ml.

Prosedur Pipet 2 ml masing-masing *Larutan baku*, *Larutan uji* dan air sebagai blangko ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan masing-masing 3 ml *Larutan besi(III) klorida*, encerkan dengan air sampai tanda. Secara bersamaan ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 485 nm terhadap blangko. Hitung jumlah dalam mg deferoksamin mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$, dengan rumus:

$$0,05C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika deferoksamin mesilat digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi.

DEFEROKSAMIN MESILAT UNTUK INJEKSI Deferoxamine Mesylate for Injection

Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi mengandung Deferoksamin Mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deferoksamin Mesilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi. Gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan larutan terkonstitusi yang disiapkan dari deferoksamin mesilat untuk injeksi memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Deferoksamin Mesilat*.

pH <1071> Antara 4,0 sampai 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Endotoksin bakteri <201> Tidak boleh lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg deferoksamin mesilat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi* dan *Keseragaman sediaan* <911>.

Penetapan kadar

Larutan besi(III) klorida dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deferoksamin Mesilat*.

Larutan uji Konstitusikan isi 1 vial dengan air dan encerkan dengan air secara kuantitatif dan bertahap, hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deferoksamin Mesilat*. Hitung jumlah dalam mg deferoksamin mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$, dalam vial dengan rumus:

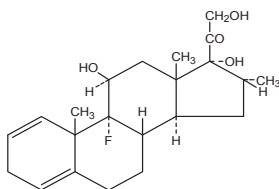
$$CV \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume air dalam ml yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

DEKSAMETASON

Dexamethasone



9-Fluoro-11 β ,17,21-trihidroksi-16 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [50-02-2]

$C_{22}H_{29}FO_5$

BM 392,47

Deksametason mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{22}H_{29}FO_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai praktis putih; tidak berbau; stabil di udara. Melebur pada suhu lebih kurang 250° disertai peruraian.

Kelarutan Agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Deksametason BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksametason BPFI*. Jika menunjukkan perbedaan, secara terpisah larutkan sebagian zat uji dan baku pembanding dalam *asetonitril P*, uapkan masing-masing larutan hingga kering dan residu diuji kembali.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksametason BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +72° dan +80°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan terhadap larutan yang mengandung 100 mg zat dalam 10 ml *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar format Larutkan 1,32 g *amonium format P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,6 dengan penambahan *asam format P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar format-asetonitril P* (67:33), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 180 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 33 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar format* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua

respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (lebih kurang 7:3), sedemikian hingga pada laju alir 2 ml per menit, waktu retensi deksametason lebih kurang 7 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per ml. Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat. Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor ultraviolet 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm yang berisi bahan pengisi *L7*, dengan tekanan lebih kurang 1000 Psi. Atur parameter hingga respon puncak *Larutan baku* 60% skala penuh, simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (antara 15 µl dan 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ELIKSIR DEKSAMETASON

Dexamethasone Elixir

Eliksir Deksametason mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_{22}H_{29}FO_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Deksametason BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji, diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Larutan baku Buat campuran *Deksametason BPFI* dalam *metilen klorida P-metanol P* (1:1) yang mengandung 0,5 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-aseton P-asam asetat glasial P* (80:40:1).

Prosedur Uapkan 9 ml *Larutan uji* di atas tangas uap hingga kering dan larutkan residu dalam 2 ml campuran *metilen klorida P-metanol P* (1:1). Totolkan secara terpisah 5 µl larutan ini dan 5 µl *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas pelarut, dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Etanol Antara 3,8% dan 5,7%, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Etanol* <1041> *Metode II*, menggunakan *n-propanol P* sebagai larutan baku internal.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (1:2) sering dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P-air* (1:2), jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume eliksir, campuran segar dan bebas dari gelembung udara setara dengan lebih kurang 1 mg deksametason, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Encerkan dengan air sampai tanda dan saring menggunakan penyaring membran yang sesuai.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume sama (antara 5 µl dan 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, per ml eliksir yang digunakan dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Deksameton BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume eliksir yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI DEKSAMETASON

Dexamethasone Injection

Injeksi Deksameton adalah larutan steril Deksameton dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Deksameton, C₂₂H₂₉FO₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksameton BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFi* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 5 mg deksameton ke dalam corong pisah 50 ml, tambahkan 10 ml air dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Saring lapisan bawah melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *kloroform P*, ke dalam labu alas bulat 50 ml dan uapkan hingga kering. Larutkan sisa dalam 10 ml *kloroform P*.

Larutan pengembang Campuran *metilen klorida P*-*metanol P* (180 : 16).

Prosedur Amati bercak menggunakan larutan 1 bagian *asam p-toluensulfonat P* dalam 5 bagian campuran *etanol P-propilenglikol P* (9:1) setelah pemanasan.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 21,0 unit Endotoksin FI per mg.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (30:70), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan dalam *Fase gerak* mengandung lebih kurang 0,3 mg *Deksameton BPFi*, 1,35 mg benzil alkohol, 0,27 mg metilparaben dan 0,03 mg propilparaben per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksameton BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per ml. Masukkan 4,0 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar 0,3 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan injeksi setara dengan lebih kurang 30 mg deksameton. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzil alkohol, metilparaben, deksameton dan propilparaben berturut-turut adalah lebih kurang 0,4; 0,5; 1,0; dan 1,4. Resolusi, *R*, antara puncak benzil alkohol dan metilparaben; metilparaben dan deksameton; deksameton dan propilparaben tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl). *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak deksameton. Hitung jumlah dalam mg, deksameton, C₂₂H₂₉FO₅, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus :

$$100\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Deksameton BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I dan tidak tembus cahaya.

TABLET DEKSAMETASON

Dexamethasone Tablet

Tablet Deksametason mengandung Deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Deksametason BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan.

Identifikasi Uapkan 10 ml ekstrak metanol dari tablet yang diperoleh dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*, di atas tangas uap hingga kering dan larutkan residu dalam 1 ml *kloroform P*. Totolkan 10 μ l larutan ini dan 20 μ l larutan Deksametason BPFI dalam *kloroform P* mengandung 500 μ g per ml, pada lempeng kromatografi lapis tipis yang dilapisi dengan 0,25 mm campuran *Silika gel P*. Lakukan kromatografi dalam *Fase gerak A* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Steroid Tunggal* <641>. Beri tanda pada permukaan fase gerak, amati bercak dengan cahaya ultraviolet 254 nm harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100)

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Larutan baku Siapkan seperti *Larutan baku* tertera pada *Penetapan Kadar Steroid* <631> menggunakan Deksametason BPFI. Ekstraksi sejumlah alikuot setara dengan 200 μ g deksametason, tiga kali, tiap kali menggunakan 15 ml *kloroform P* kumpulan ekstrak kloroform di atas tangas hingga kering, dinginkan, larutkan sisa dalam 20 ml *etanol P*. Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Steroid* <631>, kecuali diamkan dalam gelap selama 45 menit. Hitung bagian terlarut dalam mg, deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Deksametason Fosfat BPFI dalam μ g per ml *Larutan baku*; V adalah volume alikot yang diekstraksi dengan kloroform dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{22}H_{29}FO_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan.

Larutan baku Buat *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar steroid* <631>, gunakan Deksametason BPFI.

Larutan uji Masukkan 1 tablet dalam corong pisah dengan 15 ml air, goyangkan hingga tablet hancur sempurna, ekstraksi empat kali, tiap kali menggunakan 10 ml *kloroform P*. Saring masing-masing melalui kapas yang telah dicuci dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Pipet sejumlah volume larutan, setara dengan lebih kurang 200 μ g deksametason, ke dalam labu Erlemeyer 50 ml bertutup kaca, uapkan kloroform di atas tangas uap hingga kering, dinginkan, larutkan sisa dalam 20,0 ml *etanol P*. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur dalam Penetapan kadar steroid* <631>, kecuali biarkan dalam gelap selama 45 menit. Hitung jumlah dalam mg steroid sebagai deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml alikuot yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (kira-kira 1:3), hingga waktu retensi deksametason antara 3 - 6 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Deksametason BPFI, larutkan dalam larutan *metanol P* (1 dalam 2) hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 5 mg deksametason, pindahkan ke dalam labu tentukur 50-ml dan tambahkan 30 ml larutan *metanol P* (1 dalam 2). Sonikasi labu selama 2 menit. Kocok secara mekanik selama 30 menit dan encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Saring sebagian campuran melalui penyaring yang sesuai hingga diperoleh filtrat jernih.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (5 - 25 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Atur parameter sehingga respons puncak *Larutan baku* lebih kurang 0,6 kali skala penuh, koefisien variasi tidak lebih dari 3,0% pada lima kali penyuntikan. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tablet yang digunakan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksameton BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DEKSAMETASON ASETAT

Dexamethasone Acetate

9-Fluoro-11 β ,17,21-trihidroksi-16 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-asetat monohidrat [55812-90-3]
 $C_{24}H_{31}FO_6 \cdot H_2O$ BM 452,51
Anhidrat [1177-87-3] BM 434,51

Deksameton Asetat mengandung satu molekul air dalam bentuk hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{24}H_{31}FO_6 \cdot H_2O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; bening, putih sampai hampir putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol, dalam aseton dan dalam dioksan; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Deksameton Asetat BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksameton Asetat BPFi* yang tidak dikeringkan.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 70.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksameton Asetat BPFi*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +82° dan +88°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg zat dalam 10 ml *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Bentuk hidrat antara 3,5% dan 4,5% dan bentuk anhidrat tidak lebih dari 0,4%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar format Larutkan 1,32 g *amonium format P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,6 dengan penambahan *asam format P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar format-asetonitril P* (3:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 40 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar format* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5400 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran;
 r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (550:450), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 6,0 Buat campuran 3 ml *natrium hidroksida 1 N*, 138 ml *kalium klorida 0,5 N* dan 50 ml *kalium fosfat monobasa P 0,5 M*, dalam labu tentukur 1000-ml encerkan dengan air sampai tanda.

Pengencer Campuran *asetonitril P-Dapar pH 6,0* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Deksameton Asetat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 100 ml *Pengencer* dan sonikasi hingga larutan jernih. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 100 ml *Pengencer* dan sonikasi hingga larutan jernih. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 μ m.

Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg deksametason asetat, $C_{24}H_{31}FO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

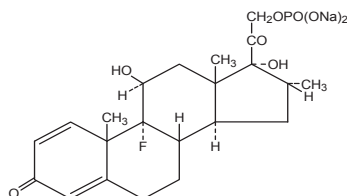
$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat.

DEKSAMETASON NATRIUM FOSFAT Dexamethasone Sodium Phosphate



Garam dinatrium 9-Fluoro-11 β ,17,21-trihidroksi-16 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-(dihidrogen fosfat)
[2392-39-4]
 $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ BM 516,41

Deksametason Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dihitung terhadap zat bebas air dan bebas etanol.

Pemerian Serbuk hablur; putih agak kuning; tidak berbau etanol; sangat higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam dioksan; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Deksametason BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. *Deksametason Fosfat BPFI*; bahan ini adalah asam deksametason fosfat; lakukan pengeringan pada

tekanan 5 mmHg dan suhu 40° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-air (180:15:1).

Dapar magnesium pH 9 Timbang sejumlah 3,1 g *asam borat P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 500 ml air, tambahkan 21 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 10 ml *magnesium klorida 0,1 M*; encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan fosfatase basa Pindahkan 95 $\pm$ 5 mg *enzim basa fosfatase P* ke dalam labu tentukur 50-ml larutkan dan encerkan dengan *Dapar magnesium pH 9* sampai tanda. Larutan harus dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Deksametason BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, tambahkan *etil asetat P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan fosfatase basa*, kocok kuat dan diamkan selama 30 menit. Tambahkan 5,0 ml *etil asetat P*, kocok kuat, sentrifus, gunakan bagian atas lapisan *etil asetat*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Sisa pemijaran menunjukkan reaksi *Fosfat* dan *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +74° sampai +82°, dihitung terhadap zat bebas air dan bebas etanol; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml.

pH <1071> Antara 7,5 dan 10,5 dalam larutan (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 16,0%. Jumlah kandungan air dan kandungan etanol ditetapkan seperti tertera pada penetapan *Etanol*.

Etanol Kandungan C_2H_5OH tidak lebih dari 8%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Etanol* <1041> *Metode II*, kecuali menggunakan kolom *S8* dengan modifikasi sebagai berikut:

Larutan baku internal Pipet 1 ml *isopropopropanol P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku 1 Buat larutan etanol dalam air (1:50). Tetapkan bobot jenis pada suhu 25° seperti tertera pada *Penetapan bobot jenis* <981> dan persentase C_2H_5OH

diperoleh dengan membaca pada *Tabel Penetapan Etanol*.

Larutan baku 2 Pipet 4 ml *Larutan baku 1* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, campur hingga larut. Tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi gas. Hitung persentase etanol dengan rumus:

$$4 \left(\frac{S}{W} \right) \left(\frac{Z}{Y} \right)$$

S adalah persentase etanol dalam *Larutan baku 1*; *W* adalah zat dalam g *Larutan uji*; *Y* dan *Z* berturut-turut adalah perbandingan tinggi puncak etanol dengan tinggi puncak baku internal untuk *Larutan baku 2* dan *Larutan uji*.

Batas ion fosfat Tidak lebih dari 1,0% fosfat (PO₄).

Larutan fosfat baku Timbang sejumlah 143,3 mg kalium fosfat monobasa *P* kering, larutkan dalam air hingga 1000,0 ml. Larutan ini mengandung setara dengan 0,1 mg fosfat (PO₄) per ml.

Pereaksi fosfat A Larutkan 5 g amonium molibdat *P* dalam 100 ml asam sulfat 1 *N*.

Pereaksi fosfat B Larutkan 350 mg *p*-metilaminofenol sulfat *P* dalam 50 ml air, tambahkan 20 g natrium bisulfat *P*, kocok sampai larut, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat larutkan dalam campuran 10 ml air dan 5 ml asam sulfat 2 *N* dalam labu tentukur 25-ml, jika perlu hangatkan. Tambahkan masing-masing 1 ml *Pereaksi fosfat A* dan *Pereaksi fosfat B*, encerkan dengan air sampai tanda dan diamkan pada suhu ruang selama 30 menit. *Larutan baku* dibuat dengan cara yang sama, gunakan 5,0 ml *Larutan fosfat baku* sebagai pengganti 50 mg zat. Ukur serapan kedua larutan dengan sel 1-cm pada panjang gelombang 730 nm, menggunakan air sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Batas Deksametason bebas Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan 7,5 ml trietilamin *P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 5,4 dengan penambahan asam fosfat *P*. Campur larutan ini dengan metanol *P* (74:26), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Deksametason Fosfat BPFI, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Buat larutan kedua, timbang saksama sejumlah Deksametason BPFI, larutkan dalam campuran metanol *P*-air (1:1) hingga

kadar lebih kurang 50 µg per ml. Pipet 10 ml larutan pertama dan 1 ml larutan kedua ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh kadar Deksametason Fosfat BPFI 50 µg per ml dan kadar Deksametason BPFI 0,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan Deksametason fosfat BPFI dan Deksametason BPFI dalam *Fase gerak* berturut-turut mengandung 0,05 mg per ml dan 0,02 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,5 mm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 900 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan resolusi, *R*, antara puncak deksametason fosfat dan deksametason tidak kurang dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak deksametason. Hitung jumlah µg deksametason, C₂₂H₂₉FO₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Deksametason BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak deksametason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar asetat Larutkan 7 g amonium asetat *P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial *P*.

Larutan 1 Buat campuran metanol *P*-air-Dapar asetat (7:7:6), saring dan awaudarakan.

Larutan 2 Buat campuran metanol *P*-Dapar asetat (7:3), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan 1 (%)	Larutan 2 (%)	Eluasi
0	90	10	Kesetimbangan
0 – 3,5	90	10	Isokratik
3,5 – 23,5	90→60	10→40	Gradien linier
23,5–34,5	60→5	40→95	Gradien linier
34,5–59,5	5	95	Isokratik
59,5 – 60	5→90	95→10	Gradien linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak utama dan cemaran terdekat tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 15 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 7 g amonium asetat *P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 4,00±0,05 dengan penambahan asam asetat glasial *P*.

Larutan 1 Buat campuran metanol *P*-air-*Dapar* (35:35:30), saring dan awaudarakan.

Larutan 2 Buat campuran metanol *P*-*Dapar* (7:3), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Deksametason Fosfat *BPFI*, larutkan dalam *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 0,92 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan 1 (%)	Larutan 2 (%)	Eluasi
0	90	10	Kesetimbangan
0 – 3,5	90	10	Isokratik
3,5 – 24	90→60	10→40	Gradien linier
24 – 35	60→5	40→95	Gradien linier
35 – 60	5	95	Isokratik
60 – 60,1	5→90	95→10	Gradien linier
60,1 – 65	90	10	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak deksametason fosfat dan cemaran terdekat tidak kurang dari 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg deksametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FN_2O_8P$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{516,41}{472,45} \right) C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

516,41 dan 472,45 berturut-turut adalah bobot molekul dari deksametason natrium fosfat dan deksametason fosfat; *C* adalah kadar Deksametason Fosfat *BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI DEKSAMETASON NATRIUM FOSFAT Dexamethasone Sodium Phosphate Injection

Injeksi Deksametason Natrium Fosfat adalah larutan steril Deksametason Natrium Fosfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Deksametason Fosfat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, sebagai garam dinatrium.

Baku pembanding Deksametason *BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan. Deksametason Fosfat *BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 40° dengan tekanan 5 mmHg hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Endotoksin *BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu

14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform P-aseton P-air (50:50:1).

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, setara dengan 10 mg deksametason fosfat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam corong pisah 125 ml dan cuci dua kali masing-masing dengan 10 ml metilen klorida P yang telah dicuci dengan air, buang air cucian. Pindahkan larutan ke dalam tabung reaksi bertutup kaca 50 ml dan tambahkan 5 ml larutan alkali fosfatase P, dalam 50 ml *Dapar magnesium pH 9* (disiapkan seperti tertera pada *Identifikasi A* pada *Deksametason Natrium Fosfat*). Diamkan pada suhu 37° selama 45 menit dan ekstraksi dengan 25 ml metilen klorida P. Uapkan 15 ml ekstrak metilen klorida di atas tangas uap hingga kering, dan larutkan residu dalam 1 ml metilen klorida P.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dalam metilen klorida P hingga kadar 300 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel P 20 cm x 20 cm* setebal 0,25 mm, biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2), panaskan pada suhu 105° hingga bercak berwarna coklat atau hitam. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f dari *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 31,3 unit Endotoksin FI per mg deksametason fosfat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,01 M dalam campuran *metanol P*-air (1:1) yang diawadarakan, yang dengan kromatografi pada suhu kamar dengan laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit memberikan waktu retensi lebih kurang 5 menit untuk deksametason fosfat.

Larutan baku [Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.] Timbang saksama sejumlah *Deksametason fosfat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 8 mg deksametason fosfat,

masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Suntikkan *Larutan baku* lima kali berturut-turut, rekam kromatograf dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5%.

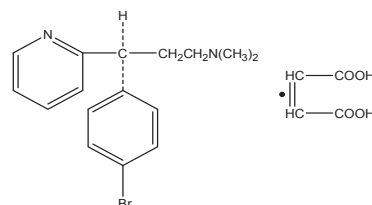
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, deksametason fosfat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

DEKSBROMFENIRAMIN MALEAT Dexbrompheniramine Maleate



(+)-2-[p-Bromo-α-[2-(dimetilamino)etil]benzil] piridin maleat (1:1) [2391-03-9]

$C_{16}H_{19}BrN_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 435,32

Deksbromfeniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{16}H_{19}BrN_2 \cdot C_4H_4O_4$ dihitung terhadap zat telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau. Mempunyai dua bentuk polimorf yang pertama melebur antara 106° serta yang lain melebur antara 112° dan 113°. Campuran kedua bentuk tersebut dapat melebur antara 105° dan 113°.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Deksbromfeniramin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksbromfeniramin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 30.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksbromfeniramin Maleat BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 261 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

pH <1071> Lebih kurang 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Rotasi jenis <1081> Antara +35,0° dan +38,5°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 500 mg per 10 ml *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 5 ml *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dengan kolom kaca 1,2 m x 4 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 250°, 250° dan 190°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir yang diatur hingga waktu retensi puncak utama 6 - 7 menit. Rekam kromatogram *Larutan uji* dan tetapkan luas puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan dari puncak deksbromfeniramin maleat tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama lebih kurang 1 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Buat kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak deksbromfeniramin maleat dan hitung luas puncak. Jumlah relatif luas dari seluruh puncak asing (kecuali puncak pelarut dan asam maleat jika teramati) tidak lebih dari 2,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan

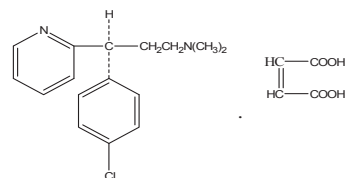
menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali yang dinyatakan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 21,77 mg $C_{16}H_{19}BrN_2.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT Dexchlorpheniramine Maleate



(+)-2-[p-Kloro-α-[2(dimetilamino)etil]benzil] piridin
maleat (1:1) [2438-32-6]
 $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ BM 390,87

Deksklorfeniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat telah dikeringkan pada suhu 65° selama 4 jam.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Baku pembanding *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*.

pH <1071> Antara 4,0 - 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 110° dan 115°.

Rotasi jenis <1081> Antara +39,5° dan +43,0°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 500 mg per 10 ml *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat larutkan dalam 5 ml *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dengan kolom kaca 1,2 m x 4 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SLAB*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 250°, 250° dan 190°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir yang diatur hingga waktu retensi puncak utama 4 - 5 menit. Rekam kromatogram *Larutan uji* dan tetapkan luas puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama lebih kurang 1 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Buat kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak deksklorfeniramin maleat dan hitung luas puncak. Jumlah relatif luas dari seluruh puncak asing (kecuali puncak pelarut dan asam maleat jika teramati).

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat. Lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali yang dinyatakan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 19,54 mg C₁₆H₁₉ClN₂·C₄H₄O₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LARUTAN ORAL

DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT

Dexchlorpheniramine Maleat Oral Solution

Larutan Oral Deksklorfeniramin Maleat mengandung deksklorfeniramin maleat, C₁₆H₁₉ClN₂·C₄H₄O₄, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Deksklorfeniramin Maleat BPFI, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Uapkan sejumlah ekstrak heksan yang diperoleh dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* di atas tangas uap hingga volumenya sedikit, pindahkan ke dalam wadah yang sesuai, dan uapkan hingga uap heksan tidak dapat diuapkan lagi. Pindahkan residu ke dalam labu bersumbat dengan empat kali penambahan 3 ml *dimetilformamida P*, encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga 15 ml. *Rotasi jenis* <1081> Antara +0,06° dan +0,11° (berbeda dengan klorfeniramin maleat). Lakukan penetapan menggunakan tabung 100-mm, setelah dikoreksi terhadap blangko.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum bilangan gelombang yang sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Etanol <1041> Antara 5,0% dan 7,0%.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg Deksklorfeniramin Maleat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan dan masukkan ke dalam corong pisah, atur pH hingga 11 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1 N*, dinginkan. Ekstraksi dua kali masing-masing dengan 50 ml *heksan P*, tiap kali selama 2 menit, campurkan ekstrak dalam corong pisah lainnya. Ekstraksi larutan heksan dua kali masing-masing dengan 40 ml larutan *asam klorida P* encer (1 dalam 20), campurkan ekstrak asam ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan larutan *asam klorida P* encer (1 dalam 20) sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama, selanjutnya masukkan filtrat ke dalam Erlenmeyer tertutup. Kadar deksklorfeniramin maleat dalam *Larutan baku* lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume larutan oral, setara dengan lebih kurang 40 mg deksklorfeniramin maleat, masukkan ke dalam corong pisah 250-ml, menggunakan pipet yang sudah dikalibrasi. Bilas pipet menggunakan sedikit air, masukkan bilasan ke dalam corong pisah, atur pH hingga pH 11,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1 N*, dinginkan. Ekstraksi lima kali, tiap kali dengan 70 ml *heksan P*, campur ekstrak heksan dalam corong pisah 500-ml dan cuci larutan heksan dengan dua kali 10-ml larutan *natrium hidroksida* (1 dalam 250). Ekstraksi campuran bilasan basa dengan dua kali 20 ml *heksan P*, dan tambahkan ekstrak ini ke dalam larutan basa hasil bilasan heksan. Saring larutan heksan melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *heksan P*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, bilas corong pisah dengan sejumlah *heksan P*, lewatkan bilasan melalui saringan untuk mencukupkan volume, kocok. Pipet 50 ml larutan masukkan ke dalam corong pisah (Simpan sisa ekstraksi untuk uji *Identifikasi A*), dan lakukan sesuai yang tertera pada *Larutan baku* mulai dari “Ekstraksi larutan heksan”.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 264 nm, menggunakan larutan

asam klorida *P* encer (1 dalam 20) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dalam tiap ml larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Deksklorfeniramin Maleat BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan oral yang digunakan dalam ml; *A_U* dan *A_S* adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah kedap udara, terlindung cahaya.

TABLET DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT **Dexchlorpheniramine Maleate Tablet**

Tablet Deksklorfeniramin Maleat mengandung Deksklorfeniramin Maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat uji *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 150 mg deksklorfeniramin maleat dengan 100 ml *asam asetat 1 N* selama 10 menit, saring melalui penyaring kaca masir ke dalam labu yang sesuai. Atur pH filtrat hingga 11,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) dan ekstraksi larutan enam kali, tiap kali dengan 100 ml *heksan P*, saring setiap ekstrak heksan menggunakan penyaring yang sesuai untuk memberikan hasil pemisahan heksan dari fase air dengan baik. Pekatkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, dan uapkan hingga hampir kering. Masukkan residu berminyak dengan penambahan empat kali, tiap kali dengan 3 ml *dimetilformamida P*, ke dalam tabung sentrifuga berskala dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga 15,0 ml. Campur dan jika perlu sentrifus: rotasi optik menggunakan tabung 100 mm dan dikoreksi melalui penetapan blangko larutan adalah antara +0,24° dan +0,35° (berbeda dari *Klorfeniramin maleat*).

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah deksbromfeniramin maleat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 90 μg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 12,5 μg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 10,0 ml air dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, campur. Atur pH hingga 11 $\pm$ 0,1 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2), tambahkan 3,0 ml *heksan P* dan kocok menggunakan alat mekanik selama 3 menit, sentrifus dan gunakan beningan lapisan heksan.

Larutan uji Pipet 15 ml filtrat uji ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, campur. Lakukan seperti pada *Larutan baku*, dimulai dengan "Atur pH hingga 11 $\pm$ 0,1 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2)".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 1,2% fase *G16* dan 0,5 % kalium hidroksida pada penyangga *SIAB*. Gas pembawa helium dipertahankan pada laju alir lebih kurang 60 ml per menit. Suhu kolom, injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada 205°, 250° dan 250°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur*: waktu retensi relatif deksklorfeniramin dan deksbromfeniramin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara deksklorfeniramin dan deksbromfeniramin tidak kurang dari 1,9 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan menggunakan perbandingan respons puncak.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan Oral Deksklorfeniramin Maleat*. Kadar *Deksklorfeniramin Maleat BPFI* dalam *Larutan baku* lebih kurang 40 μg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 8 mg deksklorfeniramin maleat, masukkan ke dalam corong pisah 250 ml, kocok dengan 50 ml air selama 10 menit, atur pH hingga 11,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10),

dinginkan hingga suhu ruang. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 75 ml *heksan P* dan kumpulkan ekstrak dalam corong pisah kedua. Ekstraksi lapisan *heksan* tiga kali, tiap kali dengan 50 ml *asam klorida P* (1 dalam 120), kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan *asam klorida P* (1 dalam 120) sampai tanda.

Prosedur Ukur segera serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm, menggunakan *asam klorida P* (1 dalam 120) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

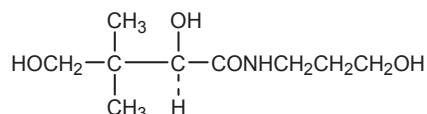
$$0,2C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksklorfeniramin maleat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEKSPANTENOL

Dexpanthenol



D-(+)-2,4-Dihidroksi-N-(3-hidroksipropil)-3,3-dimetil butiramida [81-13-0]

$C_9H_{19}NO_4$

BM 205,25

Dekspantenol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_{19}NO_4$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan kental; jernih; agak higroskopis; sedikit berbau khas. Jika dibiarkan terjadi kristalisasi.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam propilen glikol; larut dalam kloroform dan dalam eter; sukar larut dalam gliserol.

Baku pembanding *Dekspantenol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah lapisan tipis zat uji menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dekspantenol BPFI*.

B. Pada 1 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1 tetes *tembaga(II) sulfat LP*, kocok kuat-kuat terjadi warna biru tua.

C. Pada 1 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 ml *asam klorida 1 N*, panaskan di atas tangas uap selama

30 menit. Dinginkan, tambahkan 100 mg *hidroksilamina hidroklorida P*, campur, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*. Biarkan selama 5 menit, atur pH antara 2,5 dan 3,0 dengan penambahan *asam klorida 1 N*, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP* terjadi warna merah keunguan.

Rotasi jenis <1081> Antara +29,0° dan +31,5°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 500 mg per 10 ml.

Indeks bias <1001> Antara 1,495 dan 1,502; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Aminopropanol Tidak lebih dari 1,0%. Timbang saksama lebih kurang 5 g zat masukkan ke dalam labu 50 ml, larutkan dalam 10 ml air. Tambahkan *biru bromotimol LP*, titrasi dengan *asam sulfat 0,1 N LV* hingga warna kuning.

Tiap ml asam sulfat 0,1 N setara dengan 7,5 mg aminopropanol

Penetapan kadar

Larutan kalium biftalat Larutkan 20,42 g *kalium biftalat P* dalam *asam asetat glasial P* dalam labu tentukur 1000-ml. Jika perlu hangatkan campuran di atas tangas uap hingga larut. Hindarkan penyerapan udara lembab. Dinginkan hingga suhu kamar, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat masukkan ke dalam labu 300 ml, tambahkan 50,0 ml *asam perklorat 0,1 N LV* dan refluks selama 5 jam. Dinginkan, hindarkan penyerapan udara lembab, bilas pendingin dengan *asam asetat glasial P*, kumpulkan bilasan ke dalam labu. Tambahkan 5 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *Larutan kalium biftalat* hingga warna hijau biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 20,53 mg $C_9H_{19}NO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEKSTRAN 40

Dextran 40

Dekstran [9004-54-0]

Dekstran 40 adalah hasil hidrolisis terkendali dan fraksinasi dari polisakarida yang diperoleh dari hasil fermentasi strain tertentu *Leuconostoc mesenteroides* (NRRL; B.512F; NCTC 10817) dalam substrat sukrosa; merupakan polimer glukosa yang pengikatan antara unit-

unit glukosa hampir semua α -1: 6 jenis. Bobot molekul rata-rata antara 35.000 - 45.000.

Pemerian Serbuk amorf; putih; tidak berbau dan tidak berasa; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air panas; larut secara bertahap dalam air; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Dekstran 40 BPFI*, *Dekstran 4 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 10 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 40 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 70 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 250 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Penanda Dekstran V_0 BPFI*; *Dekstran 40 kesesuaian sistem BPFI*; *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Dekstran 40 BPFI*.

B. Larutkan zat dalam air untuk membuat empat larutan uji dengan kadar yang akurat dan terdistribusi merata dalam kisaran 2%-0,5%. Gunakan viskosimeter pipa kapiler dengan dimensi sedemikian rupa sehingga waktu alir air tidak kurang dari 100 detik; ukur waktu alir air dan larutan uji pada suhu 20°. Hitung angka viskositas masing-masing larutan uji dengan rumus:

$$\frac{\left\{ \ln \left[\left(R_D \right) \left(\frac{t}{t_0} \right) \right] \right\}}{C}$$

R_D adalah perbandingan kerapatan masing-masing larutan uji dibandingkan dengan air; t dan t_0 berturut-turut adalah waktu alir larutan uji dan air; dan C adalah kadar dekstran 40 dalam g per ml larutan uji. Buat kurva antara viskositas masing-masing larutan uji dan kadarnya, buat garis lurus melalui titik-titik tersebut dan ekstrapolasikan ke kadar nol; nilai intersep antara 18 - 23 ml per gram.

Warna larutan Ukur serapan larutan 1 dalam 10 menggunakan sel 4-cm pada bilangan gelombang 375 nm dengan air sebagai blangko. Serapan larutan tidak lebih dari 0,20.

Rotasi jenis <1081> Antara +195,0° dan +203,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml; bila perlu larutkan di atas tangas air.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per ml injeksi dalam natrium klorida 10%. (Bila pada etiket tertera digunakan untuk sediaan injeksi).

Keamanan Siapkan larutan steril 10% dari *Larutan Dekstran 40* 10% dalam *salin LP*. Suntikkan secara intravena 1,0 ml larutan steril pada 5 ekor mencit dengan kisaran bobot badan 18 - 20 g. Lamanya penyuntikan tidak kurang dari 10 detik dan tidak lebih dari 15 detik. Memenuhi syarat apabila tidak ada kematian dalam 72 jam. Jika satu atau lebih mencit mati, lanjutkan pengujian dengan menggunakan 10 ekor mencit dengan bobot badan 20±0,5 g. Memenuhi syarat apabila tidak ada kematian dalam 72 jam.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; menggunakan larutan 1,0 g dalam 10 ml air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat, bandingkan kekeruhan dengan 0,45 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

Nitrogen (Bila pada etiket tertera digunakan untuk sediaan injeksi) Tidak lebih dari 0,010%; dihitung sebagai N.

Larutan sulfat Tambahkan 5 g *tembaga(II) sulfat anhidrat P* dan 500 g *kalium sulfat P* ke dalam 1000 ml *asam sulfat P*; larutkan dengan pemanasan; simpan pada suhu 60°. [Catatan Jika penyimpanan pada suhu 60° tidak memungkinkan, buat *Larutan sulfat* sesuai kebutuhan pada hari pengujian.]

Indikator Encerkan 20 ml larutan *hijau bromokresol P* 1% dalam *etanol P* dan 4 ml *merah metil LP* dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat; masukkan ke dalam labu Kjeldahl. Tambahkan 4 ml *Larutan sulfat*; panaskan hingga larutan berwarna hijau terang dan tidak tampak bekas karbon kehitaman di sekeliling permukaan labu; dinginkan; pindahkan ke dalam unit destilasi uap; cuci labu Kjeldahl tiga kali, tiap kali dengan 5 ml air; tambahkan air cucian tersebut ke dalam larutan. Tambahkan 15 ml larutan *natrium hidroksida P* 45%; tutup dan mulai proses destilasi uap sesegera mungkin. Tampung destilat dalam labu 100 ml yang telah berisi 1 ml *Indikator*; jaga agar ujung pipa kondensasi berada di bawah permukaan larutan selama 5 menit dan berada di atas permukaan larutan selama 1 menit. Setelah proses destilasi selesai, pindahkan labu penampung dan cuci ujung pipa kondensasi dengan sejumlah air; tambahkan air cucian tersebut ke dalam

larutan destilat; titrasi dengan *asam klorida 0,010 N LV* sampai warna berubah dari biru menjadi ungu kemerahan. Lakukan penetapan blangko dan jika perlu lakukan koreksi: volume *asam klorida 0,010 N LV* terkoreksi yang digunakan untuk titrasi tidak lebih dari 0,14 ml.

Alkohol dan senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Larutkan tanpa pemanasan 5,0 g zat dalam 100 ml air; destilasi; tampung 45 ml destilat pertama. Encerkan destilat dengan air hingga 50 ml.

Larutan baku Tambahkan 0,5 ml larutan *n-propilalkohol P 2,5% (b/v)* ke dalam 25,0 ml *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan penyangga *S3*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 160°, 240° dan 210°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 ml per menit. [Catatan *Septum pada injektor akan rusak setelah beberapa kali penyuntikan Larutan baku dan Larutan uji Perhatikan septum sebelum melakukan satu seri penyuntikan.*]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku*, larutan *n-propilalkohol P 0,05 % (b/v)* dan air; rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Setelah koreksi cemaran dalam larutan *n-propilalkohol* dan air, respons puncak semua cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan n-propilalkohol*.

Cemaran antigenik (Jika pada etiket dicantumkan penggunaan untuk sediaan injeksi)

Siapkan larutan steril yang mengandung 100 mg per ml zat dalam *Injeksi natrium klorida*. Dalam interval lebih kurang 48 jam, suntikkan secara intraperitoneal tiga dosis sebesar 0,5 ml pada masing-masing dari 6 ekor marmut. Pada hari ke-14 setelah penyuntikan pertama, suntikkan secara intravena 0,20 ml pada 3 ekor marmut dan pada hari ke-21 lakukan pada 3 ekor sisanya. Amati hewan-hewan tersebut selama 30 menit setelah setiap suntikan intravena dan amati lagi 24 jam kemudian. Uji dinyatakan memenuhi syarat jika hewan uji tidak menunjukkan reaksi anafilaksis seperti batuk, bulunya berdiri atau kesulitan pernafasan.

Antigenesitas Larutkan 10,0 g zat dalam larutan *natrium klorida P 0,9% hingga 100 ml*, sterilkan. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Antigenesitas dalam Injeksi Dekstran 40*.

Distribusi bobot molekul, bobot dan jumlah rata-rata bobot molekul Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 7,1 g *natrium sulfat anhidrat P* dalam 1000 ml air, saring dan awaudarkan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalibrasi Larutkan secara terpisah *Dekstran 4 Kalibrasi BPFI*, *Dekstran 10 Kalibrasi BPFI*, *Dekstran 40 Kalibrasi BPFI*, *Dekstran 70 Kalibrasi BPFI*, dan *Dekstran 250 Kalibrasi BPFI*, dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan penanda Buat larutan yang mengandung 3 mg dekstrosa dan 3 mg *Penanda Dekstran V₀ BPFI* per ml *Fase gerak*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Dekstran 40 Kesesuaian Sistem BPFI* dalam *Fase gerak* dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Fase gerak* dengan kadar 20 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan tiga kolom 30 cm x 7,5 mm berisi bahan pengisi *L38* dan suhu dijaga agar tidak berubah. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan penanda*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: profil eluasi menunjukkan dua puncak, yang pertama adalah penanda *V₀* sedangkan yang kedua adalah dekstrosa. Tetapkan volume celah sistem, *V₀*, yaitu titik infleksi bagian menaik dari puncak pertama. Tentukan volume total *V_T*, yaitu titik maksimal puncak kedua; faktor ikutan, *t*, puncak dekstrosa tidak lebih dari 1,3; dan simpangan baku relatif dari perbandingan *V₀/V_T* tidak lebih dari 1%. Lakukan kromatografi terhadap masing-masing *Larutan kalibrasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Bagi setiap profil menjadi paling sedikit 60 bagian vertikal dengan kenaikan volume yang sebanding. (Jumlah bagian tersebut dilambangkan dengan *a* pada persamaan di bawah). Rekam *y_i*, ketinggian di atas garis dasar, sesuai dengan setiap nilai *v_i*, yaitu volume eluasi pada sesi tersebut. Untuk tiap nilai *v_i*, hitung koefisien distribusi *K_i*, dengan rumus:

$$\frac{v_i - V_0}{V_T - V_0}$$

Cari nilai *b₁*, *b₂*, *b₃*, *b₄* dan *b₅* dengan metode yang sesuai (metode Gauss-Newton, dimodifikasi oleh Hartley, program kurva untuk regresi “nonlinear” juga bisa digunakan). Kemudian, substitusikan angka-angka tersebut ke dalam persamaan berikut:

$$M_i = b_5 + e^{(b_4 + b_1 K_i + b_2 K_i^2 + b_3 K_i^3)}$$

Masukkan nilai *M_i* yang diperoleh dari persamaan di atas dan nilai *y_i* ke dalam persamaan berikut:

$$\overline{M_w} = \frac{\sum_{i=1}^a (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^a y_i}$$

Nilai bobot molekul rata-rata $\overline{M}_w$ tidak lebih dari 5% dari yang tertera pada etiket untuk setiap *Larutan kalibrasi* dan 180 ± 2 untuk dekstrosa.

Lakukan kromatografi pada *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Hitung $\overline{M}_w$ dari distribusi bobot molekul total dengan menggunakan prosedur seperti tertera pada *Larutan kalibrasi*, dan masukkan nilai-nilai b_1 , b_2 , b_3 , b_4 dan b_5 yang kini telah diketahui. Nilai $\overline{M}_w$ antara 39.000 dan 46.000.

Dengan cara yang sama, hitung $\overline{M}_w$ dari dekstran fraksi tinggi yang tereluasi melalui bagian n dengan rumus:

$$\frac{\sum_{i=1}^n y_i M_i}{\sum_{i=1}^n y_i}$$

nilai n ditentukan dengan hubungan berikut:

$$\sum_{i=1}^n y_i \leq 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right) \text{ dan } \sum_{i=1}^{n+1} y_i > 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right)$$

Nilai $\overline{M}_w$ antara 111.000 dan 135.000.

Dengan cara yang sama, hitung $\overline{M}_w$ dari dekstran fraksi rendah yang tereluasi dalam dan setelah bagian m dengan rumus berikut:

$$\frac{\sum_{i=m}^a y_i M_i}{\sum_{i=m}^a y_i}$$

Nilai m ditentukan dengan:

$$\sum_{i=m}^a y_i \leq 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right) \text{ dan } \sum_{i=m-1}^a y_i > 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right)$$

Nilai $\overline{M}_w$ antara 6.000 - 9.000.

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap 50 μ l *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung bobot molekul rata-rata, $\overline{M}_w$, distribusi bobot molekul dari dekstran fraksi tinggi dan distribusi bobot molekul fraksi rendah seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* pada *Kromatografi* <931>. Nilai $\overline{M}_w$ berturut-turut adalah 35.000 - 45.000, tidak lebih dari 120.000 dan tidak kurang dari 5.000. Dengan nilai b_1 , b_2 , b_3 , b_4 dan b_5 yang didapat dari *Larutan kalibrasi* dan

Sistem kromatografi, hitung nilai bobot molekul rata-rata, $\overline{M}_n$, distribusi bobot molekul total dari *Larutan uji* dengan memasukkan nilai M_i dan y_i dalam persamaan:

$$\overline{M}_n = \frac{\sum_{i=1}^a y_i}{\sum_{i=1}^a \frac{y_i}{M_i}}$$

Nilai rata-rata bobot molekul, $\overline{M}_n$ antara 16.000 - 30.000.

Jika pada etiket dinyatakan dekstran 40 adalah untuk sediaan injeksi, rasio $\overline{M}_w / \overline{M}_n$ adalah 1,4 - 1,9.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI DEKSTRAN 40 Dextran 40 Injection

Injeksi Dekstran 40 adalah larutan dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung dekstran 40 tidak kurang dari 9,5% dan tidak lebih dari 10,5%. Tidak boleh di tambahkan pengawet.

Pemerian Cairan agak kental; jernih, tidak berwarna.

Identifikasi

A. Encerkan 1 ml injeksi dengan air hingga 200 ml; pada 1 ml larutan ini tambahkan 2 ml *antron LP*: terjadi warna hijau-biru dan berubah secara bertahap menjadi hijau-biru tua. Tambahkan 1 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2) atau *asam asetat glasial P* pada larutan ini: warna larutan tidak berubah.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* dan *D* dan *Natrium* cara *A*, *C* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> 4,5 - 7,0.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 2,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan 10 ml larutan injeksi dan 2,5 ml *Larutan baku timbal*.

Kekentalan intristik Antara 0,16 dan 0,19 pada suhu $25 \pm 0,02^\circ$. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kekentalan* <1051> dengan cara sebagai berikut: Pipet sejumlah 2 - 5 ml injeksi ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan larutan *natrium klorida P* 0,9% sampai tanda. Tetapkan kekentalan menggunakan larutan *natrium klorida P* 0,9% sebagai pembanding, pada suhu $25 \pm 0,02^\circ$. Hitung kadar larutan zat uji (dalam g per 100 ml) seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Antigenisitas Suntikkan secara intraperitoneal 1,0 ml zat tiga kali dengan selang waktu 2 hari, pada masing-masing

dari 4 ekor marmut sehat dengan bobot tubuh antara 250 - 300 g. Suntikkan secara intraperitoneal 0,10 ml serum kuda pada masing-masing dari 4 ekor marmut dari kelompok lain sebagai kontrol. Suntikkan 0,20 ml zat secara intravena pada masing-masing dari 2 ekor marmut dari kelompok pertama, 14 hari setelah penyuntikan intraperitoneal pertama, dan suntikkan 0,20 ml zat pada masing-masing dari 2 ekor marmut sisanya, 21 hari setelah penyuntikan intraperitoneal pertama, dan suntikkan secara intravena 0,20 ml serum kuda dengan cara yang sama pada masing-masing marmut dari kelompok kedua. Amati gejala sukar bernapas, kolaps atau kematian hewan selama 30 menit setelah masing-masing penyuntikan intravena dan pada 24 jam sesudahnya: hewan dari kelompok pertama tidak menunjukkan gejala-gejala tersebut. Semua hewan dari kelompok kedua menunjukkan gejala sukar bernapas atau kolaps dan tidak kurang dari 3 hewan mati.

Toksisitas Suntikkan secara intravena 1,0 ml zat pada masing-masing dari 5 ekor mencit, sehat dengan bobot tubuh lebih kurang 20 g: tidak ada seekor hewanpun mati dalam waktu 72 jam sesudah penyuntikan. Jika ada hewan yang mati dalam waktu 72 jam setelah penyuntikan, ulangi pengujian menggunakan 10 ekor mencit dengan bobot tubuh antara 19,5 - 20,5 g: semua hewan hidup selama 72 jam.

Penetapan kadar Tetapkan *Rotasi optik* (α_D) menggunakan tabung 100 mm pada suhu 20°. Hitung jumlah dalam mg dekstran 40 dalam 100 ml injeksi dengan rumus:

$$\alpha \times 507,6$$

α adalah rotasi optik.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat: wadah plastik untuk larutan infus dalam air, dapat digunakan jika jumlah isi lebih dari 500 ml.

DEKSTRAN 70

Dextran 70

Dekstran 70 adalah hasil urai parsial polisakarida yang diperoleh dari hasil fermentasi oleh *Leuconostoc mesenteroides* van Tieghem (Famili *Lactobacillaceae*); bobot molekul rata-rata lebih kurang 7000.

Pemerian Serbuk amorf, warna putih; tidak berbau dan tidak berasa; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air panas; larut secara bertahap dalam air; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Dekstran 40*.

Rotasi optik <1081> Antara +193,0° dan +201,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 3 g zat yang telah dikeringkan, menggunakan 50 ml air, dalam tabung polarimeter panjang 100 mm.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 3,0 g zat dalam 50 ml air.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,018%; lakukan penetapan sebagai berikut :

Larutan uji Larutkan 2,0 g zat dengan 40 ml air dalam tabung Nessler, tambahkan 6 ml *asam nitrat encer P* dan air hingga 50 ml.

Larutan pembanding Pipet 1,0 ml *asam klorida 0,01N LV*, masukkan ke dalam tabung Nessler, tambahkan 6 ml larutan *asam nitrat encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml.

Prosedur Jika *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* tidak jernih saring keduanya dengan cara yang sama. Tambahkan 1 ml *perak nitrat LP* pada masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan pembanding*, campur dan biarkan selama 5 menit, terlindung dari cahaya langsung. Bandingkan opalesensi yang terjadi pada kedua tabung yang diamati baik secara vertikal atau horisontal dengan latar belakang hitam. Opalesensi *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan pembanding*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan 2,0 ml *Larutan baku timbal*.

Nitrogen <581> *Metode II* Tidak lebih dari 0,010%; lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 2,0 g zat yang ditimbang saksama dan telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam; tambahkan 10 ml *asam sulfat P* dan 45 ml larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5).

Senyawa mereduksi

Larutan uji Timbang saksama 3,0 g zat yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, masukkan dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan pembanding Timbang saksama 450 mg *glukosa P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 5,0 ml *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam labu tentukur 50-ml dan tambahkan air sampai tanda. Pipet masing-masing 5 ml larutan ini, tambahkan masing-masing 5,0 ml *tembaga alkalis LP* dan panaskan selama 15 menit di dalam tangas air. Setelah dingin tambahkan 1 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 40) dan 1,5 ml *asam sulfat encer P* dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,005 N LV*, menggunakan 2 ml *kanji LP* sebagai indikator: volume titran yang digunakan

pada titrasi *Larutan uji* lebih banyak dari yang digunakan *Larutan pembanding*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 6 jam menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,10%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Kekentalan intrinsik Dekstran 70 Antara 0,21 dan 0,26 pada suhu 25±0,02°. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kekentalan* <1051> menggunakan 200 - 500 mg zat yang ditimbang saksama dan sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, dilarutkan dalam air hingga 100,0 ml. Gunakan air sebagai pembanding pada suhu 25±0,02°.

Kekentalan intrinsik fraksi molekul tinggi Tidak lebih dari 0,27. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kekentalan* <1051> dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 6 g zat yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam air sampai tanda. Pindahkan ke dalam labu lain, tambahkan secara perlahan-lahan *metanol P* dengan diaduk hingga terbentuk endapan 7% - 10% dari zat (biasanya diperlukan 75 - 85 ml) pada suhu 25±1°. Larutkan dalam tangas air pada suhu 35° dengan sesekali dikocok, biarkan selama lebih dari 15 jam pada suhu 25±1°. Enap tuangkan beningan, dan panaskan endapan hingga kering di atas tangas air. Keringkan residu pada suhu 105° selama 6 jam, dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Kekentalan intrinsik* Dekstran 70 mulai dari "larutkan dalam air hingga 100,0 ml".

Kekentalan intrinsik fraksi molekul rendah Tidak kurang dari 0,10. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kekentalan* <1051> dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 6 g zat yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam air sampai tanda. Pindahkan ke dalam labu lain, tambahkan secara perlahan-lahan *metanol P* dengan diaduk hingga terbentuk endapan 90%-93% (biasanya diperlukan 110-130 ml) pada suhu 25±1°. Sentrifus pada suhu 25° dan uapkan beningan hingga kering diatas tangas air. Keringkan residu pada suhu 105° selama 6 jam dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Kekentalan intrinsik Dekstran 70* mulai dari "larutkan dalam air hingga 100,0 ml".

Antigenesitas Larutkan 6,0 g dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga 100 ml, sterilkan. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Antigenisitas* dalam *Injeksi Dekstran 40*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 6,0 g dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga 100 ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI DEKSTRAN 70

Dextran 70 Injection

Injeksi Dekstran 70 adalah larutan dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Dekstran 70 tidak kurang dari 5,7% dan tidak lebih dari 6,3%. Tidak boleh di tambahkan pengawet.

Pemerian Cairan, agak kental; jernih, tidak berwarna.

Identifikasi

A. Encerkan 1 ml injeksi dengan air hingga 200 ml; pada 1 ml larutan ini tambahkan 2 ml *antron LP*: terjadi warna hijau-biru dan berubah secara bertahap menjadi hijau-biru tua. Tambahkan 1 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2) atau 1 ml *asam asetat glasial P*: warna larutan tidak berubah.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* dan *D* dan *Natrium* cara *A*, *C* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> 4,5 sampai 7,0.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 2 bpj lakukan penetapan menggunakan 10 ml larutan injeksi dan 2,0 ml *Larutan baku timbal*.

Kekentalan intristik Antara 0,21 dan 0,26 pada suhu 25±0,02°. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kekentalan* <1051> dengan cara sebagai berikut: Pipet sejumlah 4 - 8 ml injeksi ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan larutan *natrium klorida P 0,9%* sampai tanda. Tetapkan kekentalan menggunakan larutan *natrium klorida P 0,9%* sebagai pembanding, pada suhu 25±0,02°. Hitung kadar larutan zat uji (dalam g per 100 ml) seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Antigenisitas Lakukan penetapan seperti tertera pada *Toksisitas* dalam *Injeksi Dekstran 40*.

Toksisitas Lakukan penetapan seperti tertera pada *Antigenisitas* dalam *Injeksi Dekstran 40*.

Penetapan kadar Tetapkan *Rotasi optik* (α_D) menggunakan tabung 100 mm pada suhu 20°. Hitung jumlah dalam mg dekstran 70 dalam 100 ml injeksi dengan rumus:

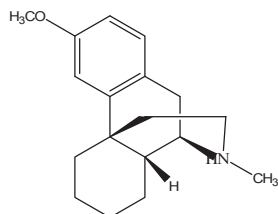
$$\alpha \times 507,6$$

α adalah rotasi optik.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat; wadah plastik untuk larutan infus dalam air dapat digunakan, jika jumlah isi lebih dari 500 ml.

DEKSTROMETORFAN

Dextromethorphan



3-Metoksi-17-metil-9 α ,13 α ,14 α -morfinan [125-71-3]
C₁₈H₂₅NO BM 271,4

Dekstrometorfan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₈H₂₅NO, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; hampir putih sampai agak kuning; tidak berbau. 11 mg dekstrometorfan setara dengan 15 mg dekstrometorfan hidrobromida monohidrat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Dekstrometorfan BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 10.000) dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 120) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan BPFI*. Daya serap masing-masing, dihitung sebagai anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 109,5° dan 112,5°.

Rotasi jenis <1081> Lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g zat dalam 10 ml *kloroform P* dan larutan baku *Dekstrometorfan BPFI* yang diperlakukan sama, sebagai anhidrat berbeda tidak lebih dari 1,0%.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

N,N-Dimetilanilin Tidak lebih dari 0,001%.

Larutan baku Timbang lebih kurang 50 mg N,N-dimetilanilin masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 70 ml air, tutup rapat, kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml tambahkan 19 ml air.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 19 ml air dan 1 ml *asam klorida 3 N*, hangatkan di atas tangas uap hingga larut dan dinginkan.

Prosedur Tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan 1 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100) ke dalam *Larutan uji*, encerkan dengan air sampai tanda: warna larutan kuning sampai kuning kehijauan yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih kuat dari warna *Larutan baku* yang diperlakukan sama.

Senyawa fenol Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 2 ml *asam klorida 3 N*, tambahkan 2 tetes *besi(III) klorida LP*. Campur, tambahkan 2 tetes *kalium heksasianoferat(III) LP*, tidak terjadi warna hijau biru setelah 2 menit.

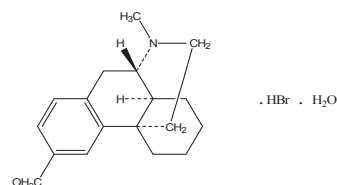
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 60 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan sebentar agar larut. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 27,14 mg C₁₈H₂₅NO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEKSTROMETORFAN HIDROBROMIDA

Dextromethorphan Hydrobromide



3-Metoksi-17-metil-9 α ,13 α ,14 α -morfinan hidrobromida monohidrat [6700-34-1]

C₁₈H₂₅NO.HBr.H₂O BM 370,32
Anhidrat [125-69-9] BM 352,32

Dekstrometorfan Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₈H₂₅NO.HBr, dihitung sebagai anhidrat.

Pemerian Hablur hampir putih atau serbuk hablur; bau lemah. Melebur pada suhu lebih kurang 126° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam air; tidak larut dalam eter.

Baku pembeding *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada 5 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 10.000) dalam larutan *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*. Daya serap masing-masing dihitung sebagai anhidrat, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 200) tambahkan 5 tetes *asam nitrat 2 N* dan 2 ml *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih kekuningan.

Rotasi optik Buat larutan uji 18 mg per ml dalam *kloroform P*, jika perlu dihangatkan agar larut sempurna. Lakukan penetapan secara foto elektrik pada panjang gelombang 325 nm terhadap larutan uji dan larutan baku *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI* yang diperlakukan dengan cara yang sama: berbeda tidak lebih dari 1,0%.

pH <1071> Antara 5,2 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Antara 3,5% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

N,N-Dimetilanilin Tidak lebih dari 0,001%; lakukan penetapan seperti tertera pada *N,N-Dimetilanilin* dalam *Dekstrometorfan*.

Senyawa fenol Pada lebih kurang 5 mg zat tambahkan 1 tetes *asam klorida 3 N*, 1 ml air dan 2 tetes *besi(III) klorida LP*, campur, tambahkan 2 tetes *kalium heksasianoferat(III) LP*, amati setelah 2 menit tidak terjadi warna hijau biru.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan yang mengandung *natrium dokusat P* 0,007 M dan *amonium nitrat P* 0,007 M dalam campuran *asetonitril P*-air (70:30), saring dan awaudarakan, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga pH 3,4. [Catatan *Larutkan natrium dokusat P* dalam campuran *asetonitril P* dan air sebelum ditambahkan *amonium nitrat P*.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *dekstrometorfan hidrobromida*, $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SIRUP DEKSTROMETORFAN HIDROBROMIDA Dextromethorphan Hydrobromide Oral Solution

Sirup *Dekstrometorfan Hidrobromida* mengandung *Dekstrometorfan Hidrobromida*, $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk sirup dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk sirup dalam wadah dosis ganda.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Rotasi Optik* <1081> dengan cara sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 50 ml sirup ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 20 ml air, 5 ml *natrium hidroksida* 2,5 N dan 40 ml *heksan P*, kocok kuat. Pisahkan lapisan heksan dan saring melalui *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala 150 ml. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 40 ml *heksan P*, saring, kumpulkan filtrat. Uapkan kumpulan ekstrak pada suhu 50° dengan aliran *nitrogen P* hingga kering. Larutkan dan encerkan residu dengan 10 ml *kloroform P*; larutan memutar bidang polarisasi ke kanan.

B. Uapkan larutan kloroform yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 2 ml *asam sulfat 2 N*, tambahkan 1 ml larutan *raksa(II) nitrat P* segar (larutkan 700 mg *raksa(II) nitrat P* dalam 4 ml air, kemudian tambahkan 100 mg *natrium nitrat P*, campur dan saring); tidak segera terjadi warna merah, setelah dipanaskan lebih kurang 15 menit terjadi warna kuning sampai merah.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dekstrometorfan Hidrobromida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 10 mg dektrometorfan hidrobromida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dekstrometorfan Hidrobromida*. Hitung jumlah mg dektrometorfan hidrobromida, $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$, per ml sirup yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{370,32}{352,32} \right) (100C) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

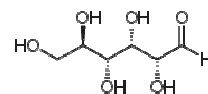
370,32 dan 352,32 berturut-turut adalah bobot molekul dektrometorfan hidrobromida dan dektrometorfan hidrobromida anhidrat; *C* adalah kadar *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*, dihitung sebagai anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya.

DEKSTROSA

Glukosa

Dextrose



D-Glukosa monohidrat [5996-10-1]

$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$

Anhidrat [50-99-7]

BM 198,17

BM 180,16

Dektrosa adalah suatu gula yang diperoleh dari hidrolisis pati. Mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat.

Pemerian Habur tidak berwarna, serbuk hablur atau serbuk granul putih; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut dalam air; larut dalam etanol mendidih; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi Tambahkan beberapa tetes larutan zat (1 dalam 20) pada 5 ml *tembaga(II) tartrat alkali LP* panas terbentuk endapan merah tembaga oksida.

Warna larutan Larutkan 25 g zat dalam air hingga 50,0 ml, warna larutan tidak lebih intensif dari larutan yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 ml *kobalt(II) klorida LK*; 3,0 ml *besi(III) klorida LK* dan 2,0 ml *tembaga(II) sulfat LK* dengan air hingga 10 ml. Encerkan 3,0 ml larutan dengan air hingga 50 ml. Bandingkan warna dengan mengamati larutan tegak lurus dari atas pada alas dasar warna putih dalam tabung pembandingan warna yang selaras.

Rotasi jenis <1081> Antara +52,6° dan +53,2°; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg zat per ml dalam *amonium hidroksida* 0,012 N.

Keasaman Larutkan 5,0 g zat dalam 50 ml *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida* 0,020 N *LV* hingga terjadi warna merah muda: diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml untuk netralisasi.

Air <1021> *Metode III* Antara 7,5% dan 9,5% untuk bentuk hidrat dan tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,018%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,50 ml *asam klorida* 0,020 N.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,025%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,50 ml *asam sulfat* 0,020 N.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 1 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g zat dalam air hingga 25 ml.

Dekstrin Refluks 1 g zat serbuk halus dengan 20 ml *etanol P*: larut sempurna.

Pati larut, sulfat Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes *iodium LP*: larutan berwarna kuning.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat.

INJEKSI DEKSTROSA

Injeksi Glukosa

Dextrose Injection

Injeksi Dekstrosa adalah larutan steril dekstrosa dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung dekstrosa, $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi dekstrosa tidak mengandung bahan anti mikroba.

Identifikasi Menunjukkan uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Dekstrosa*.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat *pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi; larutan bisa digunakan selama 14 hari. Simpan larutan dan vial yang belum dibuka di dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per ml untuk injeksi yang mengandung dekstrosa kurang dari 5% dan tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per ml untuk injeksi yang mengandung dekstrosa antara 5% dan 70%. [Catatan *Sebelum pengujian, encerkan injeksi yang mengandung dekstrosa lebih dari 10% hingga kadar dekstrosa 10%.*]

pH <1071> Antara 3,2 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan 100 ml zat yang telah ditambahkan 0,30 ml larutan jenuh *kalium klorida P* dan jika perlu encerkan dengan air hingga kadar dekstrosa tidak lebih dari 5%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Logam berat <371> Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 4,0 g dekstrosa ke dalam wadah yang sesuai, jika perlu uapkan atau tambahkan air hingga 25 ml. Batas logam berat adalah 5 bpj dalam tiap g $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ per ml injeksi seperti tertera pada etiket.

5-Hidroksimetilfurfural dan senyawa sejenis Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 1,0 g dekstrosa, encerkan dengan air hingga 250,0 ml. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm menggunakan air sebagai blangko: serapan tidak lebih dari 0,25.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 2-5 g dekstrosa, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur rotasi optik dalam tabung polarimeter yang sesuai pada suhu 25° seperti tertera pada *Penetapan Rotasi Optik* dan *Rotasi jenis* <1081>. Hitung persentase (g per 100 ml) dekstrosa, $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$, dalam injeksi dengan rumus:

$$AR \left(\frac{100}{52,9} \right) \left(\frac{198,17}{180,16} \right)$$

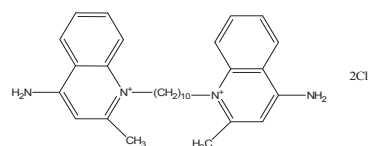
A adalah perbandingan bilangan 100 mm dibagi dengan panjang tabung polarimeter yang digunakan, dalam mm; *R* adalah rotasi yang diamati dalam derajat; 100 adalah persentase; 52,9 adalah titik tengah rentang rotasi jenis dekstrosa anhidrat; 198,17 dan 180,16 berturut-turut adalah bobot molekul dekstrosa monohidrat dan dekstrosa anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per liter. Jika volume sediaan kurang dari 100 ml, atau jika sediaan injeksi tidak untuk injeksi langsung tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, etiket dapat mencantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per ml.

DEKUALINIUM KLORIDA

Dequalinium Chloride



4,4'-Diamino-2,2'-dimetil-N,N'-dekametilendi
(kuonolinium klorida) [522-51-0]

$C_{30}H_{40}Cl_2N_4$

BM 527,6

Dekualinium Klorida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_3H_4Cl_2N_4$, di hitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih krem; tidak berbau atau hampir tak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air, larut dalam 30 bagian air mendidih; sukar larut dalam propana-1,2-diol.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekualinium Klorida BPFI*.

B. Spektrum serapan larutan zat 0,0016% pada panjang gelombang 230 - 400 nm menunjukkan dua maksimum pada 240 nm dan 236 nm serta maksimum yang kurang baik pada 335 nm: serapan pada 240 nm lebih kurang 1,3, serapan pada 326 nm lebih kurang 0,8 dan serapan pada 335 nm lebih kurang 0,7.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* Cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman-kebasaan Kocok 100 mg zat dengan 100 ml air bebas karbon dioksida *P* selama 10 menit, tambahkan ungu bromokresol *LP* sebagai indikator: tidak lebih dari 0,2 ml asam klorida 0,1 *N LV* atau natrium hidroksida 0,1 *N LV* diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Amina non kuaterner Tidak lebih dari 1,0%, dihitung sebagai 4-aminokuinaldina, $C_{10}H_{10}N_2$; lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 1 g zat dengan 45 ml air selama 5 menit, tambahkan 5 ml asam nitrat 2 *N*, kocok selama 10 menit, saring melalui kapas penyerap. Pindahkan 20 ml filtrat ke dalam corong pisah, tambahkan 20 ml natrium hidroksida 1 *N*, ekstraksi dua kali tiap kali menggunakan 50 ml eter *P*, cuci masing-masing ekstrak dengan 5 ml air dan ekstraksi masing larutan eter secara kuantitatif berturut-turut dengan 20 ml, 20 ml dan 5 ml asam klorida 1 *N*. Kumpulkan ekstrak asam, encerkan dengan asam klorida 1 *N* hingga 50,0 ml, ukur serapan larutan pada panjang gelombang 319 nm dan 326,5 nm. Serapan pada 319 nm tidak lebih kecil dari serapan pada panjang gelombang 326,5 nm. Hitung persentase dequalinium, $C_{10}H_{10}N_2$ dengan rumus:

$$0,387 a - 0,306 b$$

a adalah serapan jenis pada 319 nm; *b* adalah serapan jenis pada 326,5 nm.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam campuran 80 ml asam asetat glasial anhidrat *P* dan 20 ml raksa(II) asetat *LP* refluks dengan penghangatan hati-hati, dinginkan, titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV*, menggunakan 0,2 ml kristal violet *LP* sebagai indikator, hingga terjadi perubahan warna dari biru ungu ke biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 26,38 mg $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DEMEKLOSIKLIN HIDROKLORIDA Demeclocycline Hydrochloride

7-Kloro-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroksi-1,11-diokso-2-naftasena-karboksamida monohidroklorida [64-73-3]
 $C_{21}H_{21}ClN_2O_8 \cdot HCl$ BM 501,31

Demeklosiklin Hidroklorida mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg $C_{21}H_{21}ClN_2O_8 \cdot HCl$ per mg dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kuning; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan karbonat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Demeklosiklin hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi

A. Timbang saksama 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dengan 2 ml asam klorida 0,1 *N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 75 ml air dan 5 ml larutan natrium hidroksida 5 *N*, encerkan dengan air sampai tanda. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini, diukur secara saksama pada menit ke-6 setelah penambahan larutan natrium hidroksida 5 *N*: menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Demeklosiklin hidroklorida BPFI* dan serapan jenis dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm antara 95,8% dan 104,2% *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*, perhitungkan potensi baku pembanding.

B. Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan

100 ml *asam klorida 0,1 N* kocok hingga larut, encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam dua labu tentukur 50-ml (*Larutan 1* dan *2*). Buat larutan *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* yang sama (*Larutan 3* dan *4*). Ke dalam *Larutan 1* dan *3*, tambahkan 10 ml *asam klorida 6 N* dan ke dalam *Larutan 2* dan *4*, tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N*. Panaskan empat labu tentukur dalam tangas air selama 20 menit, dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan *Larutan 1* dan *3* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 430 nm, menggunakan *Larutan 2* dan *4* berturut-turut sebagai blangko. Ukur serapan *Larutan 2* dan *4* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 368 nm, menggunakan *Larutan 1* dan *3* sebagai blangko. Hitung perbandingan:

$$\left(\frac{W_S P}{1000} \right) \frac{(A_{368} + A_{430})_U}{W_U (A_{368} + A_{430})_S}$$

W_S adalah bobot dalam mg *Demeklosiklin hidroklorida BPFI* yang digunakan, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; P adalah potensi dalam μg per mg *Demeklosiklin hidroklorida BPFI* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam mg zat dalam *Larutan uji* dihitung terhadap bentuk anhidrat; A_{368U} dan A_{430U} adalah serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang 368 nm dan 430 nm; A_{368S} dan A_{430S} adalah serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang 368 nm dan 430 nm. Perbandingan adalah 0,9 dan 1,1.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml.

Susut pengeringan <1121> tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 9,0 Larutkan 1,74 g kalium fosfat monobasa P dalam 80 ml air, atur pH 9,0 dengan penambahan kalium hidroksida 1 M, encerkan sampai 100 ml.

Fase gerak Timbang lebih kurang 80 g *butil alkohol tersier P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan tambahkan 200 ml air, tambahkan 100 ml *dapar fosfat pH 9,0*; 150 ml *tetrabutyl amonium hidrogen sulfat 0,02 M* dan 100 ml *natrium edetat 0,01 M* (atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*). Encerkan dengan air sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem*

seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Pengurangan jumlah *butil alkohol tersier P* meningkatkan resolusi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam klorida 0,01 N* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* dalam *asam klorida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml dan diamkan selama 3 jam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L21*. Pertahankan suhu kolom pada $60 \pm 0,5^\circ$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif epidemetil klortetrasiklin dan demeklosiklin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak epidemetil klortetrasiklin dan demeklosiklin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam μg demeklosiklin hidroklorida, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$, dalam setiap mg zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

W adalah bobot dalam mg demeklosiklin hidroklorida yang digunakan; C adalah kadar *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah kesetaraan demeklosiklin hidroklorida dalam μg per mg *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL DEMEKLOSIKLIN HIDROKLORIDA Demeclocycline Hydrochloride Capsule

Kapsul Demeklosiklina Hidroklorida mengandung Demeklosiklina Hidroklorida, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada tempat dingin.

Identifikasi Timbang sejumlah isi kapsul larutkan dalam *metanol P* hingga kadar demeklosiklin hidroklorida lebih kurang 1,0 mg per ml, kocok dan saring. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*, lakukan penetapan dengan cara *Metode II* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Tetrasiklin*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu : 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 270 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q), $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0% kecuali isi kapsul mengandung pati tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Demeklosiklin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg demeklosiklin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda. Sonikasi selama 5 menit dan sentrifus selama 5 menit. Saring beningan melalui penyaring dengan porositas 1,5 µm atau lebih kecil.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Demeklosiklin hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg demeklosiklin hidroklorida, $C_{21}H_{21}ClN_2O_8 \cdot HCl$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

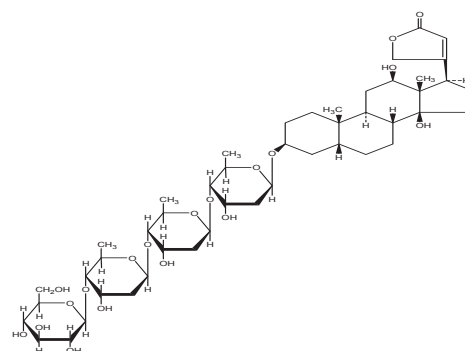
$$0,05 CE \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah ekivalen demeklosiklin hidroklorida dalam µg per mg *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DESLANOSIDA

Deslanoside



Deasetillanosida C [17598-65-1]

$C_{47}H_{74}O_{19}$

BM 943,08

Deslanosida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{47}H_{74}O_{19}$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih; higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; pada kelembaban rendah akan kehilangan air.

Baku pembanding *Deslanosida BPFI* lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Senyawa bersifat higroskopis.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran metilen klorida *P*-metanol *P*-air (130:36:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 4 mg per ml dan (2) *Deslanosida BPFI* 4 mg per ml pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng,

biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *asam perklorat encer P* (1 dalam 20), panaskan pada suhu 100° selama 3 menit. Dinginkan, amati di bawah cahaya ultraviolet: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Rotasi optik <1081> Antara +7,0° dan +8,5°; lakukan penetapan menggunakan 20 mg zat per ml dalam *piridin anhidrat P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama *Deslanosida BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 3,0 ml *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *etanol P* sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml yang berbeda. Uapkan masing-masing labu dengan pemanasan hati-hati dan dengan bantuan aliran udara hingga kering. Dinginkan dalam desikator pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 30 menit. Pada masing-masing labu tambahkan 15,0 ml *asam-besi(III) klorida LP*, biarkan larutan dalam tempat terlindung dari cahaya pada suhu tidak lebih dari 30° selama 15 menit sambil terus dikocok, saring melalui penyaring wol kaca halus. Ukur secara berurutan serapan *Larutan blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 590 nm. Ulangi pengukuran setiap interval selama 2 menit hingga diperoleh serapan maksimum. Hitung jumlah dalam mg deslanosida, $C_{47}H_{74}O_{19}$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deslanosida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

INJEKSI DESLANOSIDA

Deslanoside Injection

Injeksi Deslanosida adalah larutan steril deslanosida dalam pelarut yang sesuai. Mengandung deslanosida tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{47}H_{74}O_{19}$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung gliserin.

Baku pembanding *Deslanosida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Senyawa bersifat higroskopis.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg deslanosida ke dalam corong pisah kecil, ekstraksi dengan 25 ml campuran *kloroform P-etanol P* (7:3). Masukkan ekstrak ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, uapkan di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 500 µl *metanol P*. Gunakan 5 µl larutan yang diperoleh. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada uji *Identifikasi* dalam *Deslanosida* dimulai dengan “tolkan 5 µl larutan”.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deslanosida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 600 µg deslanosida, masukkan dalam corong pisah, tambahkan 50 ml air dan 1 ml *asam sulfat 2 N*. Lakukan ekstraksi 4 kali, masing-masing dengan 30 ml campuran *kloroform P-n-propanol P* (5:1). Cuci tiap bagian ekstraksi dalam corong pisah lainnya yang berisi 5 ml air dan saring melalui kapas yang sebelumnya dibasahi dengan *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dan uapkan di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara hingga kering. Pindahkan residu ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml dengan bantuan sedikit campuran *kloroform P-n-propanol P*.

Prosedur Masukkan masing-masing 3,0 ml *Larutan baku* dan *etanol P* sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml. Terhadap larutan ini dan *Larutan uji*, lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Deslanosida* dimulai dengan “uapkan dengan pemanasan hati-hati”. Hitung jumlah dalam µg, deslanosida, $C_{47}H_{74}O_{19}$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

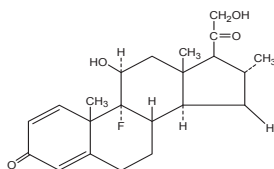
C adalah kadar *Deslanosida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan

dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal sebaiknya dari kaca tipe I.

DESOKSIMETASON

Desoximetasone



9-Fluoro-11 β ,21-dihidroksi-16 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [382-67-2]
 $C_{22}H_{29}FO_4$ BM 376,46

Desoksimesason mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{29}FO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai praktis putih; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam aseton dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Desoksimesason BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Desoksimesason BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-etil asetat *P* (1:1).

Pelarut Campuran kloroform *P* dan etanol *P* (3:1).

Penampak bercak Larutan asam *p*-toluensulfonat *P* dalam etanol *P* (1 dalam 5).

Larutan baku Timbang sejumlah *Desoksimesason BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara. Amati di bawah cahaya ultraviolet

254 nm. Semprot dengan *Penampak bercak*: bercak utama *Larutan uji* menunjukkan harga R_f dan warna yang sama seperti pada *Larutan baku*.

Jarak lebur <1021> Antara 206° dan 218°, tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4°.

Rotasi jenis <1081> Antara +107° dan +112°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *kloroform P* yang mengandung 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-asam asetat *glasial P* (65:35:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> sedemikian rupa sehingga waktu retensi desoksimesason lebih kurang 6 menit.

Larutan baku Pada hari penggunaan timbang saksama sejumlah lebih kurang 20 mg *Desoksimesason BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga 50,0 ml. Encerkan 10,0 ml larutan ini dengan campuran *metanol P*-asetonitril *P* (1:1) hingga 100,0 ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat larutkan dalam 100,0 ml *metanol P*, dan lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dengan "Encerkan 10,0 ml larutan ini".

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Hitung jumlah dalam mg, desoksimesason, $C_{22}H_{29}FO_4$, dengan rumus:

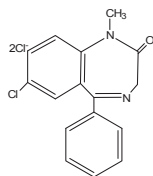
$$1000C \left(\frac{H_U}{H_S} \right)$$

C adalah kadar *Desoksimesason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; H_U dan H_S berturut-turut adalah tinggi puncak desoksimesason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

DIAZEPAM

Diazepam



7-Kloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [439-14-5]

$C_{16}H_{13}ClN_2O$

BM 284,75

Diazepam mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{16}H_{13}ClN_2O$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; hampir putih sampai kuning; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol; mudah larut dalam kloroform;

Baku pembanding *Diazepam BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Diazepam BPFI* (2-metilamino-5-klorobenzofenon), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Diazepam BPFI* (3-amino-6-kloro-1-metil-4-fenilkarbostiril), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Nordazepam BPFI* (7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) ($C_{15}H_{11}ClN_2O$ BM 270,72), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diazepam BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Larutan 5 mg zat per ml *aseton P* dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan dengan fase gerak *etil asetat P-n-heptan P* (1:1)

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 131° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1 %.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Diazepam BPFI*, *Senyawa Sejenis A Diazepam BPFI* dan *Nordazepam BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 µg per ml; 0,1 µg per ml; dan 3 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B diazepam, senyawa sejenis A diazepam dan nordazepam dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{C_r}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_r adalah kadar *Senyawa Sejenis B Diazepam BPFI* atau *Senyawa Sejenis A Diazepam BPFI* atau *Nordazepam* dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg diazepam yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{C_s}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis B Diazepam BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_i adalah respons puncak cemaran lain pada *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak senyawa sejenis B diazepam dalam *Larutan baku*.

Tabel	
Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis A Diazepam	0,01
Senyawa sejenis B Diazepam	0,1
Nordazepam	0,3
Cemaran lain	0,1
Jumlah semua cemaran	1,0

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-metanol P* (2:2:1) saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Diazepam BPFI* dan *Nordazepam BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml, jika perlu sonikasi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P*, secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 15 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk *nordazepam* dan *diazepam* berturut-turut adalah 0,76 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak *nordazepam* dan *diazepam* tidak kurang dari 4; efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan *diazepam* tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif puncak *diazepam* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, *diazepam*, $C_{16}H_{13}ClN_2O$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Diazepam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya.

INJEKSI DIAZEPAM

Diazepam Injection

Injeksi *Diazepam* adalah larutan steril *diazepam* dalam pelarut yang sesuai. Mengandung *diazepam*, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*]. Rekonstitusi semua

isi; larutan bisa digunakan selama 14 hari. Simpan larutan dan vial yang belum dibuka di dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg *diazepam* ke dalam corong pisah, tambahkan 20 ml air, kocok. Tambahkan 20 ml *kloroform P*. Kocok kuat selama 2 menit. Saring lapisan *kloroform* melalui lebih kurang 5 g *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala. Bilas *natrium sulfat* dengan 20 ml *kloroform P*, kumpulkan hasil bilasan dalam gelas piala. Uapkan ekstrak *kloroform* di atas tangas uap dengan dialiri udara sampai volume lebih kurang 5 ml. Angkat gelas piala dari tangas uap, dan uapkan ekstrak *kloroform* dengan dialiri udara lagi sampai kering. Larutkan residu dalam 20 ml *eter anhidrat P*, saring, uapkan filtrat dengan aliran udara sampai kering. Kerok lapisan tipis berminyak dengan spatel dan keringkan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diazepam BPFI*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 11,6 unit Endotoksin FI per mg *diazepam*.

pH <1071> Antara 6,2 dan 6,9.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (65:35), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal [Catatan *Larutan harus dibuat segar*]. Buat larutan p-tolualdehida dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,3 µl per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diazepam BPFI* larutkan dalam *metanol P*, jika perlu bertahap dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. (Kadar *Larutan baku* lebih kurang 0,2 mg *Diazepam BPFI* per ml).

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg *diazepam*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x

3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif p-tolualdehida dan diazepam berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; faktor ikutan puncak diazepam tidak lebih dari 2,5; resolusi, *R*, antara puncak p-tolualdehida dan puncak diazepam tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 10 µl dan 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Diazepam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak diazepam terhadap p-tolualdehida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I terlindung cahaya.

TABLET DIAZEPAM

Diazepam Tablet

Tablet Diazepam mengandung Diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Nordazepam BPFI* (7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) ($C_{15}H_{11}ClN_2O$ BM 270,72); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg diazepam, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 2 ml *aseton P*. Letakkan tabung sentrifuga dalam tangas ultrasonik selama 5 menit, sentrifus. Gunakan 100 µl beningan sebagai *Larutan uji*, 100 µl larutan *Diazepam BPFI* 5 mg per ml dalam *aseton P* sebagai *Larutan baku* dan fase gerak campuran *etil asetat P-n-heptan P* (1:1). Lakukan seperti tertera pada uji *Identifikasi B* dalam *Diazepam*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{13}ClN_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan larutan baku *Diazepam BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), $C_{16}H_{13}ClN_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Diazepam*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg diazepam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *metanol P*, sonikasi selama 5 menit, kocok secara mekanik selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Diazepam*. Hitung jumlah dalam mg diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

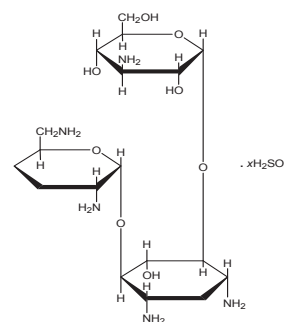
$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Diazepam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DIBEKASIN SULFAT

Dibecasin Sulphate



O-3-Amino-3-deoksi- α -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoksi- α -eritro-heksapiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoksi-O-streptamina sulfat [58580-55-5]
 $C_{18}H_{57}N_5O_8 \cdot xH_2SO_4$

Dibekasin Sulfat adalah garam sulfat dari dibekasin, yang dibuat dengan penambahan tidak lebih dari 2 mol asam sulfat pada dibekasin. Mengandung tidak kurang dari 630 μ g dibekasin per mg.

Pemerian Serbuk; putih hingga putih kekuningan; tidak berbau; sedikit pahit.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam metanol, dalam etanol, dalam aseton, dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Dibekasin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° tidak lebih dari 3 jam.

Identifikasi

A. Larutkan 50 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan 2 tetes larutan α -naftol P dalam larutan etanol P (1 dalam 5) dan 2 ml asam sulfat P, kocok; terjadi warna coklat kemerahan. Warna berubah menjadi merah ungu bila larutan dididihkan.

B. Larutkan 20 mg zat dalam 2 ml *dapar fosfat 1/15 M* pH 5,6 kemudian tambahkan 1 ml *ninhidrin LP* dan dididihkan; terjadi warna ungu biru.

C. Tambahkan 1 tetes *barium klorida LP* ke dalam 5 ml larutan *dibekasin sulfat* (1 dalam 50); terbentuk kekeruhan putih.

D. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dibekasin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam air hingga kadar 20 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran *amonium hidroksida P-metanol P* (1:1).

Penampak bercak Buat larutan *ninhidrin P 0,2%* dalam *butanol P* jenuh air.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku*, pada jarak yang sama, pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu lebih kurang 100° selama 10 menit; harga R_f bercak ungu coklat dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg yang mengandung 10 mg zat per ml dalam *Air untuk Injeksi*.

Daya hipotensif <191> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 3,0 mg zat per ml.

Toksitas abnormal Memenuhi seperti tertera pada *Uji Reaktifitas Biologi secara in-vivo* <251>; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 mg zat per ml.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> 6,0 - 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg zat per ml.

Potensi Lakukan penetapan dengan Metode lempeng silinder seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Media Gunakan media seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Mikroba uji Gunakan *Bacillus subtilis ATCC 6633*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Dibekasin Sulfat BPFI*, larutkan dalam *dapar fosfat 0,5% pH 6,0*, hingga kadar 400 μ g per ml. Larutan ini dapat disimpan pada suhu antara 5° dan 15° selama 30 hari. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *dapar fosfat 0,1 M pH 8,0* hingga aras dosis tengah lebih kurang 5 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, larutkan dalam air hingga kadar 400 μ g per ml. Encerkan larutan ini dengan *dapar fosfat 0,1 M pH 8,0* hingga kadar lebih kurang 5 μ g per ml.

DIBUKAIN HIDROKLORIDA

Dibucaine Hydrochloride

2-Butoksi-N-[2-(dietilamino)etil]sinkoninamida monohidroklorida [61-12-1]

$C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$

BM 379,92

Dibukain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih hingga hampir putih; tidak berbau. Agak higroskopis, menjadi gelap jika terpapar cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam aseton, dan dalam kloroform. Larutan dalam air, pH lebih kurang 5,5.

Baku pembanding *Dibukain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan

gelombang yang sama seperti pada *Dibukain Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Larutan zat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluen P-aseton P-metanol P-amonium hidroksida P* (50:30:5:1).

Penampak bercak Larutan kalium bikromat *P* (1 dalam 200) dalam asam sulfat *P* (1 dalam 5)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dibukain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 40 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan secara kuantitatif dan bertahap sejumlah volume *Larutan baku* hingga diperoleh larutan dengan kadar 40 µg, 120 µg, dan 200 µg per ml yang sesuai dengan 0,1%, 0,3% dan 0,5% *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *kloroform P* hingga kadar 40,0 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* 20 cm x 20 cm setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng di dalam oven pada suhu 140° selama 10 menit, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f , warna dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*; jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0% dan tidak ada satupun bercak lain lebih besar dari 0,5% bercak utama *Larutan baku*, dengan cara membandingkan dengan bercak dari *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,20 g *natrium lauril sulfat P*; 0,20 g *natrium asetat P* dan 2,0 ml *trietilamin P* dalam 300 ml air. Tambahkan *asam asetat glasial P* hingga pH 5,6 tambahkan 700 ml *metanol P*, campur dan saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *metanol P-air* (70:30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dibukain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar

lebih kurang 1 mg per ml. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Pelarut* sampai tanda dan campur. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom, ditetapkan dari puncak analit adalah tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

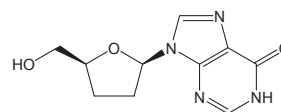
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *Dibukain Hidroklorida*, $C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$ dalam zat yang digunakan dengan rumus :

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dibukain Hidroklorida BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya.

DIDANOSIN Didanosine



2',3'-dideoksiinosin [69655-05-6]
 $C_{10}H_{12}N_4O_3$

BM 236,23

Didanosin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{12}N_4O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam dimetil sulfoksida; praktis tidak larut atau tidak larut dalam aseton dan dalam metanol.

Baku pembanding *Didanosin BPFI*; *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI*; *Campuran Kesesuaian Sistem Didanosin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Didanosin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0 %.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2 %.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Rotasi jenis <1081> Antara -28° dan -24°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml dalam air.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar amonium asetat 0,01 M Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Pengencer Atur pH *Dapar amonium asetat 0,01 M* hingga 9 dengan penambahan *natrium hidroksida P*. Buat campuran larutan *dapar amonium asetat 0,01 M* pH 9-*asetonitril P* (19:1), awaudarakan.

Larutan A Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P* (19:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P* (3:1), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku persediaan B Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan A* dan 3 ml *Larutan baku persediaan B* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Didanosin BPFI* larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 15	100	0	Isokratik
15 - 20	100→0	0→100	Gradien linier
20 - 30	0	100	Isokratik
30 - 35	0→100	100→0	Gradien linier
35 - 45	100	0	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang senyawa sejenis A *didanosin* tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara puncak *didanosin* dan *dideoksididehidro-inosin* tidak kurang dari 3,0 dan efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak *dideoksididehidro-inosin* tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sampai 30 menit, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A *didanosin* dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A *didanosin* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase beberapa senyawa cemaran spesifik dan senyawa cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Didanosin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak *Didanosin BPFI* dalam *Larutan baku*.

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas Maksimum (%)
Senyawa sejenis A Didanosin (Hipoksantin)	0,28	0,5
Inosin	0,39	0,2
2-deoksiinosin	0,45	0,3
3-deoksiinosin	0,51	0,2
2,3-anhidroinosin	0,59	0,2
Dideoksididehidro-inosin	0,81	0,2
Didanosin	1,0	-
2,3-dideoksiadenosin	2,1	0,2
5-deoksidideoksi-adenosin	3,1	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Jumlah cemaran	-	1,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan dapar amonium asetat 0,01 M Larutkan 1,54 g amonium asetat P dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P (21:1)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kocok selama 1 jam sampai larut sempurna sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi didanosin antara 7 dan 11 menit, efisiensi kolom tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{W} \right) (100) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Didanosin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*;

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang terkendali.

DIDANOSIN UNTUK LARUTAN ORAL Didanosine for Oral Solution

Didanosin untuk Larutan Oral jika dikonsitusikan seperti tertera pada etiket mengandung didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Didanosin BPFI*; *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI*.

Identifikasi

A. Larutkan secara terpisah sejumlah zat dan *Didanosin BPFI* dalam sesedikit mungkin *dimetilsulfoksida P*, saring dan uapkan filtrat hingga kering. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Didanosin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan Kadar*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 3%.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI* larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar 5 µg per ml. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 48 jam setelah pembuatan.]

Larutan uji Masukkan isi 1 wadah didanosin untuk larutan oral ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan air hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam dari pembuatan.]

Enceran larutan uji Encerkan *Larutan uji* dengan air secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Hitung jumlah dalam persen senyawa sejenis A didanosin (hipoksantin) dalam didanosin untuk larutan oral setara dengan didanosin yang tertera pada etiket, dengan rumus:

$$\frac{100 \left(\frac{C}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) VD}{L}$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; 1000 adalah faktor konversi µg ke mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI* dalam *Enceran larutan uji* dan *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml didanosin untuk larutan oral yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran *Enceran larutan uji*; *L* adalah didanosin yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar amonium asetat 0,01 M Larutkan 1,54 g *amonium asetat P* ke dalam labu tentukur 2000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P* (24:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml [*Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam setelah pembuatan.*]

Larutan uji Masukkan isi satu wadah didanosin untuk larutan oral ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml [*Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam setelah pembuatan.*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254nm dan kolom 25 cm x 4,4 mm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 2 cm x 4,6 mm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi didanosin antara 7 dan 11 menit; efisiensi kolom tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, didanosin, C₁₀H₁₂N₄O₃, dalam didanosin untuk larutan oral yang digunakan dengan rumus:

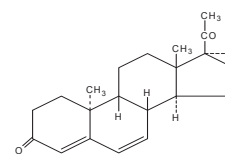
$$CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Didanosin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah volume dalam ml didanosin untuk larutan oral yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji* dikalikan faktor pengenceran *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Pada etiket cantumkan cara konstitusi dan kesetaraan didanosin, C₁₀H₁₂N₄O₃ dalam volume tertentu.

DIDROGESTERON Dydrogesterone



9β,10α-Pregna-4,6-dien-3,20-dion [152-62-5]

C₂₁H₂₈O₂

BM 312,45

Didrogesteron mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₁H₂₈O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Didrogesteron BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Didrogesteron BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 6 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Didrogesteron BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Jarak lebur <1021> Antara 167° dan 171°.

Rotasi jenis <1081> Antara -442° dan -462°; lakukan penetapan menggunakan larutan *trikloroetana P* yang mengandung 10 mg zat per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Jumlah luas puncak selain puncak utama tidak lebih dari 2,0% total luas puncak. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 20 menit dan ukur respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-etanol *P*-asetonitril *P* (530:260:210), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didrogesteron BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan 10 mg zat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 30 ml etanol *P* untuk melarutkan. Tambahkan 1 ml natrium hidroksida 0,2 N, panaskan campuran pada 85° selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, netralkan dengan 1 ml asam klorida 0,2 N, tambahkan 20,0 ml asetonitril *P*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung didrogesteron dan 17 α- didrogesteron.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm, pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap 20 µl *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara didrogesteron dan 17 α- didrogesteron tidak kurang dari 5, simpangan baku relatif respons puncak didrogesteron pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Waktu retensi relatif didrogesteron dan

17 α- didrogesteron masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, didrogesteron, C₂₁H₂₈O₂, dengan rumus :

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Didrogesteron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET DIDROGESTERON

Dydrogesterone Tablet

Tablet Didrogesteron mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% C₂₁H₂₈O₂ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Didrogesteron BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Ekstraksi sejumlah serbuk tablet yang mengandung lebih kurang 60 mg didrogesteron dengan 20 ml *metanol P*, saring dan uapkan hingga kering; residu menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi A* dalam *Didrogesteron*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air yang mengandung *Larutan natrium lauril sulfat* 0,3%.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₂₁H₂₈O₂ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan baku Didrogesteron BPFI* dengan kadar dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 295 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₂₁H₂₈O₂ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Didrogesteron*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg didrogesteron, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, didrogesteron (C₂₁H₂₈O₂) dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

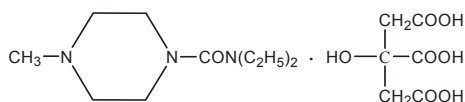
$$200 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Didrogesteron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DIETILKARBAMAZIN SITRAT

Diethylcarbamazine Citrate



N,N-Diethyl-4-metil-1-piperazinakarboxamida sitrat (1:1)
[1642-54-2]

C₁₀H₂₁N₃O₇

BM 391,42

Dietilkarbamazin Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₀H₂₁N₃O₇, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau atau agak berbau; agak higroskopis. Melebur pada suhu lebih kurang 136° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air, tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N* encerkan dengan air hingga 25 ml dan campur.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (100:1,5).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 16.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI* larutkan dan encerkan dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 3 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. Saring atau sentrifus, gunakan filtrat atau beningan.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat, dalam mg *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak dietilkarbamazin sitrat dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 31,24 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air.

Fase gerak Larutkan 10 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Campur 900 ml larutan ini dengan 100 ml *metanol P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI*, masukkan ke dalam labu

tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, dietilkarbamazin sitrat, $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET DIETILKARBAMAZIN SITRAT Diethylcarbamazine Citrate Tablet

Tablet Dietilkarbamazin Sitrat mengandung dietilkarbamazin sitrat, $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Tablet dietilkarbamazin sitrat dengan penandaan hanya untuk hewan tidak perlu dilakukan Uji Disolusi.]

Baku pembanding *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit, untuk tablet dengan penandaan hanya untuk hewan.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*.

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan mengencerkan alikuot secara kuantitatif dengan

volume sama *Dapar fosfat* (dibuat dengan melarutkan 62,48 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air).

Toleransi dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, *Fase gerak*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat*.

Larutan asam sitrat Larutkan *asam sitrat P* dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI* larutkan dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 3 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg dietilkarbamazin sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. Saring atau sentrifus, gunakan filtrat atau beningan.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan asam sitrat* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{3} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*, abaikan semua puncak yang mempunyai waktu retensi yang sesuai dengan puncak utama *Larutan asam sitrat*; r_s adalah respons puncak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, *Fase gerak*, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg dietilkarbamazin sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. Saring dan buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat*. Hitung jumlah

dalam mg, dietilkarbamazin sitrat, $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

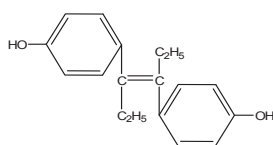
$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Dietilkarbamazin sitrat BPFI dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIETILSTILBESTROL

Diethylstilbestrol



α, α' -Dietil-(E)-4,4'-stilbenediol [56-53-1]

$C_{18}H_{20}O_2$

BM 268,35

Dietilstilbestrol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{18}H_{20}O_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam alkali hidroksida encer;

Baku pembanding Dietilstilbestrol BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Encerkan larutan dalam etanol P yang digunakan untuk pembuatan Larutan baku dan Larutan uji yang tertera pada Penetapan kadar, dengan etanol P hingga kadar masing-masing $10 \mu\text{g}$ per ml. Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada rentang panjang gelombang 230-350 nm menggunakan etanol P sebagai blangko. Spektrum serapan Larutan uji menunjukkan maksimum dan infleksi tambahan pada panjang gelombang yang sama seperti Larutan baku dan daya serap Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum berbeda tidak lebih dari 3,0% dari serapan Larutan baku.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Jarak lebur <1021> Antara 169° dan 175° , tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4° .

Keasaman-kebasaan Larutan 100 mg zat dalam 5 ml etanol P 70% yang telah dinetralkan: bereaksi netral terhadap kertas lakmus P .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Campuran etanol P -air (1:1).

Fase gerak Campuran metanol P -air (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Dietilstilbestrol BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pengencer, hingga kadar lebih kurang $20 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 10 mg Dietilstilbestrol BPFI dalam 50 ml kloroform P , diamkan di tempat gelap tidak kurang dari 5 jam. Pipet 5 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 50-ml, uapkan sampai kering dengan aliran udara. Larutkan residu (isomer cis- dan trans- dari dietilstilbestrol) dalam Pengencer, jika perlu sonikasi. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pengencer, hingga kadar lebih kurang $20 \mu\text{g}$ per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi $L1$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif trans-dietilstilbestrol dan cis-dietilstilbestrol berturut-turut lebih kurang 1,00 dan 1,33; resolusi, R , antara puncak trans-dietilstilbestrol dan cis-dietilstilbestrol tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak untuk trans-isomer seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

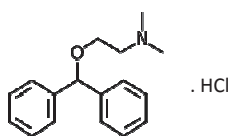
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang $50 \mu\text{l}$) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak cis- dan trans- dari dietilstilbestrol. Hitung jumlah dalam μg , dietilstilbestrol, $C_{18}H_{20}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C \frac{(r_{t,U} + 1,26r_{c,U})}{(r_{t,S} + 1,26r_{c,S})}$$

C adalah kadar *Dietilstilbestrol BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; $r_{t,U}$ dan $r_{t,S}$ berturut-turut adalah respons puncak isomer *trans*- dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; $r_{c,U}$ dan $r_{c,S}$ berturut-turut adalah respons puncak isomer *cis*-dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA Diphenhydramine Hydrochloride



2-(Difenilmetoksi)-*N,N*-dimetiletilamina hidroklorida
[147-24-0]

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

BM 291,82

Difenhidramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau. Jika terkena cahaya, perlahan-lahan warna menjadi gelap. Larutan praktis netral terhadap *kertas lakmus P*.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam aseton; sangat sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Difenhidramin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Memenuhi reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 167° dan 172° .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*triethylamin P* (50:50:0,5), atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Difenhidramin hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 5 mg *benzofenon P* larutkan dalam 5 ml *asetonitril P*. Encerkan dengan air hingga 100 ml. Pipet 1 ml larutan ini dan 5 mg zat ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak *benzofenon* dan *difenhidramin* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, *difenhidramin hidroklorida*, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

INJEKSI DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA Diphenhydramine Hydrochloride Injection

Injeksi *Difenhidramin Hidroklorida* adalah larutan steril *difenhidramin Hidroklorida* dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung *Difenhidramin Hidroklorida*, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Difenhidramin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,4 unit Endotoksin FI per mg difenhidramin hidroklorida.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida dengan *asam sulfat 0,03 N* hingga 25 ml. Memenuhi syarat uji seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, mulai dari "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah".

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai pada *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin Hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg, $C_{17}H_{21}NO.HCl$ dalam tiap ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

SIRUP DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA Diphenhydramine Hydrochloride Oral Solution

Sirup *Difenhidramin Hidroklorida* mengandung *Difenhidramin Hidroklorida*, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Difenhidramin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah sirup setara dengan 50 mg difenhidramin hidroklorida ke dalam corong pisah, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat 2 N*, dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml *eter P*, buang ekstrak eter. Tambahkan 5 ml air pada bagian air. Dalam corong pisah kedua, larutkan 50 mg *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam 25 ml air. Pada masing-masing larutan lakukan sebagai berikut: Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 1 N* dan ekstraksi dengan 75 ml *n-heptan P*. Cuci ekstrak *n-heptan* dengan 10 ml air, uapkan ekstrak sampai kering dan larutkan sisa dalam 4 ml *karbon disulfida P*. Jika perlu, saring melalui kertas saring kering untuk menjernihkan larutan, dan lanjutkan seperti tertera dalam *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, mulai dengan "Segera ukur serapan dari masing-masing filtrat".

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Etanol <1041> Antara 90,0% dan 110,0% C_2H_5OH dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah sirup setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg difenhidramin hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, dalam tiap ml sirup yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

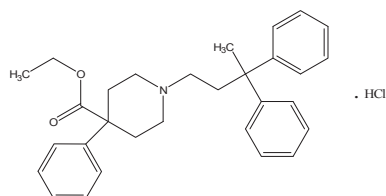
C adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml sirup yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah

repons puncak difenhidramin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, dan tidak tembus cahaya.

DIFENOKSILAT HIDROKLORIDA

Diphenoxylate Hydrochloride



Etil 1-(3-siano-3,3-difenilpropil)-4- fenilisonifekotat monohidroklorida [3810-80-8]

$C_{30}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$

BM 489,05

Difenoksilat Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{30}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau. Larutan jenuh pH lebih kurang 3,3.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol dan dalam aseton; sukar larut dalam air dan dalam isopropanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam heksan.

Baku pembanding *Difenoksilat Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infra merah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Difenoksilat Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 2000) dalam campuran larutan *asam klorida P-metanol P* (1:1000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Difenoksilat Hidroklorida BPFI*.

C. Larutan jenuh menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 220° dan 226°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1,0%

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-sikloheksan P-etanol mutlak P-asam format P* (50:40:10:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampakan bercak nomor 17, kemudian segera amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg, larutkan dalam 75 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan 4 ml *raksa(II) asetat LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensio-metrik.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 48,91 mg $C_{30}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DAUN DIGITALIS

Digitalis Folium

Daun Digitalis adalah daun kering dari *Digitalis purpurea* Linné (Familia *Scrophulariaceae*). Potensi 100 mg Daun Digitalis setara dengan tidak kurang dari 1 unit Digitalis FI bila dilakukan penetapan kadar sesuai prosedur.

Baku pembanding *Daun Digitalis BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Makroskopik

Daun menggulung atau pecahan daun. Helai daun bentuk bulat telur, melebar sampai bulat telur memanjang, umumnya panjang 10 - 35 cm dan lebar 4 - 11 cm dan bersatu dalam tangkai daun dengan helaian daun sama lebar. Ujung daun tumpul; tepi daun tidak beraturan atau bergerigi; permukaan bawah berbulu rapat, permukaan atas daun berkerut dan berbulu halus, tulang daun tampak nyata, membentuk jala. Urat daun dan tulang daun utama melebar dan datar dan tulang daun bawah berpangkal ketangkai daun. Warna permukaan atas daun hijau tua, permukaan bawah keabu-abuan karena bulu halus yang rapat, tulang daun yang lebih besar berwarna keunguan. Bila dikeringkan sedikit berbau; bila dibasahi memberikan bau yang khas. Rasa sangat pahit.

Mikroskopik

Epidermis atas rapat, dengan dinding sel antiklinikal berombak, banyak rambut dan tidak ada stomata; epidermis bawah dengan dinding sel antiklinikal berombak, banyak stomata berbentuk lonjong dan banyak rambut dan biasanya tidak saling bertumpuk sampai dinding sel dalam, terutama dekat dengan tulang daun, klorenkim sel besar dari selaput sel palisade pendek dan beberapa selaput parenkim; dan banyak pembuluh-pembuluh pada tulang daun dan tangkai daun yang lebih besar dengan pembuluh yang tebalnya satu

sel. Pada ujung daun bergerigi terdapat 1 atau 2 stomata air.

Abu tidak larut asam Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Bahan organik asing Tidak dari 2,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Air Tidak lebih dari 6,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama isi satu wadah *Daun Digitalis BPFI*, di dalam wadah asli, atau botol timbang, dan pindahkan ke dalam wadah atau tabung sentrifus bersumbat kaca dengan kapasitas 50 ml. Lama penimbangan tidak lebih dari 5 menit setelah ampul dibuka. Tambahkan 10 ml campuran *etanol P*- air (4:1) untuk tiap g serbuk. Tutup wadah, setelah sepertiga bagian atas sumbat diolesi dengan sedikit vaselin. Kocok campuran secara mekanis selama 24 ± 2 jam pada suhu $25^\circ \pm 5^\circ$ dengan maksud agar bahan padat selalu kontak fase cair secara terus-menerus. Jika perlu, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus dan enaptuankan beningan ke dalam botol kaca kering yang ditutup rapat. Simpan di dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 30 hari.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 g serbuk halus, masukkan ke dalam botol atau tabung sentrifuga bersumbat kaca dengan kapasitas 50 ml. Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* mulai dengan "Tambahkan 10 ml campuran" Simpan di dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 30 hari.

Hewan uji Merpati dewasa, sehat, bobot tubuh yang terberat kurang dari dua kali bobot tubuh yang teringan. Bagi merpati dalam dua kelompok secara acak sehingga bobot tubuh rata-rata kelompok yang diberi *Larutan baku* berbeda tidak lebih dari 30% dari bobot tubuh rata-rata kelompok yang diberi *Larutan uji*. Merpati dipuaskan makan (tetapi tetap boleh minum) selama 16 - 28 jam sebelum digunakan. Anestesi merpati dengan *eter P*, lakukan kanulasi pada vena alar dengan kanula yang sesuai. Pertahankan anestesi selama kanulasi dan selama periode penyuntikan pada aras anestesi tidak sakit, tapi masih ada refleks pupil dan kornea dan pergerakan otot, sehingga merpati sesekali melakukan gerakan.

Enceran larutan baku dan Enceran larutan uji Pada hari penetapan encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% steril hingga diperoleh *Enceran larutan baku* dan *Enceran larutan uji* dengan prakiraan akan memberikan dosis letal 15 ml per kg bobot tubuh.

Prosedur Lakukan penyuntikan *Enceran larutan baku* atau *Enceran larutan uji* melalui vena alar dengan alat yang sesuai misalnya buret kecil dengan skala terkecil

0,05 ml. Penyuntikan dimulai setelah memastikan tidak adanya gelembung udara di dalam alat suntik, dengan cara menginfus dalam waktu beberapa detik sejumlah volume *Enceran larutan baku* dan *Enceran larutan uji* yang setara dengan 1 ml per kg bobot tubuh. Ulangi dosis ini dengan selang waktu 5 menit sampai merpati mati karena henti-jantung.

Gunakan tidak kurang dari 6 ekor merpati untuk masing-masing *Enceran larutan baku* dan *Enceran larutan uji*. Jika rata-rata jumlah dosis yang diperlukan untuk mematikan merpati kurang dari 13 atau lebih besar dari 19, atau jika perbedaan dosis yang terkecil pada penetapan yang sama lebih dari 4 dosis, anggap data ini sebagai pendahuluan. Gunakan data ini sebagai pedoman, dan ulangi dengan larutan segar yang lebih pekat atau lebih encer. Penetapan harus selesai dalam jangka waktu 30 hari menggunakan *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang sama.

Perhitungan Tabulasikan dan hitung rata-rata jumlah dosis *Larutan baku*, dinyatakan sebagai Z_s , dan untuk *Larutan uji* dinyatakan sebagai Z_u . Hitung potensi dalam unit *Digitalis FI* per ml (atau per 100 mg) dalam *Larutan uji* dengan rumus:

$$Potensi = \frac{Z_s R}{Z_u}$$

R setara dengan V_s per V_u ; V_s adalah jumlah unit *Digitalis FI* per ml *Enceran larutan baku*; V_u adalah volume dalam ml *Larutan uji* yang digunakan untuk membuat 1 ml *Enceran larutan uji*. Hitung logaritma batas keyakinan; L adalah seperti tertera pada *Interval dan Batas Keyakinan dari Potensi* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika L lebih dari 0,30, ulangi penetapan atau gunakan merpati lebih banyak dengan satu atau kedua larutan sampai batas keyakinan lebih kecil atau sama dengan 0,30. Potensi digitalis yang dihitung dari *Larutan uji*, harus tidak kurang dari 0,85 unit *Digitalis FI* per 100 mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari lembab.

SERBUK DAUN DIGITALIS Digitalis Powder

Serbuk Daun Digitalis adalah Daun Digitalis yang dikeringkan pada suhu tidak lebih dari 60° , dihaluskan menjadi serbuk halus (60) dan sangat halus (80), diatur potensinya, jika perlu ditambah sejumlah laktosa, pati beras atau serbuk digitalis yang mempunyai potensi lebih rendah atau lebih tinggi hingga potensi 100 mg serbuk setara dengan 1 unit *Digitalis FI*.

Baku pembanding *Daun Digitalis BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Digitoksin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 105° selama 1 jam sebelum

digunakan. *Gitoksin BPFI*; [Catatan Hati-hati hindari kontak.] tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, wadah harus tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Mikroskopik Serbuk berwarna hijau tua dengan fragmen pengenal epidermis dengan sel tidak beraturan dan klorenkim; rambut penutup melengkung atau patah, panjang sampai 500 µm terdiri dari 2 - 8 sel, beberapa sel menyempit; rambut kelenjar terdiri dari satu atau dua sel tangkai; pembuluh dan trakhea dengan penebalan tidak teratur bentuk jala, spiral dan noktah. Tidak diketemukan hablur kalsium oksalat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Masukkan 100 mg zat dalam tabung sentrifuga 15 ml yang berisi 2,0 ml *etanol encer P* dan 1,0 ml *timbal asetat LP*, campur dan kocok, dididihkan selama 2 menit. Sentrifus, enaptuahkan beningan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml yang kedua, tambahkan 2,0 ml *kloroform P*, campur dan sentrifus. Pindahkan lapisan bawah dan saring melalui kolom kecil berisi 100 - 300 mg *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dicuci dengan *kloroform P* ke dalam tabung sentrifuga 5 ml. Uapkan *kloroform* sambil dialiri gas *nitrogen P* hingga kering dan larutkan residu dalam 100 µl campuran *metanol P-kloroform P* (1:1).

Larutan baku A Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* menggunakan 100 mg *Digitalis BPFI*.

Larutan baku B Larutkan *Digitoksin BPFI* dan *Gitoksin BPFI* dalam campuran *metanol P-kloroform P* (1:1) sedemikian hingga konsentrasi masing-masing lebih kurang 0,2 mg per ml.

Fase gerak campuran *etil asetat P-metanol P-air* (30:4:3)

Penampak bercak Campur 10 ml larutan *kloramin T P* (3 dalam 100) dengan 40 ml campuran *asam trikloroasetat P* (1 dalam 4) [Catatan Simpan campuran ini ditempat sejuk dan jangan digunakan lebih dari satu minggu.]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi silika gel dan biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 - 20 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 366 nm. R_f 2 bercak pita dari *Larutan baku A* sesuai dengan R_f 2 bercak pita *Larutan baku B*. Kromatogram *Larutan uji* menunjukkan bercak pita yang sesuai dengan bercak *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* dan juga menunjukkan bercak yang sesuai dengan 3 bercak pita lain yang paling jelas terlihat pada kromatogram *Larutan baku A* dengan harga R_f yang lebih rendah dari bercak utama. Harga R_f relatif untuk

5 bercak pita adalah 1,0 (*digitoksin*); 0,8 - 0,9 (*gitoksin*); 0,6 - 0,7; 0,4 - 0,5 dan 0,3 - 0,4.

Batas mikroba Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* seperti tertera pada *Uji Batas Mikroba* <51>.

Abu tidak larut asam Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Air Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Daun Digitalis*, Potensi dihitung dari *Larutan uji* cukup baik bila hasilnya tidak kurang dari 0,85 unit dan tidak lebih dari 1,20 unit *Digitalis FI* per 100 mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, sebaiknya disertai dengan pengering yang sesuai.

TABLET DIGITALIS

Digitalis Tablet

Tablet *Digitalis* mengandung sejumlah serbuk *Digitalis* yang mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari potensi yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Daun Digitalis BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit.

Batas mikroba Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* seperti tertera pada *Uji Batas Mikroba* <51>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Daun Digitalis*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 25 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan tidak kurang dari 20 tablet. Masukkan ke dalam wadah bersumbat kaca yang kering dengan kapasitas tidak kurang dari 50 ml. Tambahkan sejumlah campuran *etanol P-air* (4:1) hingga larutan yang diperoleh setara dengan 1 unit *Digitalis FI* per ml yang telah diperkirakan. Tutupkan sumbat yang telah diolesi pada sepertiga bagian atasnya dengan vaselin. Kocok campuran secara mekanik selama 24±2 jam pada suhu 25°±5° sedemikian sehingga bagian padatnya selalu kontak dengan fase cairnya. Segera pindahkan ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus. Tuang fase cair ke dalam wadah gelas kering

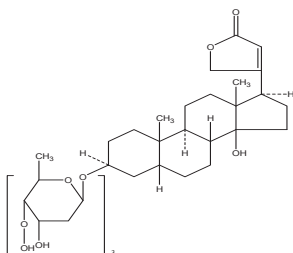
tertutup rapat. Simpan dalam lemari pendingin paling lama 30 hari.

Hewan uji, Enceran larutan baku dan Enceran larutan uji, Prosedur dan Perhitungan Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Daun Digitalis*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIGITOKSIN

Digitoxin



Digitoksin [71-63-6]

$C_{41}H_{64}O_{13}$

BM 764,95

Digitoksin adalah glikosida kardiotonik yang diperoleh dari *Digitalis purpurea* Linné, *Digitalis lanata* Ehrhart, Familia *Scrophulariaceae*, dan species *Digitalis* lainnya yang sesuai. Digitoksin mengandung tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{41}H_{64}O_{13}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Catatan Hati-hati, sangat berbahaya.]

Pemerian Serbuk hablur sangat halus; putih atau kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol, sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Digitoksin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Digitoksin BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digitoksin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Fase gerak Campuran *metilen klorida P-metanol P* (93:7).

Penampak bercak Larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (6 dalam 10)

Prosedur Totolkan masing-masing 1 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 100°. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (55:45), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digitoksin BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah digitoksin dan digoksin, larutkan dan jika perlu encerkan secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; resolusi, R , antara puncak digoksin dan digitoksin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif digoksin dan digitoksin masing-masing lebih kurang 0,35 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, digitoksin, $C_{41}H_{64}O_{13}$, dengan rumus:

$$1,25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Digitoksin BPFI dalam μg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET DIGITOKSIN

Digitoxin Tablet

Tablet Digitoksin mengandung Digitoksin, $C_{41}H_{64}O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Hindarkan penggunaan zat pengabsorpsi kuat seperti bentonit dalam pembuatan tablet digitoksin.]

Baku pembanding Digitoksin BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan tidak kurang dari 1 mg digitoksin ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 20 ml kloroform P, sonikasi. Saring dan uapkan filtrat di atas tangas uap dengan aliran udara sampai kering. Larutkan residu dalam 2 ml larutan yang dibuat dengan mencampurkan 0,3 ml besi(III) klorida LP dan 50 ml asam asetat glasial P. Tambahkan melalui dinding 2 ml asam sulfat P: terjadi warna cokelat pada bidang batas kedua larutan, yang perlahan-lahan berubah menjadi warna hijau muda, kemudian biru, dan akhirnya seluruh lapisan asam asetat menjadi warna biru.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan puncak utama kromatogram Larutan baku seperti tertera pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231> [Catatan Selama melakukan penetapan ini gunakan peralatan kaca yang bersih; terlebih dahulu dibilas berturut-turut dengan asam klorida P, air, etanol P, dan keringkan hati-hati. Cegah kontaminasi dari partikel yang dapat berfluoresensi, permukaan logam dan karet.]

Media disolusi: 500 ml larutan asam klorida P (3 dalam 500). [Catatan Gunakan media disolusi yang sama untuk seluruh pengujian.]

Alat tipe 1: 120 ± 5 rpm.

Waktu: 30 menit; 60 menit.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg Digitoksin BPFI, larutkan dengan sedikit mungkin etanol P dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan etanol encer P (4 dalam 5) sampai tanda.

Enceran larutan baku Pada saat akan digunakan encerkan 5,0 ml Larutan baku dengan Media disolusi hingga 500,0 ml. Masukkan 2,0-10,0 ml larutan ini secara terpisah ke dalam corong pisah untuk memperoleh Enceran larutan baku yang setara dengan 20%; 40%; 60%; 80% dan 100% digitoksin dari jumlah yang tertera pada etiket per 500 ml. Tambahkan Media disolusi hingga 10 ml, dan lakukan seperti tertera pada Prosedur, mulai dari "Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P".

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Uji Disolusi <1231>. Tepat setelah 30 menit, ambil alikuot pada bagian tengah antara batang pengaduk dan dinding bejana, dan lebih kurang pada pertengahan kedalaman labu disolusi. Saring larutan dengan cepat menggunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari $0,8 \mu\text{m}$, buang 10 ml filtrat pertama. Tanpa mengganti Media disolusi, teruskan rotasi keranjang, tepat setelah 30 menit lakukan pengambilan alikuot yang lain dengan cara yang sama. Lakukan pada masing-masing larutan tersebut sebagai berikut: Asumsikan terlarut 100% digitoksin dari jumlah yang tertera pada etiket, pindahkan alikuot setara dengan $6 \mu\text{g}$ digitoksin ke dalam corong pisah yang sesuai. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P. Kumpulkan ekstrak kloroform dalam labu bersumbat kaca. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap, dengan bantuan aliran udara, hingga kering. Dengan cara yang sama, lakukan percobaan blangko menggunakan sejumlah volume Media disolusi yang sesuai.

Pengukuran fluoresensi Buat Larutan baku, atur semua labu dalam satu rangkaian secara urut, hingga waktu yang digunakan dari penambahan pereaksi sampai pembacaan fluoresensi sama untuk setiap percobaan. Perlakukan setiap labu pada waktu yang sama sebagai berikut: tambahkan 10 ml larutan segar dengan melarutkan 35 mg asam askorbat P dalam 25 ml metanol P dan secara hati-hati tambahkan 100 ml asam klorida P. Campur, tambahkan 1 ml larutan segar dengan mengencerkan 1 ml hidrogen peroksida P 30% dengan air hingga 500 ml, dan encerkan 1 bagian volume larutan yang diperoleh dengan 20 bagian volume air; campur dan tutup labu. Setelah 45 menit, ukur fluoresensi pada lebih kurang 575 nm, dan pada panjang gelombang eksitasi lebih kurang 395 nm. Koreksi tiap pembacaan dengan blangko dan gambarkan kurva baku fluoresensi terhadap persentase disolusi. Dengan perhitungan dari kurva baku, tentukan persentase disolusi digitoksin tiap tablet dalam 30 menit dan persentase disolusi jumlah digitoksin dalam 60 menit, dengan memperhatikan jumlah volume alikuot yang dipindahkan setelah 30 menit pertama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit, harus larut tidak kurang dari 60% $C_{41}H_{64}O_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket, untuk tiap tablet yang diuji, dan dalam waktu 60 menit, harus larut tidak kurang dari 85% dari jumlah yang tertera pada etiket, untuk rata-rata tablet yang diuji.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan
Masukkan satu tablet ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang sesuai. Tambahkan sejumlah volume *Fase gerak* yang diukur saksama, seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digitoksin*, hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml; kocok menggunakan alat mekanik hingga tablet hancur sempurna (tidak kurang dari 30 menit). Sentrifus dan gunakan beningan sebagai larutan uji. Timbang saksama sejumlah *Digitoksin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan baku dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg, digitoksin, $C_{41}H_{64}O_{14}$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{LC}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah digitoksin dalam mg yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Digitoksin BPFI* dalam µg per ml larutan baku; *D* adalah kadar digitoksin dalam µg per ml larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak digitoksin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digitoksin*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 1 mg digitoksin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 15 ml *Fase gerak*, dan sonikasi. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digitoksin*. Hitung jumlah dalam µg, digitoksin, $C_{41}H_{64}O_{13}$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

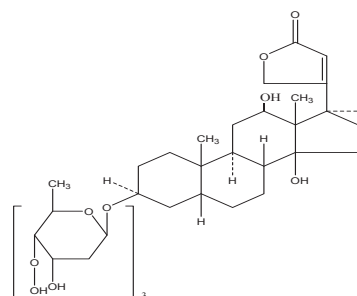
$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Digitoksin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DIGOKSIN

Digoxin



3β-[(O-2,6-Dideoksi-β-D-ribo-heksopirannosil)-(1→4)-O-2,6-dideoksi-β-D-ribo-heksopirannosil)-(1→4)-2,6-Dideoksi-β-D-ribo-heksopirannosil]oksi]-12β,14-dihidroksi-5β-kard-20(22)-enolida [20830-75-5]

$C_{41}H_{64}O_{14}$

BM 780,95

Digoxin adalah glikosida kardiotonik yang diperoleh dari daun *Digitalis lanata* Ehrhart (Familia Scrophulariaceae). Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{41}H_{64}O_{14}$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [*Perhatian hati-hati, sangat beracun.*]

Pemerian Hablur, jernih hingga putih atau serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam eter; mudah larut dalam piridin; sukar larut dalam etanol encer dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Digoxin BPFI*; [*Perhatian Kardiotonik beracun.*] lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. *Gitoksin BPFI*; [*Perhatian Hindari kontak.*]; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Digoxin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

C. Harga R_f bercak utama warna biru yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada uji *Glikosida sejenis*, yang ditetapkan secara kromatografi lapis tipis.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Glikosida sejenis Tidak lebih dari 3%, dihitung sebagai gitoksin.

Penampak bercak Campur 10 ml larutan *kloramina T P* (3 dalam 100) yang dibuat segar dan 40 ml larutan *asam trikloroasetat P* dalam *etanol mutlak P* (1 dalam 4).

Pelarut Campuran *kloroform P-metanol P* (2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan baku gitoksin Timbang saksama sejumlah *Gitoksin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,30 mg per ml.

Larutan uji Timbang 250,0 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam *Pelarut*, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* fase balik seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan baku gitoksin* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm yang terikat secara permanen dengan *oktadesilsilana P* (C18). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak *metanol P-air* (7:3), biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak* yang dibuat segar; panaskan pada suhu 110° selama 10 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: tidak ada bercak pada kromatogram *Larutan uji*, kecuali bercak *digoksin* yang lebih intensif dari bercak *Larutan baku gitoksin*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P* (37:13), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dalam *etanol encer P*, encerkan secara bertahap hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml. Sonikasikan agar larut.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dalam lebih kurang 150 ml *etanol encer P*, sonikasikan dan encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI* dan *digoksigenin bisdigitoksida*, larutkan dalam *etanol encer P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom 25 cm x 4,2 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%,

faktor ikutan puncak *digoksin* tidak lebih dari 2,0 dan resolusi, *R*, antara puncak *digoksin* dan *digoksigenin bisdigitoksida* tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, *digoksin*, $C_{41}H_{64}O_{14}$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Digoksin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET DIGOKSIN

Digoxin Tablet

Tablet *Digoksin* mengandung *Digoksin*, $C_{41}H_{64}O_{14}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Digoksin BPFI*; [Perhatian *Kardiotonik beracun.*]; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. **Penampak bercak** Campur 10 ml larutan *kloramina T P* (3 dalam 100) yang dibuat segar dan 40 ml larutan *asam trikloroasetat P* dalam *etanol mutlak P* (1 dalam 4).

Pelarut *Etanol mutlak P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 0,5 mg *digoksin*, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 10 ml. Tambahkan 2 ml *Pelarut*, sonikasi selama 10 - 15 menit, dan sentrifus, gunakan beningan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji *Glikosida sejenis* dalam *Digoksin*, kecuali abaikan penggunaan *Larutan baku Gitoksin*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> [Catatan Lakukan prosedur dengan menggunakan peralatan kaca bersih yang terlebih dahulu dibilas berturut-turut dengan *asam klorida P*, *air*, *etanol P* dan keringkan hati-hati. Hindari kontaminasi dari

partikel yang dapat berfluoresensi, dan dari permukaan logam dan karet.]

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,1 N [Catatan Gunakan media disolusi yang sama untuk semua pengujian.]

Alat tipe 1: 120 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan asam askorbat-metanol Buat larutan asam askorbat P dalam metanol P hingga kadar 2 mg per ml.

Larutan hidrogen peroksida-metanol Encerkan 2,0 ml hidrogen peroksida P 30% yang baru ditetapkan kadarnya dengan metanol P hingga 100 ml. Simpan dalam lemari pendingin. Pada waktu akan digunakan, encerkan 2,0 ml larutan ini dengan metanol P hingga 100 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Digoksin BPFI, larutkan dengan sedikit mungkin etanol P dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan larutan etanol encer P (4 dalam 5) sampai tanda. Encerkan 10,0 ml larutan ini dengan larutan etanol encer P (4 dalam 5) hingga 100,0 ml, campur. Pada waktu akan digunakan, encerkan berturut-turut sejumlah alikuot dengan Media disolusi hingga 50,0 ml untuk memperoleh Larutan baku setara dengan masing-masing 20%, 40%, 60%, 80% dan 100% digoksin dari jumlah yang tertera pada etiket per 500 ml.

Larutan uji Saring segera sejumlah alikuot menggunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari 0,8 µm, buang 10 ml filtrat pertama. Gunakan filtrat selanjutnya sebagai Larutan uji.

Prosedur Masukkan masing-masing secara terpisah ke dalam dua labu bersumbat kaca sejumlah volume sama (1,0 ml) Larutan uji, Larutan baku dan Media disolusi sebagai blangko. Dimulai dari Larutan baku, tempatkan semua labu dalam urutan yang sama selama percobaan sedemikian rupa, sehingga waktu yang digunakan dari penambahan pereaksi sampai pembacaan fluoresensi sama untuk tiap labu dalam satu rangkaian. Lakukan penambahan pada saat yang sama ketiga pereaksi berikut, secepatnya, goyang setelah setiap penambahan: 1,0 ml Larutan asam askorbat-metanol; 5,0 ml asam klorida P dan 1,0 ml Larutan hidrogen peroksida-metanol. Tutup labu, ukur fluoresensi setelah 2 jam pada lebih kurang 485 nm dan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 372 nm. Untuk uji kestabilan fluorometer, ulangi pengukuran fluoresensi pada satu atau lebih Larutan baku yang digunakan. Koreksi pembacaan terhadap blangko dan gambar kurva fluoresensi baku terhadap persentase disolusi. Tetapkan persentase disolusi digoksin dalam Larutan uji dari pembacaan kurva baku.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₄₁H₆₄O₁₄, dari jumlah yang tertera

pada etiket. Persyaratan dipenuhi jika jumlah yang terlarut memenuhi Tabel Penerimaan di bawah ini:

Tabel Penerimaan

Tahap 1	Jumlah yang diuji	Kriteria penerimaan
L ₁	6	Masing-masing tidak kurang dari Q + 5%
L ₂	6	Rata-rata dari 12 tablet (L ₁ + L ₂) sama atau lebih dari Q, dan tidak ada tablet yang kurang dari Q – 5%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Fase gerak, Sistem kromatografi dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Digoksin.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Digoksin BPFI, larutkan dalam etanol encer P, encerkan secara bertahap dengan pelarut sama hingga kadar lebih kurang 40 pg per ml. Sonikasi hingga larut.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg digoksin, masukkan ke dalam labu erlemeyer bersumbat kaca 50 ml. Tambahkan 25,0 ml etanol encer P sambil di goyang, sonikasi selama 30 menit, dinginkan. Saring sejumlah larutan ini melalui penyaring membran dengan porositas 0,8 µm, buang 10 ml filtrat pertama.

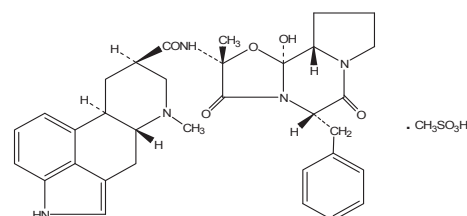
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, digoksin, C₄₁H₆₄O₁₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Digoksin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak digoksin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIHIDROERGOTAMIN MESILAT Dihydroergotamin Mesylate



Dihydroergotamin monometanasulfonat [6190-39-2]

C₃₃H₃₇N₅O₅.CH₄O₃S

BM 679,79

Dihidroergotamin Mesilat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih agak kekuningan atau hampir putih hingga agak kemerahan; berbau lemah.

Kelarutan Larut dalam etanol; sukar larut dalam air dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Dihidroergotamin Mesilat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dihidroergotamin Mesilat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam etanol *P* 70% menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dihidroergotamin Mesilat BPFI* dan daya serap masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum, lebih kurang 280 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* dalam uji *Alkaloid sejenis* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku*.

Rotasi jenis <1081> Antara -16,7° dan -22,7°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan dalam campuran pelarut kloroform *P*-etanol *P*-amonium hidroksida *P* (10:10:1), hingga kadar 25 mg per 1 ml.

pH <1071> Antara 4,4 dan 5,4; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 1000).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0% lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Alkaloid sejenis Jumlah cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P*-etanol *P* (9:1).

Penampak bercak Larutkan 800 mg *p*-dimetilaminobenzaldehida *P* dalam campuran dingin 80 g etanol *P* dan 20 g asam sulfat *P*.

Pelarut Buat campuran kloroform *P*-metanol *P*-amonium hidroksida *P* (10:10:1).

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Timbang sejumlah *Dihidroergotamin Mesilat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Pelarut* hingga kadar 0,40 mg, 0,20 mg, dan 0,10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*. Perkirakan kadar bercak lain dari *Larutan uji*, dengan membandingkan terhadap bercak *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari larutan 0,40 mg; 0,20 mg, dan 0,10 mg per ml pengenceran setara dengan berturut-turut 2,0%; 1,0% dan 0,5% cemaran.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer 1 Buat larutan 0,1 ml asam fosfat *P* dalam 1000 ml air.

Pengencer 2 Buat campuran *Pengencer 1*-asetonitril *P* (60:40).

Larutan A Buat campuran air- air amonia *P* 25%-asam format *P* 98% (1000:10:5), saring dan awaudarkan. Atur pH hingga 8,5.

Larutan B Buat campuran asetonitril *P*-*Larutan A* (80:20), saring dan awaudarkan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dihidroergotamin Mesilat BPFI*, larutkan dengan asetonitril *P* dan encerkan dengan *Pengencer 1* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. [Catatan Perbandingan akhir asetonitril *P* dan *Pengencer 1* harus sama dengan perbandingan akhir dalam *Larutan uji*.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan 20 ml asetonitril *P*, encerkan dengan *Pengencer 1* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	60	40	Kesetimbangan
0-12	60→50	40→50	Gradien linier
12-20	50→15	50→85	Gradien linier
20-25	15	85	Isokratik
24-25	15→60	85→40	Gradien linier
25-31	60	40	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, dihidroergotamin mesilat, $C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

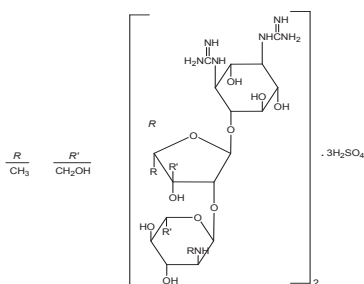
$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dihidroergotamin Mesilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

DIHIDROSTREPTOMISIN SULFAT

Dihydrostreptomycin Sulphate



Dihydrostreptomisin sulfat (2:3) (garam) [5490-27-7]
($C_{21}H_{41}N_7O_{12}$) $_2 \cdot 3H_2SO_4$ BM 1461,44

Dihydrostreptomisin Sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 µg Dihydrostreptomisin, $C_{21}H_{41}N_7O_{12}$, per mg. Jika pada etiket dinyatakan sebagai hablur, potensinya setara dengan tidak kurang dari 725 µg dihidrostreptomisin per mg, atau jika pada etiket dinyatakan hanya untuk penggunaan oral, potensinya setara dengan tidak kurang dari 450 µg dihidrostreptomisin per mg.

Pemerian Serbuk hablur atau amorf; putih atau hampir putih. Bentuk amorf bersifat higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam metanol.

Baku pembanding *Dihydrostreptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 4 jam sebelum

digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk. *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Pada larutan 4 mg zat dalam 2 ml air, tambahkan 0,5 ml *asam klorida 1 N*, panaskan dalam tangas air selama 20 menit. Angkat tabung dari tangas, tambahkan 1,0 ml larutan *1-naftol P* dalam *natrium hidroksida 1 N* (1 dalam 200). Panaskan lagi selama 10 menit, dinginkan sebentar dalam tangas es dan tambahkan air hingga 25 ml: terjadi warna merah yang terlihat jelas selama lebih kurang 10 menit.

B. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; lakukan pengujian bila pada etiket dinyatakan sebagai hablur.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 200 mg per ml; kecuali jika pada etiket dinyatakan untuk penggunaan oral, maka pH adalah antara 3,0 dan 7,0.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat; susut pengeringan tidak lebih dari 14,0%, jika pada etiket dinyatakan untuk penggunaan oral.

Streptomisin Tidak lebih dari 3,0%; tidak lebih dari 1,0% jika pada etiket dinyatakan sebagai hablur; tidak lebih dari 5,0% jika pada etiket dinyatakan hanya untuk penggunaan oral.

Larutan persediaan besi(III) klorida Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 ml *asam klorida 0,1 N*.

Larutan besi(III) klorida Encerkan 2,5 ml *Larutan persediaan besi(III) klorida* dengan *asam klorida 0,01 N* hingga 100 ml. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Streptomisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga diperoleh larutan persediaan yang mengandung 1,0 mg streptomisin $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$ per ml. Pipet masing-masing 1 ml; 2 ml; 3 ml; 4 ml; dan 5 ml larutan ini ke dalam lima labu tentukur 25-ml, tambahkan berturut-turut 9,0 ml; 8,0 ml; 7,0 ml; 6,0 ml; dan 5,0 ml air ke dalam labu secara berurutan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan

encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml.

Prosedur Pada masing-masing labu yang berisi *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan pada labu tentukur 25-ml ke 7 yang berisi 10,0 ml air sebagai blangko, tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1 N*, panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan labu tentukur dalam air es selama 3 menit, dan tambahkan pada masing-masing labu 2,0 ml *asam klorida 1,2 N* dan 5,0 ml larutan *besi(III) klorida P*. Encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 550 nm terhadap larutan blangko. Buat kurva antara serapan dan kadar streptomisin dalam µg per ml dari kelima larutan yang diperoleh dari *Larutan baku*. Dari kurva yang diperoleh, tetapkan kadar streptomisin, *C*, dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase streptomisin dengan rumus:

$$\frac{6250C}{WP}$$

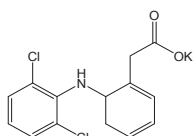
W adalah bobot zat dalam mg dan *P* adalah potensi, dalam µg dihidrostreptomisin per mg zat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera dihidrostreptomisin sulfat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin Bakteri* <201> seperti tertera pada *Dihidrostreptomisin Injeksi*. Jika pada etiket tertera dihidrostreptomisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin Bakteri* <201> seperti tertera pada *Dihidrostreptomisin Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara turbidimetri seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIKLOFENAK KALIUM Diclofenac Potassium



Kalium [o-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat [15307-81-0]
C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂ BM 334,24

Diklofenak Kalium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Diklofenak Kalium BPFI*. Senyawa *Sejenis A* *Diklofenak BPFI* [*N*-(2,6-diklorofenil) indolin-2-on] (C₁₄H₉Cl₂NO₄ BM 278,14); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diklofenak Kalium BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *metanol P* (0,1 mg dalam 1 ml) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Diklofenak Kalium BPFI*.

C. Menunjukkan reaksi *Kalium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>

pH <791> Antara 7,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam air.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis *A* diklofenak tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-*metanol P* (30:70).

Dapar fosfat pH 2,5 Buat campuran sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *Larutan natrium fosfat monobasa 0,01 M*. Atur pH hingga 2,5±0,2 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-*Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A* *Diklofenak BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Encerkan larutan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per ml.

Larutan resolusi Timbang sejumlah dietil ftalat, *Diklofenak Kalium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A* *Diklofenak BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 40 µg per ml, 0,5 mg per ml dan 22,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x

4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil ftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak kalium berturut-turut adalah lebih kurang 0,5; 0,7; dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam zat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*, *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak kalium dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain yang diperoleh dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 33,424 mg C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya pada suhu ruang terkendali.

TABLET DIKLOFENAK KALIUM

Diclofenac Potassium Tablet

Tablet Diklofenak Kalium mengandung Diklofenak Kalium, C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diklofenak Kalium BPFI*; *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* [*N*-(2,6-diklorofenil) indolin-2-on] (C₁₄H₉Cl₂NO₄ BM 278,14); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Kalium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml cairan usus buatan *P* (tanpa enzim)

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Diklofenak Kalium BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm. Hitung persentase diklofenak kalium terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_s}{L} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right) 100$$

C_s adalah kadar *Diklofenak Kalium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg diklofenak kalium yang tertera pada etiket; *A_u* dan *A_s* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor konversi terhadap persen.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan pada suhu 105°±2° selama 3 jam.

Kalium Tidak kurang dari 2,40% dan tidak lebih dari 2,94%; tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dihitung terhadap jumlah teoritis kalium.

Baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *kalium klorida P*, masukkan ke dalam krus leburan kuarsa.

Zat uji Timbang saksama sejumlah tidak kurang dari 5 tablet (untuk tablet yang mengandung 50 mg diklofenak kalium), masukkan ke dalam krus leburan kuarsa.

Blangko Buat pengenceran larutan kalsium klorida 10% (1 dalam 50).

Larutan uji Masukkan krus berisi *Baku*, *Zat uji* dan *blangko* ke dalam tanur, pijarkan pada suhu 550° selama

8 jam untuk pengabuan. Tambahkan 1,0 ml *asam klorida pekat P* dan 1,0 ml *asam nitrat pekat P* ke dalam masing-masing krus yang telah didinginkan. Panaskan masing-masing krus di atas lempeng pemanas untuk melarutkan residu. Pindahkan isi masing-masing krus secara kuantitatif tanpa disaring ke dalam labu tentukur 100-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet masing-masing 1 ml larutan tersebut masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 2,0 ml larutan cesium klorida 10% ke dalam masing-masing labu tentukur, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang emisi 766,5 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan nyala api udara-asetilen *P* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. Buat kurva serapan *Larutan uji* terhadap kadar kalium. Hitung persentase bobot kalium dalam tiap tablet.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A diklofenak tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 2,5, *Pengencer*, *Fase gerak*, *Larutan uji*, *Larutan resolusi*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam tablet dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{A} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A* adalah jumlah dalam mg diklofenak kalium dalam tablet yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain selain dietil ftalat dalam tablet dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{A} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak cemaran lain yang diperoleh dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-metanol *P* (30:70).

Dapar fosfat pH 2,5 Buat campuran sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *natrium fosfat monobasa 0,01 M*. Atur pH hingga 2,5±0,2 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diklofenak Kalium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah dietil ftalat, *Diklofenak Kalium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *dietil ftalat P*, *Diklofenak Kalium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* berturut-turut lebih kurang 40 µg per ml; 0,5 mg per ml dan 37,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg *Diklofenak Kalium* dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *Pengencer*, aduk selama 60 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan sentrifus.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 "end-capped". Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,5 dan resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan *Diklofenak Kalium* tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, diklofenak kalium, C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

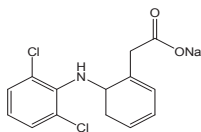
$$\left(\frac{VC}{20} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Diklofenak Kalium BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume labu tentukur yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

DIKLOFENAK NATRIUM

Diclofenac Sodium



Natrium[o-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat [15307-79-6]
 $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ BM 318,13

Diklofenak Natrium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; higroskopik. Melebur pada suhu 284°.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Diklofenak Natrium BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis A Diklofenak BPFI*; [*N*-(2,6-diklorofenil) indolin-2-on] ($C_{14}H_9Cl_2NO_4$ BM 278,14), tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diklofenak Natrium BPFI*.

B. Waktu retensi puncak diklofenak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan resolusi* yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi*.

C. Residu yang diperoleh dari pemijaran menunjukkan reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Warna larutan Larutan 1 bagian dalam 20 ml metanol tidak berwarna hingga kuning pucat. Serapan larutan pada bilangan gelombang 440 nm tidak lebih dari 0,050. Gunakan metanol sebagai blangko.

Kejernihan larutan Larutan yang dibuat seperti tertera pada *Warna larutan* tidak berbeda nyata kejernihannya bila dibandingkan dengan sejumlah metanol yang diperlakukan sama.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° - 110° selama 3 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; buat *Larutan uji* menggunakan gelas piala borosilikat 100 ml atau krus kuarsa. Jika setelah pemijaran pada suhu 500° - 600° residu tidak putih sempurna, tambahkan *hidrogen peroksida P* secukupnya untuk melarutkan, panaskan perlahan hingga kering dan pijarkan selama 1 jam. Ulangi perlakuan dengan *hidrogen peroksida P* dan pijarkan hingga residu putih sempurna. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dimulai dari “Dinginkan, tambahkan 4 ml asam klorida 6 N”.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cecaran tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua cecaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 2,5 Campur sejumlah volume sama asam fosfat 0,01 M dan natrium fosfat monobasa 0,01 M. Jika perlu atur hingga pH 2,5±0,2 dengan penambahan komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran metanol *P*-*Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Menaikkan jumlah *dapar* akan meningkatkan resolusi].

Pengencer Campuran metanol *P*-air (70:30).

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung 20 µg dietil ftalat *P*, 7,5 µg *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dan 0,75 mg *Diklofenak Natrium BPFI* per ml.

Larutan baku Buat larutan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam metanol *P* dengan kadar lebih kurang 0,75 mg per ml. Ukur saksama sejumlah volume larutan, encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar 1,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg diklofenak natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L7 “end-capped”. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil ftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium masing-masing adalah lebih kurang 0,5, 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,2 dan antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium tidak kurang dari 6,5; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*:

simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama setelah periode 2,5 kali waktu retensi diklofenak natrium. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam zat uji dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg, diklofenak natrium dalam *Larutan uji* yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 31,81 mg C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

TABLET LEPAS TUNDA DIKLOFENAK NATRIUM

Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablet

Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium mengandung Diklofenak Natrium, C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diklofenak Natrium BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI*; [N-(2,6-diklorofenil)indolin-2-on] (C₁₄H₉Cl₂NO₄ BM 278,14), tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak diklofenak natrium pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Residu yang diperoleh dari pemijaran menunjukkan reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Pelepasan obat <961>Metode B

TAHAP ASAM

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2 (dayung terbuat dari atau dilapisi politef): 50 rpm.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 68 mg *Diklofenak Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan campuran *asam hidroklorida 0,1 N-natrium hidroklorida 5 N* (900:20) sampai tanda. Larutan baku ini mengandung *Diklofenak Natrium BPFI* lebih kurang 13,6 µg per ml.

Prosedur Setelah 2 jam, angkat tiap tablet (atau bagian terbesar tablet jika tablet tidak utuh lagi) dari masing-masing wadahnya. Terhadap tablet tersebut lakukan uji seperti tertera pada tahap *dapar*. Tambahkan 20,0 ml *natrium hidroksida 5 N* pada *asam klorida 0,1 N* yang tersisa dalam tiap wadah, aduk selama 5 menit. Tentukan jumlah C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

TAHAP DAPAR

Dapar fosfat pH 6,8 Larutkan 76 g *natrium fosfat tribasa P* dalam air hingga diperoleh larutan 1000 ml. Campur 250 ml larutan ini dengan 750 ml *asam klorida 0,1 N*, jika perlu atur hingga pH 6,8±0,05 dengan penambahan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*.

Media disolusi: 900 ml *Dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 68 mg *Diklofenak Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 ml larutan ini kedalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan baku ini mengandung *Diklofenak Natrium BPFI* lebih kurang 0,02 mg per ml.

Prosedur Setelah 45 menit, lakukan penetapan jumlah C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan bandingkan dengan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Senyawa sejenis A diklofenak tidak lebih dari 0,5%, masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 2,5, Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Buat larutan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,8 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama setelah 40 menit. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam tablet dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{A} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A* adalah bobot dalam mg diklofenak natrium dalam tablet yang digunakan untuk pengujian seperti tertera pada *Penetapan kadar*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain selain dietil ftalat dalam tablet dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{A} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 2,5 Campur sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *natrium fosfat monobasa 0,01 M*. Atur pH hingga 2,5 ± 0,2 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Meningkatkan jumlah *dapar* akan meningkatkan resolusi].

Pengencer Campuran *metanol P-air* (70:30).

Larutan baku Buat larutan *Diklofenak Natrium BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar lebih kurang 0,75 mg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung 20 µg *dietil ftalat P*, 7,5 µg *Senyawa Sejenis*

A Diklofenak BPFI dan 0,75 mg *Diklofenak Natrium BPFI* per ml.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur dengan kapasitas yang bila diisi sampai tanda dapat diperoleh larutan dengan kadar diklofenak natrium 0,75 mg per ml. Tambahkan *Pengencer* sampai lebih kurang 70% kapasitas labu, kocok secara mekanik tidak kurang dari 30 menit untuk menghancurkan tablet. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7 "end-capped"*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil ftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium masing-masing lebih kurang 0,5, 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,2 dan antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium tidak kurang dari 6,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

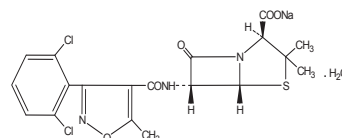
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, diklofenak natrium, C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{20} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Diklofenak Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml, labu yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DIKLOKSASILIN NATRIUM Dicloxacillin Sodium



Natrium (2S,5R,6R)-6-[3-(2,6-diklorofenil)-5-metil-4-isoksasolkarboksamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilat monohidrat [13412-64-1]

C₁₉H₁₆Cl₂N₃NaO₅S.H₂O
Anhidrat [343-55-5]

BM 510,32
BM 492,32

Dikloksasilin Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 850 µg dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dikloksasilin Natrium BPFI*.

B. Pijarkan lebih kurang 100 mg zat, larutkan sisa pemijaran (1 dalam 20) dalam *asam asetat P* memberikan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 5,0%.

Dimetilanilina Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah naftalena, larutkan dalam *sikloheksan P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50,0 mg N,N-dimetilanilina, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N*, goyangkan hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat. Masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 1 N*, goyangkan hingga larut dan tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* pada partikel penyangga *S1A* tersilanisasi, pertahankan suhu kolom pada 120°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Perbandingan respon puncak dimetilanilina terhadap naftalena yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 5,44 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air sampai 2000 ml, atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan *kalium hidroksida 8 N*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan pengencerasetonitril P* (1500:500), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Peningkatan kadar asetonitril akan menurunkan waktu retensi dikloksasilin.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dikloksasilin Natrium BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per ml. [*Catatan Gunakan Larutan baku ini segera atau masukkan ke dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.*]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 230 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Aduk dengan pengaduk magnetik selama 5 menit hingga larut. [*Catatan Gunakan Larutan uji ini segera atau masukkan ke dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.*]

Sistem kromatografi <931> Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; faktor kapasitas, k' , untuk dikloksasilin antara 4 dan 11, efisiensi kolom tidak kurang dari 700 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$ per mg zat yang digunakan, dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dikloksasilin Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah kesetaraan dikloksasilin dalam µg per mg *Dikloksasilin Natrium BPFI*; W adalah bobot zat yang digunakan dalam mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL DIKLOKSASILIN NATRIUM

Dicloxacillin Sodium Capsule

Kapsul Dikloksasilin Natrium mengandung Dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% seperti tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Dikloksasilin Natrium BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pengencer, *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg dikloksasilin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Larutan pengencer* sampai tanda, aduk selama 10 menit dengan pengaduk magnetik. Saring dan buang 5 ml filtrat pertama, tampung lebih kurang 25 ml. Gunakan beningan ini sebagai *Larutan uji* [Catatan Gunakan *Larutan uji* segera atau simpan dilemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.]

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dikloksasilin Natrium*. Hitung jumlah dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dalam mg dari isi kapsul yang digunakan, dengan rumus:

$$0,2CE\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dikloksasilin Natrium* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan dikloksasilin dalam µg per mg *Dikloksasilin Natrium BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dikloksasilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIKLOKSASILIN NATRIUM STERIL

Dicloxacillin Sodium Sterile

Dikloksasilin Natrium Steril adalah Dikloksasilin Natrium yang sesuai untuk penggunaan parenteral. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 850 µg Dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, per mg. Bila dikemas untuk sediaan, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat penggunaan, *Larutan terkonstitusi* dibuat dari *Dikloksasilin natrium steril* yang memenuhi syarat untuk *Larutan terkonstitusi* pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 16,70 unit Endotoksin FI per mg dikloksasilin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*, menggunakan 6 g zat yang secara aseptik dilarutkan dalam 200 ml *Cairan A*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5 lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml, atau bila dikemas untuk sediaan, gunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

Syarat lain Memenuhi syarat *Identifikasi*, *Air* dan *Sifat Hablur* seperti tertera pada *Dikloksasilin Natrium*. Juga memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*.

Larutan uji 1 Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*.

Larutan uji 2 (Sediaan dalam kemasan untuk wadah dosis tunggal) Konstitusikan dikloksasilin natrium steril dalam volume *Pengencer* yang diukur saksama setara dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Pindahkan sebanyak mungkin isi menggunakan alat suntik yang dilengkapi jarum hipodermik, dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg dikloksasilin per ml [Catatan Gunakan *Larutan uji 2* segera atau simpan di lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.]

Larutan uji 3 (Untuk sediaan yang menyebutkan jumlah dikloksasilin dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket) Timbang saksama sejumlah zat, konstitusikan dalam volume *Pengencer* yang diukur saksama setara dengan volume pelarut seperti tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi, encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg dikloksasilin per ml [Catatan Gunakan *Larutan uji 3* segera atau simpan di lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.]

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*. Hitung jumlah dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dalam μg per ml *Dikloksasilin Natrium Steril* dari *Larutan uji 1*, dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dikloksasilin Natrium BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah kesetaraan dikloksasilin dalam μg per mg *Dikloksasilin Natrium BPFI*; W adalah bobot dalam mg dikloksasilin yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dikloksasilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg, dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, yang diambil dari wadah atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CE}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dalam mg seperti tertera pada etiket, dalam wadah atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; D adalah kadar dikloksasilin, dalam mg per ml *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3* seperti tertera pada etiket wadah atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan, dan pengencerannya.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk Padatan Steril seperti tertera pada *Injeksi*.

DIKLOKSASILIN NATRIUM UNTUK SUSPENSI ORAL Dicloxacillin Sodium for Oral Suspension

Dikloksasilin Natrium untuk Suspensi Oral adalah campuran kering Dikloksasilin Natrium dengan satu atau lebih dapar, pewarna, pengaroma dan pengawet yang sesuai. Mengandung Dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama dikloksasilin kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dibuat dengan cara seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Keseragaman sediaan <911> Untuk zat padat yang dikemas dalam wadah dosis tunggal: Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Pengencer, Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*.

Larutan dapar Gunakan *Dapar nomor 1* seperti tertera pada *Dapar fosfat* dan *Larutan lain* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Dikloksasilin Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *dimetilformamida P*, 5,0 ml *etanol P* dan 20 ml *Larutan dapar* dan aduk selama 5 menit dengan pengaduk magnetik, encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda. [Catatan *Larutan ini segera digunakan atau disimpan dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.*]

Larutan uji Konstitusikan Dikloksasilin Natrium untuk Suspensi Oral seperti tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang dibuat segar dan bebas gelembung udara, setara dengan lebih kurang 125 mg dikloksasilin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 20,0 ml *dimetilformamida P*, 5,0 ml *etanol P*, aduk selama 15 menit, tambahkan 50,0 ml *Larutan dapar*, aduk selama 15 menit. Sentrifus selama 15 menit, saring lebih kurang 30 ml beningan, buang 5 ml filtrat pertama [Catatan *Larutan ini segera digunakan atau simpan di lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.*]

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*.

Hitung jumlah dalam mg, dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dalam suspensi yang digunakan, dengan rumus:

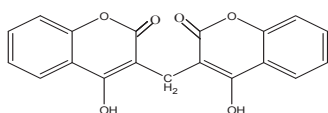
$$(125 + V) \left(\frac{CE}{1000V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dikloksasilin Natrium BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan dikloksasilin dalam μg per mg *Dikloksasilin Natrium BPFI*; *V* adalah volume suspensi yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIKUMAROL

Dicumarol



3,3'-Metilenebis(4-hidroksikumarin) [66-76-2]
 $C_{19}H_{12}O_6$ BM 336,30

Dikumarol mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{19}H_{12}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau putih krem; bau enak lemah; rasa agak pahit. Melebur pada suhu lebih kurang 290° .

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter; sukar larut dalam kloroform dan sangat mudah larut dalam larutan alkali hidroksida.

Baku pembanding *Dikumarol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dikumarol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *kloroform P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dikumarol BPFI*.

Keasaman Kocok 500 mg dalam 10 ml air selama 1 menit, saring: untuk menetralkan filtrat diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml *natrium hidroksida 0,020 N*, menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Cemaran umum <481> Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Cemaran Umum* <481>.

Larutan baku Buat larutan *Dikumarol BPFI* 0,025 mg per ml; 0,05 mg per ml dan 0,1 mg per ml dalam *kloroform P*.

Larutan uji Buat larutan zat 5 mg per ml dalam *kloroform P*.

Fase gerak Campuran *kloroform P*-*metanol P*-*asam asetat glasial* (95:5:5).

Prosedur Totolkan lempeng *Larutan uji* dan *Larutan baku* keringkan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit, dinginkan. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit, dan dinginkan. Semprot lempeng dengan penampak bercak *nomor 16*, keringkan lempeng dan semprot dengan *kanji LP*.

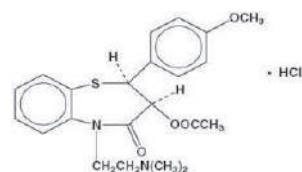
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg larutkan dalam 50 ml *n-butilamina P*. Tambahkan 3 tetes larutan jenuh *azo violet P* dalam *metanol P* dan titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV* sampai warna biru; hindarkan absorpsi karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium metoksida 0,1 N*
 setara dengan 16,81 mg $C_{19}H_{12}O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DILTIAZEM HIDROKLORIDA

Diltiazem Hydrochloride



(+)-5[2-(Dimetilamino)etil]-cis-2,3-dihidro-3-hidroksi-2-(*p*-metoksifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on asetat (ester) *mono hidroklorida* [33286-22-5]

$C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ BM 450,98

Diltiazem Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur kecil; putih; tidak berbau; melebur pada suhu 210° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform, dalam metanol, dalam asam format dan dalam air; agak sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Diltiazem Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*; (C₂₀H₂₄N₂O₃S.HCl BM 408,95), tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diltiazem Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Memberikan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1091> Antara +110° dan +116°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis *Desasetil diltiazem* tidak lebih dari 0,5%, *cemaran total* termasuk *desasetil diltiazem hidroklorida* tidak lebih dari 1,0% dan tidak boleh ada satu puncak pun lebih besar dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Gunakan *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Simpangan baku relatif respons puncak pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Waktu retensi relatif *desasetil diltiazem* dan *diltiazem* berturut-turut adalah 0,65 dan 1,0. Hitung persentase *desasetil diltiazem hidroklorida* zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml larutan baku; W adalah bobot dalam mg

diltiazem hidroklorida yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *desasetil diltiazem hidroklorida* yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase berturut-turut puncak lain selain puncak utama dan puncak *desasetil diltiazem hidroklorida* dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons masing-masing puncak lain selain puncak utama.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 1,16 g *asam d-10-kamfersulfonat P* dalam 1000 ml *natrium asetat 0,1 M*, atur pH hingga 6,2 dengan *natrium hidroksida 0,1 N*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (50:25:25), saring dan awudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam *metanol P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dan *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing 0,012 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *desasetil diltiazem* dan *diltiazem* berturut-turut lebih kurang 0,65 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak *desasetil diltiazem* dan *diltiazem* tidak kurang dari 3 dan jumlah lempeng teoritis puncak *diltiazem* tidak kurang dari 1200. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur*, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *diltiazem hidroklorida*, C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida BPI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET DILTIAZEM HIDROKLORIDA

Diltiazem Hydrochloride Tablet

Tablet Diltiazem Hidroklorida mengandung Diltiazem Hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diltiazem Hidroklorida BPI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPI* ($C_{22}H_{24}N_2O_3S.HCl$, BM 408,95); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan 17,4 g amonium tiosianat P dan 2,8 g kobalt(II) klorida P ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml air, sonikasikan selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan indikator*). Serbukkan 1 tablet, masukkan ke dalam tabung reaksi bertutup ulir 15 ml, tambahkan 10 ml asam klorida 0,1 N, kocok dan saring. Tambahkan 2 ml *Larutan indikator* pada 2 ml filtrat dan kocok. Tambahkan 5 ml kloroform P; terjadi warna biru pada lapisan kloroform.

B. Waktu retensi puncak utama pada *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi yang diperoleh pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit dan 3 jam.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{25}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Diltiazem Hidroklorida BPI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm.

Toleransi Gunakan kriteria penerimaan untuk waktu disolusi 30 menit: Pada *L1* tidak satu unit pun yang lebih besar dari Q; pada *L2* harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari Q dan tidak satu unit pun lebih besar dari $Q + 10\%$; pada *L3* harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari Q dan tidak lebih dari 2 unit yang lebih besar dari $Q + 10\%$ dan tidak satu unit pun yang lebih besar dari $Q + 25\%$. Gunakan kriteria dalam *Tabel penerimaan* pada *Uji Disolusi* <1231> untuk waktu disolusi 3 jam. Dalam waktu 30 menit harus larut tidak lebih dari 60%

(Q) dan dalam waktu 3 jam harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi, Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Diltiazem Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg diltiazem hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 200 ml metanol P, sonikasi selama 1 jam dinginkan, encerkan dengan metanol P sampai tanda. Sentrifus 25 ml cairan pada 3500 rpm selama 15 menit dan suntikkan beningan ke dalam kromatograf.

Prosedur Hitung jumlah dalam mg, diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

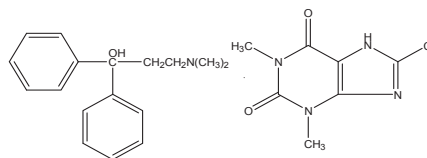
C adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida BPI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DIMENHIDRINAT

Difenhidramin Teoklat

Dimenhydrinate



8-Kloroteofilina, senyawa dengan 2-(difenilmetoksi)-N,N-dimetiletetilamina (1:1) [523-87-5]

$C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$

BM 469,96

Dimenhidrinat mengandung tidak kurang dari 53,0% dan tidak lebih dari 55,5% difenhidramin, $C_{17}H_{21}NO$, dan tidak kurang dari 44,0% dan tidak lebih dari 47,0% 8-kloroteofilin, $C_7H_7ClN_4O_2$, masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Dimenhidrinat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Dimenhidrinat BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 102° dan 107°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 24 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Klorida Jika filtrat dalam amoniak dari pengendapan perak kloroteofilin pada *Penetapan kadar 8-kloroteofilin* diasamkan sebelum titrasi: larutan menunjukkan tidak lebih dari opalesensi lemah.

Bromida dan iodida Campur dalam tabung reaksi 100 mg zat, 50 mg *natrium nitrit P* dan 10 ml *kloroform P*, tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N*, tutup, dan kocok: lapisan kloroform tidak berwarna.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar difenhidramin Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 75 ml *asam asetat glasial P* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,05 N LV* secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,05 N setara dengan 12,77 mg C₁₇H₂₁NO

Penetapan kadar 8-kloroteofilin Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 50 ml air, 3 ml *amonium hidroksida 6 N*, dan 6 ml larutan *amonium nitrat P* (1 dalam 10), hangatkan di atas tangas uap selama 5 menit. Tambahkan 25,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*, campur dan hangatkan di atas tangas air selama 15 menit, sambil sering dikocok. Dinginkan, encerkan dengan air secukupnya sampai tanda, campur dan biarkan mengendap. Saring melalui kertas saring kering, buang 20 ml filtrat pertama. Pipet 100 ml filtrat ke dalam labu 250 ml, asamkan dengan *asam nitrat P*, tambahkan 3 ml berlebih. Tambahkan 2 ml larutan *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 21,46 mg C₇H₇ClN₄O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET DIMENHIDRINAT Tablet Difenhidramin Teoklat Dimenhydrinate Tablet

Tablet Dimenhidrinat mengandung Dimenhidrinat, C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dimenhidrinat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi relatif puncak 8-kloroteofilin dan difenhidramin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1221>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Dimenhidrinat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium bikarbonat, Larutan baku internal, Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 5 ml *Larutan amonium bikarbonat*, kocok hati-hati sampai terdispersi, bila perlu sonikasi. Tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, kocok secara mekanik selama 30 menit, dan sentrifus. Pada 1,0 ml beningan, tambahkan lebih kurang 9 ml *Pengencer*. Lanjutkan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*.

Kandungan 8-kloroteofilin Jumlah 8-kloroteofilin antara 43,4% dan 47,9% dari jumlah dimenhidrinat yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium bikarbonat, Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, 8-kloroteofilin, C₇H₇ClN₄O₂, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{214,61}{469,97}\right)W\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W adalah bobot dalam mg Dimenhidrinat BPFI dalam Larutan baku; 214,61 dan 469,97 berturut-turut adalah bobot molekul 8-kloroteofilin dan dimenhidrinat; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak 8-kloroteofilin terhadap baku internal yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kineja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan amonium bikarbonat Larutkan 4 g amonium bikarbonat P dalam 250 ml air.

Pengencer Larutkan 4 g amonium bikarbonat P dalam 200 ml air, tambahkan 50 ml metanol P.

Larutan A Larutkan 0,8 g amonium bikarbonat P dalam 800 ml air, tambahkan 200 ml metanol P, saring dan awaudarkan.

Larutan B Larutkan 0,8 g amonium bikarbonat P dalam 150 ml air, tambahkan 850 ml metanol P, saring dan awaudarkan.

Fase gerak Buat variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Buat larutan 2-hidroksibenzil alkohol 2,0 mg per ml dalam metanol P.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg Dimenhidrinat BPFI, tambahkan lebih kurang 5,0 ml Larutan amonium bikarbonat dan 20,0 ml Larutan baku internal. Pipet 1 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 25,0 ml Larutan amonium bikarbonat, dan kocok perlahan sampai terdispersi, jika perlu sonikasi. Tambahkan 100,0 ml Larutan baku internal, kocok kuat selama 30 menit dan sentrifus. Pipet 1 ml beningan, ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 229 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram seperti berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Keseimbangan
0 - 7,0	100	0	Isokratik
7,0 - 7,1	100→0	0→100	Gradien linier
7,1 - 15	0	100	Isokratik
15 - 15,1	0→100	100→0	Gradien linier
15,1 - 22,0	100	0	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif 8-kloroteofilin, baku internal dan difenhidramin berturut-turut lebih kurang 0,3; 0,5 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak 8-kloroteofilin dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, dimenhidrinat, C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

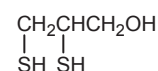
$$W\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W adalah bobot Dimenhidrinat BPFI dalam mg, Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak difenhidramin terhadap baku internal yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DIMERKAPROL

Dimercaprol



2,3-Dimerkapto-1-propanol [59-52-9]

C₃H₈OS₂

BM 124,22

Dimerkaprol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₃H₈OS₂, dan tidak lebih dari 1,5% 1,2,3-trimerkaptopropana (C₃H₈S₃).

Pemerian Cairan; tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; bau tidak enak seperti merkaptan.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam benzil benzoat dan dalam metanol.

Bobot jenis <981> Antara 1,242 dan 1,244.

Jarak destilasi <1011> Metode I Antara 66° dan 68° pada tekanan 0,2 mmHg.

Indeks bias <100> Antara 1,567 dan 1,573.

1,2,3-Trimerkaptopropana dan cemaran sejenis Tidak lebih dari 1,5%.

Zat penjerap Gunakan *asam silikat P* 100 mesh yang sesuai untuk kromatografi.

Dapar baku Buat 100 ml *dapar fosfat pH 6,0* seperti tertera pada *Penetapan pH <1071>* tambahkan 100 mg *natrium bisulfat P* dan larutkan.

Pelarut heksan tercuci asam Pada 100 ml *heksan P* di dalam corong pisah tambahkan 10 ml *asam sulfat P*, kocok baik-baik selama tidak kurang dari 12 jam, biarkan lapisan memisah. Masukkan lapisan heksan ke dalam labu destilasi, dan destilasi perlahan-lahan, tampung destilat yang terdestilasi pada suhu antara 35° dan 50°. Gunakan destilat segar.

Diisopropil eter Masukkan 100 ml *diisopropil eter P* dalam labu destilasi, dan destilasi, tampung destilat yang terdestilasi pada suhu antara 68° dan 69°. Gunakan destilat segar. [Perhatian Jangan menguapkan sampai hampir kering, karena *diisopropil eter* dapat membentuk peroksida yang mudah meledak.]

Fase gerak Campur 50 ml *Diisopropil eter* dengan 50 ml *Pelarut heksan tercuci asam*.

Tabung kromatografi Tabung kromatografi ukuran 600 mm x 13 mm, bersumbat wol kaca pada ujung bawah.

Kolom kromatografi Campur 20 g *Zat penjerap* dengan 20 ml *Dapar baku*. Buat menjadi bubur dengan 100 ml *kloroform P*. Masukkan sedikit demi sedikit sejumlah bubur ke dalam *Tabung kromatografi*, setiap penambahan usahakan agar selalu ada lapisan cairan di atas kolom untuk mencegah terbentuknya rongga udara. Cuci kolom dengan *Fase gerak* hingga bebas *kloroform* dan biarkan cairan turun sampai lapisan *Zat penjerap*.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 250 mg *dimerkaprol* yang dapat dibuktikan bebas *hidrogen sulfida* seperti tertera pada *Penetapan kadar*; masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam *Kolom kromatografi*, bila larutan sudah melalui kolom, cuci dinding tabung dengan 2 ml *Fase gerak* dan biarkan cairan turun sampai *Zat penjerap*. Masukkan *Fase gerak* ke dalam *Kolom kromatografi* dan kumpulkan berturut-turut dua fraksi yaitu (A) 20 ml Fraksi yang seluruhnya terdiri dari 1,2,3-trimerkaptopropana, dan (B) 3 ml fraksi untuk kontrol. Pada tiap fraksi tambahkan volume yang sama *etanol P* dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV* hingga terjadi warna kuning tetap. Lakukan penetapan blangko terhadap 20 ml *Fase gerak* yang sebelumnya sudah dilewatkan kolom sebelum zat dimasukkan dan jika perlu lakukan koreksi. Fraksi (B) tidak menghilangkan warna 1 tetes *iodum 0,1 N LV*.

Tiap ml *iodum 0,1 N*
setara dengan 4,676 mg $C_3H_8S_3$

Penetapan kadar Lakukan uji adanya *hidrogen sulfida* pada *dimerkaprol* menggunakan *kertas timbal(II) asetat P*

yang dibasahi dan diletakkan di atas zat. Jika kertas menjadi berwarna lebih gelap, alirkan gas kering nitrogen bebas oksigen atau bebas karbon dioksida melalui zat hingga *kertas timbal(II) asetat P* memberikan hasil uji negatif. Masukkan lebih kurang 2 ml zat bebas *hidrogen sulfida* ke dalam labu tentukur 100-ml bersumbat kaca yang telah ditara, timbang saksama, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml dan titrasi dengan *iodium 0,1 N LV* hingga terjadi warna kuning tetap. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase *dimerkaprol*, $C_3H_8OS_2$, dengan rumus:

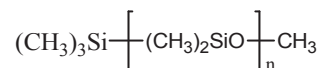
$$\frac{0,6211V}{W} - 1,328T$$

V adalah volume *iodum 0,1 N* yang digunakan dalam ml; *W* adalah bobot zat dalam g; *T* adalah persentase $C_3H_8S_3$ yang diperoleh pada penetapan 1,2,3-Trimerkaptopropana dan cemaran sejenis.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin.

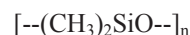
DIMETIKON

Dimethicone

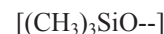


α-(Trimetilsilil)-*ω*-metilpoli[oksi(dimetilsililena)]
[9006-65-9]

Dimetikon adalah campuran polimer siloksan rantai lurus termetilasi sempurna mengandung satuan berulang dengan rumus:



yang distabilkan dengan unit pembatas akhir trimetil-siloksi dengan rumus:



n adalah nilai rata-rata yang menunjukkan viskositas nominal dari tingkatan yang berbeda, antara 20 dan 12.500 sentistok. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% polidimetilsiloksan, $[-(CH_3)_2SiO]_n$.

Persyaratan *Kekentalan*, *Bobot jenis*, *Indeks bias* dan *Susut pemanasan* berbeda untuk beberapa jenis dimetikon, seperti tertera dalam *Tabel*.

Pemerian Larutan jernih tidak berwarna; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol dan dalam aseton; sangat sukar larut dalam isopropanol; larut dalam hidrokarbon terklorinasi, dalam

benzen, dalam toluen, dalam xilen, dalam eter dan dalam heksan.

Baku pembanding *Polidimetilsiloksan BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan zat dalam sel 0,5 mm yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Bobot jenis <981> Dalam batas sesuai yang tertera pada *Tabel*.

Kekentalan <1051> Dalam batas sesuai yang tertera pada *Tabel*; lakukan penetapan pada suhu $25^{\circ}\pm 0,1^{\circ}$ menggunakan viskosimeter kapiler.

Indeks bias <1001> Dalam batas sesuai tertera pada *Tabel*.

Keasaman Larutkan 15,0 g zat dalam campuran 15 ml *toluen P* dan 15 ml *butanol P*, yang telah dinetralkan terhadap *biru bromofenol LP*, titrasi dengan *kalium hidroksida etanol 0,050 N LV* menggunakan indikator *biru bromofenol LP*, diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml.

Susut pemanasan Tidak lebih dari persentase maksimum seperti tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 15,0 g zat, masukkan ke dalam cawan aluminium yang telah ditara, panaskan pada suhu 200° dalam oven pengering dengan sirkulasi udara selama 4 jam; biarkan dingin dalam desikator hingga suhu kamar, timbang.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Syarat lain Dimetikon yang digunakan sebagai pelapis wadah untuk pemakaian parenteral harus memenuhi syarat tambahan seperti berikut:

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 20,0 g zat ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 400 ml larutan *natrium klorida P* 0,9%

apirogen dan panaskan pada suhu 85° selama 1 jam. Pipet sejumlah volume larutan ini dan dinginkan.

Kesesuaian biologis

A. Memenuhi syarat *Uji injeksi sistemik* pada *uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251> Bila zat mempunyai kekentalan 1000 sentistok atau kurang, suntikan zat uji, tanpa diekstraksi secara intraperitoneal menggunakan *minyak biji kapas P* sebagai blangko. Bila zat uji mempunyai kekentalan lebih besar dari 1000 sentistok, gunakan ekstrak dalam *Injeksi Natrium Klorida* dan dalam *minyak biji kapas P* yang dibuat dengan mencampur 4 g zat dengan 20 ml *Injeksi Natrium Klorida* dan 20 ml *minyak biji kapas P* dalam oven pengering pada suhu 70° selama 24 jam, sambil kadang-kadang diaduk; buat satu blangko 20 ml cairan ekstraksi untuk tiap injeksi dan pembanding.

B. Memenuhi syarat *Uji intrakutan* pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251> Zat dan blangko diperlakukan seperti tertera pada uji *Kesesuaian biologis A*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *polidimetilsiloksan BPFI*, larutkan dalam *karbon tetraklorida P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan ecerkan dengan *karbon tetraklorida P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 0,1 mm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang $7,9\ \mu\text{m}$ menggunakan spektrofotometer inframerah yang sesuai; gunakan *karbon tetraklorida P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg dimetikon, $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$ dengan rumus:

$$25C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Polidimetilsiloksan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tabel persyaratan Kekentalan, Bobot jenis, Indeks bias dan Susut pemanasan

Kekentalan nominal (sentistok)	Kekentalan (sentistok)		Bobot jenis		Indeks bias		Susut pemanasan Maksimum
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	
20	18	22	0,946	0,954	1,3980	1,4020	20,0
100	95	105	0,962	0,970	1,4005	1,4045	2,0
200	190	220	0,964	0,972	1,4013	1,4053	2,0
350	332,5	367,5	0,965	0,973	1,4013	1,4053	2,0
500	475	525	0,967	0,975	1,4013	1,4053	2,0
1.000	950	1.050	0,967	0,975	1,4013	1,4053	2,0
12.500	11.250	13.750	-	-	1,4015	1,4055	2,0

DINATRIUM EDETAT

Disodium Edetate

Dinatrium (etilenadinitrilo) tetraasetat dihidrat

[6381-92-6]

$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$

BM 372,24

Anhidrat [139-33-3]

BM 336,21

Dinatrium Edetat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Baku pembanding *Dinatrium Edetat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dinatrium Edetat BPFI*.

B. Tambahkan 2 tetes *amonium tiosianat LP* dan 2 tetes *besi(III) klorida LP* pada 5 ml air dalam tabung reaksi,

campur: terjadi warna merah tua. Tambahkan lebih kurang 50 mg dinatrium edetat, campur: warna merah hilang dan berubah menjadi kekuningan.

C. Memberikan reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan Tidak kurang dari 8,7% dan tidak lebih dari 11,4%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>. [Catatan Jika perlu jumlah zat untuk penetapan dapat disesuaikan dengan sensitivitas alat. Kehilangan bobot yang terjadi pada suhu di atas 240°, menunjukkan adanya peruraian, tidak diinterpretasikan sebagai Susut pengeringan.]

Tetapkan persentase zat yang menguap dengan analisis termogravimetri pada alat yang telah dikalibrasi dengan tepat, dengan menggunakan 10 - 25 mg yang ditimbang saksama. Panaskan dengan kenaikan suhu 5° per menit dengan dialiri gas nitrogen, laju alir 40 ml per menit. Rekam termogram pada rentang suhu di atas 200°.

Kalsium Tambahkan 2 tetes *merah metil LP* ke dalam larutan (1 dalam 20), netralkan dengan *amonium hidroksida 6 N*. Tambahkan tetes demi tetes *asam klorida 3 N* hingga larutan tepat asam, tambahkan 1 ml *amonium oksalat LP*: tidak terbentuk endapan.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Asam nitrilotriasetat Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Tambahkan 10 ml larutan *tetrabutyl amonium hidroksida P* dalam *metanol P* (1 dalam 4) ke dalam 200 ml air, atur pH hingga $7,5 \pm 0,1$ dengan *asam fosfat 1 M*. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 90 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil dan awaudarakan.

Larutan tembaga(II) nitrat Buat larutan yang mengandung lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg *asam nitrilotriasetat P* masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 0,5 ml *amonium hidroksida P*, campur. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang 1,0 g *Dinatrium Edetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 100 μl *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan tembaga(II) nitrat* sampai tanda. Sonikasi bila perlu agar larut sempurna.

Larutan uji Timbang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan tembaga(II) nitrat* sampai tanda. Sonikasi bila perlu agar larut sempurna.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi tiga kali terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor resolusi, R, antara asam nitrilotriasetat dan dinatrium edetat tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi asam nitrilotriasetat dan dinatrium edetat berturut-turut lebih kurang 3,5 menit dan 9 menit. Respons puncak asam nitrilotriasetat dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari selisih antara respons puncak asam nitrilotriasetat yang diperoleh dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam labu tentukur 250-ml yang berisi lebih kurang 100 ml air, tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 200 mg kalsium karbonat baku kompleksometri, yang telah dikeringkan pada suhu 110° selama 2 jam dan didinginkan dalam desikator, dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 10 ml air, goyangkan hingga membentuk bubur. Tutup gelas piala dengan kaca arloji dan tanpa memindahkan tutup tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*

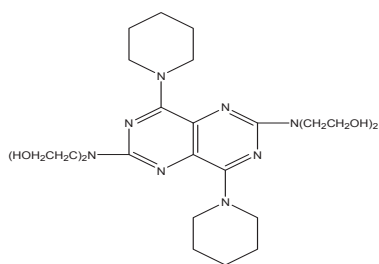
dengan pipet, goyangkan hingga kalsium karbonat larut, encerkan dengan air hingga lebih kurang 100 ml. Sambil diaduk, lebih baik menggunakan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30 ml *Larutan uji* dengan menggunakan buret 50-ml. Tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidrosinaftol P* yang telah digerus, lanjutkan titrasi hingga warna biru. Hitung jumlah dalam mg dinatrium edetat, $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$, dengan rumus:

$$839,8 \left(\frac{W}{V} \right)$$

W adalah bobot kalsium karbonat dalam mg dan V adalah volume *Larutan uji* yang digunakan dalam ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DIPIRIDAMOL Dypiridamol



2,2'2'',2'''-[(4,8-Dipiperidinopirimido[5,4-d] pirimidina-2,6-diil)dinitrilo]tetraetanol [58-32-2]
 $C_{24}H_{40}N_8O_4$ BM 504,63

Dipiridamol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; bentuk jarum.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam metanol, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Dipiridamol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dipiridamol BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 162° dan 168°, jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Klorida Larutkan 500 mg dalam 5 ml *etanol P* dan 2 ml *asam nitrat 2 N*, tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*; tidak terjadi kekeruhan atau tidak terbentuk endapan.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian Kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Tablet Dipiridamol*.

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji B Encerkan 1,0 ml *Larutan uji A* dengan *metanol P* hingga 100 ml.

Prosedur Suntikkan 10 µl *Larutan uji B* ke dalam kromatograf. Atur sistem kromatografi hingga respons puncak utama lebih kurang 5% skala penuh, waktu retensi lebih kurang 6,5 menit. Suntikkan 10 µl *Larutan uji A* dan lakukan kromatografi selama 10 menit; jumlah respons seluruh puncak lain selain puncak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan uji B*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml dan larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Aduk selama 30 menit, tambahkan 75 ml *aseton P* dan aduk lagi selama 15 menit, tambahkan 75 ml *aseton P* dan aduk lagi selama 15 menit. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kaca dan elektrode pembanding perak-perak klorida. Lakukan titrasi blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 50,46 mg $C_{24}H_{40}N_8O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET DIPIRIDAMOL Dypiridamol Tablet

Tablet Dipiridamol mengandung Dipiridamol, $C_{24}H_{40}N_8O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dipiridamol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg dipiridamol dengan 10 ml *asam klorida 0,1 N*, saring, kumpulkan filtrat dalam gelas piala. Tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai larutan bereaksi alkali dan terbentuk endapan. Panaskan di atas tangas uap selama 1 menit, dinginkan dan saring. Keringkan endapan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan yang diperoleh memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Dipiridamol*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{40}N_8O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku Dipiridamol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 282 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *asam klorida 1 N*, panaskan di atas tangas uap selama 5 menit, kocok secara mekanik selama 30 menit. Dinginkan hingga suhu kamar, encerkan dengan *asam klorida 1 N* sampai tanda. Saring, buang 25 ml filtrat pertama. Encerkan filtrat dengan air hingga kadar dipiridamol lebih kurang 10 µg per ml. Ukur serapan larutan ini dan larutan *Dipiridamol BPFI* lebih kurang 10 µg per ml dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 282 nm dengan menggunakan *asam klorida 0,02 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg dipiridamol, $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah dipiridamol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Dipiridamol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar dipiridamol dalam µg per ml *Larutan uji*, dari jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 250 mg *natrium fosfat dibasa P* dalam 250 ml air dan atur pH hingga 4,6 dengan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 3). Tambahkan 750 ml *metanol P*, campur, saring melalui penyaring membran dengan

porositas 0,5 µm dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dipiridamol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 15 µg per ml.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 100 ml air dan sonikasi selama 15 menit. Tambahkan lebih kurang 750 ml *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan sejumlah beningan (*V_S* ml) dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan (*V_A* ml) yang mengandung dipiridamol lebih kurang 15 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dihitung dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

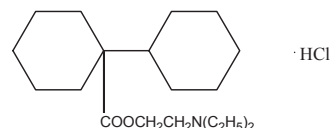
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dipiridamol, $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$C \left(\frac{V_A}{V_S} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dipiridamol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V_A* adalah volume *Larutan uji* dalam ml; *V_S* adalah volume beningan yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DISIKLOMIN HIDROKLORIDA Dicyclomine Hydrochloride



2-(Dietilamino)etil [bisikloheksil]-1-karboksilat
hidroklorida [67-92-5]

$C_{19}H_{35}NO_2 \cdot HCl$

BM 345,95

Disiklomin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{35}NO_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih; praktis tidak berbau; sangat pahit.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Disiklomin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Disiklomin hidroklorida BPFI*;

B. Campur lebih kurang 5 ml larutan zat (1 dalam 500) dengan lebih kurang 2 ml *asam nitrat 2 N*, tambahkan lebih kurang 2 ml *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam nitrat P* tetapi larut dalam *asam amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih.

Jarak lebur Metode I <1021> Antara 169° dan 174°.

pH <1071> Antara 5,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan D*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

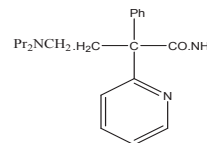
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 70 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai warna biru. Jika perlu lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 34,60 mg $C_{19}H_{35}NO_2 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DISOPIRAMIDA

Disopyramide



4-Diisopropilamino-2-fenil-2-(2-piridil) butiramida
[3737-09-5]

$C_{21}H_{29}N_3O$

BM 339,5

Disopiramida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{21}H_{29}N_3O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol 96%, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Disopiramida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 80° dan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 2 jam, sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Disopiramida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,004% zat dalam *asam sulfat metanol 0,05 M* pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 269 nm. Serapan pada 269 nm lebih kurang 0,8.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *butanol P-air-amonium hidroksida P* (80:15:5). Gunakan lapisan atas dari campuran yang telah memisah.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 2,0%.

Enceran larutan uji Encerkan larutan uji dengan *metanol P* hingga kadar 0,0050%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan mengering di udara dan semprot dengan *kalium iodobismutat encer LP*, bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak boleh lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan uji*.

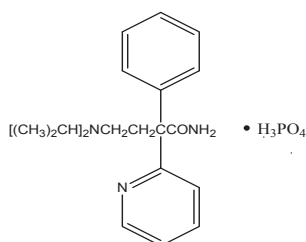
Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 80° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg, larutkan dalam *asam asetat glasial P*, hangatkan hingga larut. Dinginkan, tambahkan 350 mg *1-naftol-benzein P* sebagai indikator. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 16,97 mg $C_{21}H_{29}N_3O$

DISOPIRAMIDA FOSFAT Disopyramide Phosphate



α -[2-(Diisopropilamino)etil]- α -fenil-2-piridin-asetamida
fosfat (1:1) [22059-60-5]

$C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$

BM 437,47

Disopiramida Fosfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau praktis putih; tidak berbau. Meleleh pada suhu 205° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Disopiramida Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Disopiramida Fosfat BPFI*.

B. Larutan (1 dalam 200) menunjukkan reaksi *Fosfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan uji Buat larutan dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali kadar yang ditetapkan.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Lapis Tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluen P-etanol mutlak P-amonium hidroksida P* (170:28:2).

Larutan baku A dan **Larutan baku B** Timbang saksama sejumlah *Disopiramida Fosfat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing 50 µg per ml (*Larutan baku A*) dan 100 µg per ml (*Larutan baku B*).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan di udara, semprot dengan *kalium bismut iodida LP*. Harga R_f bercak utama pada *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku B*. Jika terdapat larutan bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji*, perkirakan kadar masing-masing dengan membandingkan terhadap bercak utama *Larutan baku A* dan *Larutan baku B*; jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama *Larutan baku B*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 160 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 21,87 mg $C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL DISOPIRAMIDA FOSFAT Disopyramide Phosphate Capsule

Kapsul *Disopiramida Fosfat* mengandung *Disopiramida Fosfat* yang setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% *Disopiramida*, $C_{21}H_{29}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Disopiramida Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluen P-etanol P-amonium hidroksida P* (170:28:2).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara lebih kurang 125 mg disopiramida fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 20 ml *metanol P*, kocok selama 20 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring melalui kertas saring Whatman No.2 atau yang setara, buang 10 ml filtrat pertama.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Disopiramida Fosfat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 6,2 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *Silika gel P* 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Saring 15 ml alikuot dan pipet 10 ml ke dalam labu tentukur 25-ml. Encerkan dengan *asam sulfat* 2 N sampai tanda. Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{29}N_3O$ yang terlarut, dengan mengukur serapan larutan ini dan serapan larutan baku *Disopiramida Fosfat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm, dengan menggunakan air sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{29}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Asam sulfat-metanol Tambahkan secara hati-hati 5,4 ml *asam sulfat P* ke dalam lebih kurang 1800 ml *metanol P* sambil diaduk, encerkan dengan *metanol P* hingga 2000,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Disopiramida Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Asam sulfat-metanol* hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 125 mg disopiramida fosfat, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca 125 ml. Tambahkan 50 ml *Asam sulfat-metanol*, aduk selama 30 menit. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang dan bilas dengan *Asam sulfat-metanol*. Masukkan filtrat dan cucian ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Asam sulfat-metanol*, sampai

tanda. Encerkan larutan ini dengan *Asam sulfat-metanol* secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm menggunakan *Asam sulfat-metanol* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg disopiramida, $C_{21}H_{29}N_3O$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

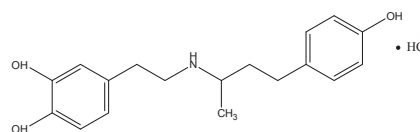
$$3,125 \left(\frac{339,48}{437,47} \right) C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Disopiramida Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; 339,48 dan 437,47 berturut-turut adalah bobot molekul disopiramida dan disopiramida fosfat; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

DOBUTAMIN HIDROKLORIDA

Dobutamine Hydrochloride



(±)-4-[2-[[3-(*p*-Hidroksifenil)-1-metilpropil] amino]etil]-pirokatekol hidroklorida [49745-95-1]
 $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ BM 337,84

Dobutamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, terparap pada kulit dan mata.]

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam etanol dan dalam piridin.

Baku pembanding *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Dobutamin Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa Pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> Metode II Tidak lebih dari 30 bpj.

Warna larutan Masukkan lebih kurang 500 mg zat ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda, jika perlu hangatkan pada suhu 30° - 35° sampai zat larut. Segera dinginkan larutan sampai suhu ruang. Ukur serapan menggunakan air sebagai blangko pada panjang gelombang 480 nm, tidak lebih dari 0,04.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%; dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Larutkan 2,60 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 1000 ml air, pipet 3 ml *triethylamin P* dan masukkan ke dalam larutan. Atur pH larutan hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarkan.

Larutan B Buat campuran *metanol P*-asetonitril *P* (82:18), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *Larutan A*-*Larutan B* (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diatur sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	65	35	Kesetimbangan
0-5	65	35	Isokratik
5-20	65→20	35→80	Gradien linier
20-25	20	80	Isokratik
25-26	20→65	80→35	Gradien linier
26-30	65	35	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar *dobutamin hidroklorida* dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak *dobutamin hidroklorida* dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat Masukkan lebih kurang 23 g *amonium fosfat monobasa P* ke dalam labu tentukur 2000-ml, tambahkan 1900 ml air dan campur. Atur pH larutan hingga 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat*-asetonitril *P* (4:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah 5-(hidroksimetil)furfural dan *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 dan 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [Catatan Buat pada hari penetapan dan simpan pada lemari pendingin sampai akan disuntikkan.]

Larutan uji Timbang saksama 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Simpan dalam lemari pendingin sebelum disuntikkan dan gunakan sebelum 8 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram ukur respons puncak seperti tertera dalam *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk 5-(hidroksimetil)furfural dan *dobutamin* berturut-turut adalah lebih kurang 0,62 dan 1,0. Waktu retensi *dobutamin* tidak lebih dari 5,3 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dobutamin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan dalam suhu ruang terkendali.

INJEKSI DOBUTAMIN

Dobutamine Injection

Injeksi Dobutamin adalah larutan steril Dobutamin Hidroklorida dalam *Air untuk injeksi P*. Mengandung sejumlah Dobutamin Hidroklorida setara dengan dobutamin, $C_{18}H_{23}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih antioksidan, bahan pengkhat atau pengawet yang sesuai.

Baku pembanding *Dobutamin Hidroklorida BPFI*; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Dobutamin untuk Injeksi* menggunakan 10 µl larutan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,08 unit Endotoksin FI per mg dobutamin.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion Larutkan 3,38 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 1000 ml air, pipet 3 ml *trietilamin P* dan masukkan ke dalam larutan. Atur pH larutan hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan pasangan ion-asetonitril P-metanol P* (58:28:14). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Perbandingan *asetonitril P* dan *metanol P* merupakan factor kritis untuk urutan elusi komponen dari larutan kesesuaian sistem.]

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah 4-(4-hidroksifenil)-2-butanon dan *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,3 dan 0,56 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per ml (setara dengan dobutamin lebih kurang 0,5 mg per ml).

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg dobutamin ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk 4-(4-hidroksifenil)-2-butanon dan dobutamin berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara 4-(4-hidroksifenil)-2-butanon dan dobutamin tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak dobutamin tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dobutamin, $C_{18}H_{23}NO_3$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{301,39}{337,84} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 301,39 dan 337,84 berturut-turut adalah bobot molekul dobutamin dan dobutamin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Cantumkan pernyataan yang menunjukkan bahwa dosis yang sesuai diencerkan dengan pembawa parenteral yang sesuai sebelum digunakan.

DOBUTAMIN UNTUK INJEKSI

Dobutamine for Injection

Dobutamin untuk Injeksi adalah campuran steril Dobutamin Hidroklorida dengan pengencer yang sesuai. Mengandung sejumlah dobutamin hidroklorida setara dengan Dobutamin, $C_{18}H_{23}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, terpapar pada kulit dan mata.]

Baku pembanding Dobutamin Hidroklorida BPFI; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat. Endotoksin BPFI, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan, memenuhi syarat Larutan terkonstitusi seperti tertera pada Injeksi. Tidak boleh digunakan jika berwarna coklat atau mengendap.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Buat campuran etil asetat P-propanol P-air-asam asetat glasial P (100:40:15:5).

Larutan baku Timbang sejumlah Dobutamin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Larutan dibuat pada saat akan digunakan.

Larutan uji Larutkan sejumlah dobutamin untuk injeksi dalam metanol P dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml, sentrifus hingga jernih

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Biarkan bercak sampai kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan di udara. Amati bercak di bawah cahaya UV 254 nm. Harga R_f bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

Endotoksin Bakteri <201> Tidak lebih dari 5,56 unit Endotoksin FI per mg dobutamin.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan 1 vial yang dilarutkan dalam 10 ml air.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi volume kecil.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan pasangan ion, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Injeksi Dobutamin.

Larutan uji Suntikkan lebih kurang 10 ml Fase gerak ke dalam 1 vial Dobutamin untuk Injeksi, jaga agar tekanan dalam vial tidak meningkat. Kocok sampai larut sempurna. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar dobutamin lebih kurang 0,5 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dobutamin, $C_{18}H_{23}NO_3$, dalam setiap wadah dobutamin untuk Injeksi yang digunakan dengan rumus:

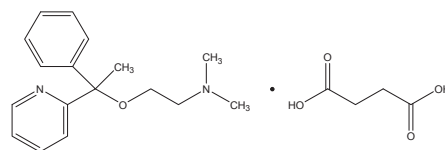
$$10CD \left(\frac{301,39}{337,84} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Dobutamin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; D adalah faktor pengenceran Larutan uji; 301,39 dan 337,84 berturut-turut adalah bobot molekul dobutamin dan dobutamin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah padatan steril seperti tertera pada Injeksi pada suhu ruang terkendali.

DOKSILAMIN SUKSINAT

Doxylamine Succinate



2-[α -[2-(Dimetilamino)etoksi]- α -metilbenzil] piridin suksinat (1: 1) [562-10-7]

$C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$

BM 388,46

Doksilamin Suksinat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau putih krem, bau khas.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Doksilamina suksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam *asam klorida 0,1 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Doksilamina suksinat BPFI*, dan daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum 262 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

B. Memenuhi persyaratan *Identifikasi Batas Nitrogen Organik* <261>.

C. Larutkan kurang lebih 500 mg zat dalam 5 ml air, dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih. Ekstraksi doksilamina bebas dengan beberapa bagian *eter P*, buang ekstrak *eter P* dan uapkan larutan air pada tangas uap sampai kering. Tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*, dan uapkan kembali pada tangas uap sampai kering. Dinginkan, dan tambahkan lebih kurang 10 ml *eter P*, biarkan beberapa menit, dan tuangkan bagian yang jernih. Uapkan larutan eter sampai kering, dan keringkan residu pada 105° selama 30 menit: asam suksinat yang diperoleh akan melebur antara 184° - 188°, gunakan prosedur *Metode I* pada *Jarak Lebur* atau *Jarak Lebur* <1021>.

Jarak lebur *Metode I* antara 103° dan 108°; jarak antara awal sampai akhir melebur tidak lebih dari 3°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis mudah menguap Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Larutkan 650 mg zat dalam 20 ml *asam klorida 0,1 N* pada corong pisah. Basakan larutan dengan *natrium hidroksida 2,5 N*, dan ekstraksi segera sebanyak empat kali, tiap kali menggunakan 25 ml *eter P*, saring setiap ekstrak melalui kapas yang sudah dijenuhkan dengan *eter P*. Uapkan campuran ekstrak eter di atas tangas air dengan bantuan aliran udara untuk pengeringan pada suhu tidak lebih dari 50°, dan larutkan residu dalam 5 ml *etanol P*. Suntikkan lebih kurang 1 µl larutan ke dalam kromatograf gas seperti pada *Kromatografi* <931> yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom kaca 2 m x 4 mm berisi bahan pengisi *G16 5%* dan *G12 5%* dengan ukuran partikel 60 - 80 mesh S1A. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 212°, suhu injektor dan detektor pada lebih kurang 250°, dan gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa.

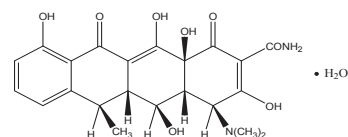
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 80 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai titik akhir titrasi berwarna hijau zamrud. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 19,42 mg $C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

DOKSISIKLIN

Doxycycline



4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftasenakarboksamida monohidrat [17086-28-1]

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$

BM 462,45

Anhidrat [564-25-0]

BM 444,44

Doksisisiklin mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 880 µg dan tidak lebih dari 980 µg $C_{22}H_{24}N_2O_8$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur; kuning.

Kelarutan Mudah larut dalam asam encer dan dalam larutan alkali hidroksida; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Doksisisiklin Hiklat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada tempat dingin. *Metasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Larutkan sejumlah zat dalam *metanol P* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar 1 mg per ml. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,6% dan 4,6%.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Metasiklin	2
Cemaran tereluasi sebelum metasiklin	0,5
6-epidoksisiklin	2
Cemaran lain yang tereluasi setelah puncak utama doksisiklin	0,5

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti *Larutan resolusi* pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Larutan baku persediaan metasiklin, Larutan baku 1, Larutan baku 2 dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Doksisiklin Hiklat*. Hitung persentase metasiklin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C_M}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_M} \right)$$

C_M adalah kadar *Metasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_M berturut-turut adalah respons puncak metasiklin *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*. Hitung persentase masing-masing cemaran, selain metasiklin, dalam zat dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C_S}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak doksisiklin dari *Larutan baku 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin hiklat [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi Larutan baku dan Larutan uji dari cahaya.]*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 55 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 12 ml asam klorida 0,1 N, goyang hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, per mg zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi doksisiklin dalam µg per mg *Doksisiklin Hiklat BPFI*; W adalah bobot dalam mg doksisiklin yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DOKSISIKLIN HIKLAT

Doxycycline Hyclate

4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro - 3,5,10, 12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso -2-naftasena karboksamida monohidroklorida, bersenyawa dengan etanol (2:1), monohidrat [24390-14-5]
($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$) $_2 \cdot C_2H_6O \cdot H_2O$ BM 1025,89

Doksisiklin Hiklat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 800 µg dan tidak lebih dari 920 µg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur; kuning.

Kelarutan larut dalam air dan dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Doksisiklin Hiklat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Metasiklin hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Doksisiklin hiklat BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 10 mg per ml.

Air <1031>Metode I Antara 1,4% dan 2,8%.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

<i>Tabel</i>	
Cemaran	Batas (%)
Metasiklin	2
Cemaran yang tereluasi sebelum metasiklin	0,5
6-epidoksisiklin	2
Cemaran lain yang tereluasi setelah puncak utama doksisiklin	0,5

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Larutan resolusi* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan metasiklin Timbang saksama *Metasiklin hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku 1 Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml *Larutan baku 1* dan 2 ml *Larutan baku persediaan metasiklin* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung masing-masing lebih kurang 0,024 mg per ml *Doksisiklin Hiklat BPFI* dan *Metasiklin Hidroklorida BPFI*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-epidoksisiklin (hasil degradasi utama), metasiklin, 6-epidoksisiklin dan doksisiklin berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,6; 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 4-epidoksisiklin dan doksisiklin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 1,7 kali waktu retensi doksisiklin dan ukur respons puncak. Hitung persentase metasiklin dalam zat dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C_M}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_M} \right)$$

C_M adalah kadar *Metasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_M berturut-turut adalah respons puncak metasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*. Hitung persentase dari masing-masing senyawa sejenis, selain metasiklin, dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C_S}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak setiap cemaran *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak doksisiklin *Larutan baku 2*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera doksisiklin hiklat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas <71>* dan *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera pada *Doksisiklin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera doksisiklin hiklat, harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera *Doksisiklin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Timbang dan masukkan 2,72 g kalium fosfat *P*; 0,74 g natrium hidroksida *P*; 0,50 g tetrabutylamonium hidrogen sulfat *P* dan 0,40 g dinatrium edetat *P* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan lebih kurang 850 ml air, aduk sampai larut. Tambahkan 60 g butil alkohol tersier *P* dengan bantuan air dan atur pH hingga 8,0±0,1 dengan penambahan larutan natrium hidroksida 1 *N*. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Pengurangan jumlah butil alkohol tersier akan meningkatkan waktu retensi doksisiklin dan memperbaiki pemisahan doksisiklin dari senyawa sejenisnya.

Pengencer Buat larutan asam klorida 0,01 *N*.

Larutan resolusi Larutkan *Doksisiklin hiklat BPFI* dalam *Pengencer* hingga kadar doksisiklin lebih kurang 6 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, panaskan di atas tangas uap selama 60 menit, uapkan sampai kering di atas pemanas, jaga jangan sampai hangus. Larutkan dan encerkan residu dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 atau lebih kecil. Larutan ini mengandung campuran 4-epidoksisiklin, 6-epidoksisiklin, dan doksisiklin. Bila disimpan di lemari es, larutan ini bisa digunakan selama 14 hari. [Catatan Selama melakukan prosedur ini, lindungi *Larutan baku* dan *Larutan uji* dari cahaya.]

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Doksisiklin Hiklat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan lebih kurang 6 ml *Pengencer*, sonikasi

selama 5 menit atau sampai larut dan tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm, kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L21*, pertahankan suhu kolom pada 60°±1°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-epidoksisiklin (produk utama degradasi), 6-epidoksisiklin dan doksisiklin berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 4-epidoksisiklin dan puncak doksisiklin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak doksisiklin tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 1,7 kali waktu retensi doksisiklin dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar dalam µg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, per mg zat yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin hiklat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$ dalam µg per mg; *W* adalah bobot doksisiklin hiklat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

KAPSUL DOKSISIKLIN HIKLAT Doxycycline Hyclate Capsule

Kapsul Doksisiklin Hiklat mengandung setara dengan Doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Doksisiklin Hiklat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi Buat larutan uji dengan mengocok sejumlah tertentu isi kapsul dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar setara dengan 1 mg doksisiklin per ml dan saring. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm, jarak antara dayung dan dasar bagian dalam wadah disolusi selama pengujian 4,5±0,5 cm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}N_2O_8$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{22}H_{24}N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksisiklin Hiklat*.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg doksisiklin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 75 ml *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, kocok selama 15 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksisiklin Hiklat*. Hitung jumlah dalam mg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, dari serbuk isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0,1CP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisiklin dalam µg per mg *Doksisiklin Hiklat BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

TABLET DOKSISIKLIN HIKLAT Doxycycline Hyclate Tablet

Tablet Doksisisiklin Hiklat mengandung Doksisisiklin Hiklat setara dengan Doksisisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Doksisisiklin Hiklat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet dengan *metanol P* hingga kadar setara dengan 1 mg per ml doksisisiklin dan saring. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 75 rpm. Pertahankan jarak antara ujung dayung dan dasar wadah disolusi $4,5 \text{ cm} \pm 0,5 \text{ cm}$.

Waktu: 90 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}N_2O_8$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Doksisisiklin Hiklat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{22}H_{24}N_2O_8$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisisiklin Hiklat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg doksisisiklin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 75 ml *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, kocok selama 15 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas $0,5 \mu\text{m}$ atau lebih kecil.

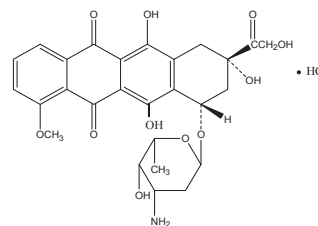
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisisiklin Hiklat*. Hitung jumlah dalam mg doksisisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,1CP \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Doksisisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisisiklin dalam μg per mg *Doksisisiklin Hiklat BPFI*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA Doxorubicin Hydrochloride



(8*S*,10*S*)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoksi- α -*L*-likso-heksopiranosil)-oksi]-8-glikoloil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroksi-1-metoksi-5,12-naftasenedion hidroklorida [25316-40-9]

$C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

BM 579,99

Doksorubisin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat, bebas pelarut. [Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel doksorubisin hidroklorida dan hindari pemaparan pada kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; merah jingga; higroskopis.

Kelarutan Larut dalam air, dalam larutan natrium klorida 0,9% dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam pelarut organik lain.

Baku pembanding *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan pada tempat dingin, terlindung dari cahaya, dan diamkan pada suhu ruang sebelum dibuka.

Identifikasi Lakukan kromatografi seperti tertera pada *Penetapan kadar*; waktu retensi puncak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, sebagian besar partikel tidak menunjukkan "birefringence and extinction positions".

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali gunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan melarutkan zat uji dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Dari kromatogram *Larutan uji*, hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{S}{S+r} \right)$$

S adalah jumlah respons puncak lain selain puncak utama; *r* adalah respons puncak utama.

Sisa pelarut (*Sebagai aseton dan etanol*) Aseton tidak lebih dari 0,5%; jumlah aseton dan etanol tidak lebih dari 2,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing lebih kurang 200 mg *aseton P*, 300 mg *etanol mutlak P* dan 1000 mg *dioksan P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0,2 mg *aseton P*, 0,3 mg *etanol P* dan 1 mg *dioksan P* per ml.

Pelarut Timbang saksama lebih kurang 100 mg *dioksan P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 3,0 ml *Pelarut*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 4 mm berisi bahan pengisi 8% - 10% fase cair *G16* dan 2% *kalium hidroksida P* pada penyangga *S1A* 100 - 120 mesh. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 60°, gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Atur suhu kolom dan laju alir gas pembawa sehingga *dioksan P* tereluasi dalam waktu lebih kurang 6 menit. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk aseton, etanol dan dioksan berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak yang berdekatan tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak etanol tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif perbandingan respons puncak aseton dengan dioksan dan etanol dengan dioksan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase bobot aseton (CH3COCH3) dan etanol (C2H5OH) dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_A}{C_D} \right) \left(\frac{D_U}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C_A adalah kadar aseton atau etanol dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_D* adalah kadar dioksan dalam mg per ml *Larutan baku*; *D_U* adalah jumlah dioksan dalam mg per ml dalam *Larutan uji*; *W_U* adalah jumlah zat yang digunakan dalam *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan puncak analit (aseton atau etanol) terhadap puncak dioksan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Gunakan jumlah persentase aseton dan etanol untuk menghitung hasil seperti tertera pada *Penetapan kadar* bebas pelarut.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-metanol P-asam fosfat P* (540:290:170:2). Larutkan 1 g *natrium lauril sulfat P* ke dalam 1000 ml larutan tersebut, atur pH hingga 3,6±0,1 menggunakan *natrium hidroksida 2 N* dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Larutkan lebih kurang 10 mg doksorubisin hidroklorida dalam 5 ml air, tambahkan 5 ml *asam fosfat P*, diamkan selama lebih kurang 30 menit. Atur pH hingga 2,6±0,1 menggunakan lebih kurang 37 ml *natrium hidroksida 2 N*. Tambahkan 15 ml *asetonitril P* dan 10 ml *metanol P*, campur, saring. [Catatan Larutan dapat dibekukan sampai waktu akan digunakan, cairkan dan campur sebelum digunakan.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat masukkan dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L13*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak doksorubisin tidak kurang dari 0,7 dan tidak lebih dari 1,2; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak doksorubisin tidak kurang dari 2250 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif doksorubisinon dan doksorubisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak doksorubisinon dan puncak doksorubisin tidak kurang dari 5,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg doksorubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,2CP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan doksorubisin hidroklorida dalam µg per mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksorubisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali, kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, yang harus disimpan pada lemari pembeku.

Penandaan Jika bentuk amorf, cantumkan pada etiket.

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA UNTUK INJEKSI

Doxorubicin Hydrochloride for Injection

Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi adalah campuran steril Doksorubisin Hidroklorida dan laktosa. Mengandung Doksorubisin Hidroklorida $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Hati-hati, jangan terhirup partikel doksorubisin hidroklorida dan hindari pemaparan pada kulit.]

Baku pembanding *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada tempat dingin, terlindung cahaya, dan diamankan pada suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan Terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,2 unit *Endotoksin FI* per mg doksorubisin hidroklorida. Lakukan penetapan menggunakan larutan *Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi* dengan kadar 1,1 mg per ml.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji* menggunakan *penyaringan membran*, menggunakan seluruh isi yang secara aseptik dilarutkan dalam 200 ml *Cairan A*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket, kecuali jika air digunakan sebagai pengencer.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%; larutan uji lakukan seperti untuk bahan higroskopis.

Syarat lain Memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Doksorubisin Hidroklorida*, dan memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksorubisin Hidroklorida*.

Larutan uji Encerkan isi satu wadah secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksorubisin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg doksorubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$, dengan rumus:

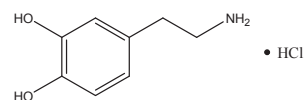
$$\left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan doksorubisin hidroklorida dalam µg per mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; *L* adalah jumlah doksorubisin hidroklorida yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* dari jumlah injeksi per wadah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksorubisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, kecuali pada wadah untuk dosis ganda untuk pengambilan tidak lebih dari 100 ml yang dikonstruksikan seperti tertera pada etiket.

DOPAMIN HIDROKLORIDA

Dopamine Hydrochloride



4-(2-Aminoetil)pirokatekol hidroklorida[62-31-7]

$C_8H_{11}NO_2.HCl$

BM 189,64

Dopamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{11}NO_3.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; bau asam klorida lemah; meleleh pada suhu 240° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol dan dalam larutan alkali hidroksida; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembeding *Dopamin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kejenihan dan warna larutan Harus jernih dan tidak berwarna atau praktis tidak berwarna. Lakukan penetapan menggunakan larutan 400 mg zat dalam 10 ml larutan *natrium bisulfat P* (1 dalam 1000).

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dopamin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) dalam larutan *natrium bisulfat P* (1 dalam 1000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Dopamin Hidroklorida BPFI*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 25).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 25 ml air.

Sulfat <361> Lakukan penetapan dengan melarutkan 500 mg zat dalam 40 ml air; larutan tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Zat mudah terarangkan <411> Lakukan penetapan dengan melarutkan 100 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*; warna larutan tidak lebih kuat dari *Larutan padanan A*.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak boleh lebih besar dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-larutan asam asetat glasial P* (3 dalam 10) (13:9:4).

Penampak bercak Campuran volume sama larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 10) dan larutan *kalium heksasianoferrat(III) P* (1 dalam 20) yang dibuat segar.

Larutan uji Timbang saksama 150 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 30 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 0,6 mg; 0,3 mg dan 0,15 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* (bercak dopamin dan cemaran sejenis berwarna biru di bawah cahaya tampak). Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* dan bercak lain selain bercak utama tidak boleh lebih dari tiga. Perkirakan kadar masing-masing bercak lain selain bercak utama terhadap bercak *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, larutkan dalam 5 ml *asam format P*, tambahkan 25 ml *anhidrida asetat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dan tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 18,96 mg $C_8H_{11}NO_3.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

INJEKSI DOPAMIN HIDROKLORIDA Dopamine Hydrochloride Injection

Injeksi *Dopamin Hidroklorida* adalah larutan steril *Dopamin Hidroklorida* dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung *Dopamin Hidroklorida*, $C_8H_{11}NO_3$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung antioksidan yang sesuai. [Catatan Tidak boleh digunakan bila warna larutan lebih gelap dari kuning pucat atau berubah warna.]

Baku pembeding *Dopamin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik,

penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *n*-butanol *P*-asam asetat glasial *P*-air (4:1:1).

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 80 mg dopamin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam larutan *metanol P* (1 dalam 5) hingga kadar 1,6 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 16,67 unit Endotoksin FI per mg dopamin hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran natrium 1-oktanasulfonat 0,005 M dalam larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100) dan *asetonitril P* (87:13). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per ml.

Larutan baku 2 Pipet 10 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, hingga kadar dopamin hidroklorida lebih kurang 0,16 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *asam benzoat P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml. Encerkan 1 volume larutan ini dengan 3 volume *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan*

baku 1 ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 16 mg dopamin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom baja tahan karat 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak asam benzoat dan dopamin hidroklorida adalah tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dopamin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{100 C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

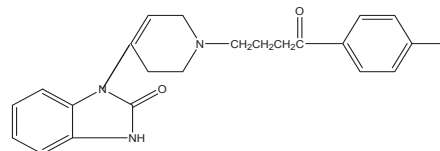
C adalah kadar *Dopamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket dinyatakan bahwa injeksi diencerkan dengan pembawa parenteral yang sesuai untuk infus intravena.

DROPERIDOL

Droperidol



1-[1-[3-(p-Fluorobenzoyl)propyl]-1,2,3,6-tetrahydro-4-piridin]-2-benzimidazolinon [548-73-2]

$C_{22}H_{22}FN_3O_2$

BM 379,43

Droperidol yang telah dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{22}FN_3O_2$.

Pemerian Serbuk hablur atau amorf, putih sampai agak kecoklatan.

Kelaratuan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Droperidol BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. *4,4'-Bis [1,2,3,6-tetrahidro-4-(2-okso-1-benzimidazolinil)-1-piridil] butirofenon BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Droperidol BPFI*.

B. Ke dalam corong pisah 125 ml, masukkan 15 ml larutan droperidol dalam *kloroform P* (1 dalam 6700), 10 ml *dapar fosfat pH 6,0*, 15 ml air dan 10 ml larutan *natrium bisulfat P* (1 dalam 100) yang baru dibuat, kocok selama 15 menit, buang lapisan air. Pipet 5 ml larutan kloroform ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang berisi 50,0 ml larutan *asam sitrat P* (1,9 dalam 100), tutup labu, kocok selama 30 menit, spektrum serapan ultraviolet lapisan asam sitrat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Droperidol BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 147° dan 150°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

4,4'-Bis[1,2,3,6-tetrahidro-4-(2-okso-1benzimidazolinil)-1-piridil] butirofenon Tidak lebih dari 1,5%.

Larutan uji Timbang saksama 30,0 mg zat, larutkan dalam 70 ml *isopropanol P* dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10,0 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan *isopropanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *4,4'-Bis[1,2,3,6-tetrahidro-4-(2-okso-1-benzimidazolinil)-1-piridil] butirofenon BPFI*, larutkan dalam pelarut yang sama seperti pada *Larutan uji* hingga kadar 4,5 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 330 nm terhadap blangko campuran *asam*

klorida 0,1 N dan *isopropanol P* (1 dalam 10); serapan *Larutan uji* dan serapan *Larutan baku* berbeda tidak lebih dari 1,5%.

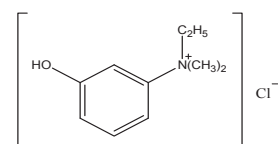
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 240 mg yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan *p-naftiolbenzein LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 37,94 mg C₂₂H₂₂FN₃O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, berisi nitrogen, di tempat sejuk.

EDROFONIUM KLORIDA

Edrophonium Chloride



Etil(m-hidroksifenil) dimetil amonium klorida [116-38-1]
C₁₀H₁₆ClNO BM 201,70

Edrofonium Klorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₀H₁₆ClNO, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau.

Kelaratuan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Edrofonium Klorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Edrofonium Klorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Edrofonium Klorida BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 273 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

C. Ke dalam 10 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna biru ungu.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C

seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Jarak lebur <1021> Antara 165° dan 170°, disertai peruraian.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai pengering selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g dalam 25 ml air.

Dimetilaminofenol Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan dalam corong pisah dan larutkan dalam 5 ml air. Tambahkan 5 ml *dapar fosfat pH 8,0* dan kocok. Ekstraksi lima kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Serapan larutan ini pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 252 nm tidak lebih dari serapan larutan dimetilaminofenol (1 dalam 200.000) dalam *kloroform P* yang diukur dengan cara sama.

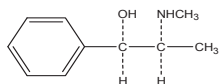
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 175 mg, masukkan ke dalam labu yang sesuai, larutkan dalam lebih kurang 20 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 5 ml *raksa(II) asetat LP* dan 1 tetes *kristal violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan titrasi blangko.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 20,17 mg C₁₀H₁₆ClNO*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

EFEDRIN

Ephedrine



(-)-*Efedrin* [299-42-3]

C₁₀H₁₅NO

Hemihidrat [50906-05-3]

BM 165,23

BM 174,24

Efedrin adalah senyawa anhidrat atau mengandung tidak lebih dari setengah molekul air hidrat; mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₀H₁₅NO, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Zat padat menyerupai lemak, tidak berwarna, atau granulat atau hablur putih. Terurai secara bertahap bila terkena cahaya, melebur pada suhu antara 33° - 40°, keragaman suhu akibat perbedaan kandungan molekul air. Efedrin anhidrat mempunyai suhu lebih rendah dari efedrin dengan satu setengah molekul air hidrat. Larutan bereaksi alkalis terhadap *lakmus P*.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; sedikit dan lambat larut dalam minyak mineral; larutan menjadi keruh bila efedrin mengandung air lebih dari 1%.

Baku pembanding *Efedrin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Timbang saksama lebih kurang 100 mg, tambahkan sejumlah volume *asam sulfat 0,1 N* dengan buret untuk menetralkan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Encerkan dengan air dalam labu tentukur hingga 25-ml. Campur 2 ml larutan dengan 10 ml *etanol P*, uapkan di atas tangas uap dengan dialiri udara hingga kering. Terhadap residu yang diperoleh lakukan penetapan sebagai berikut: Spektrum serapan inframerah zat yang telah digerus dengan beberapa tetes *metanol P* dan telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam serta didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Efedrin Sulfat BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara -33,0° dan -35,5°; lakukan penetapan dengan melarutkan lebih kurang 600 mg zat dalam 10 ml *eter P* dalam gelas piala yang telah ditara, tambahkan 0,6 ml *asam klorida P*, uapkan hingga kering dan keringkan residu pada suhu 105° selama 3 jam; lakukan penetapan rotasi jenis efedrin hidroklorida menggunakan larutan yang mengandung 500 mg per 10 ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5% untuk zat yang mengandung air hidrat; tidak lebih dari 0,5% untuk zat anhidrat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,030%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat Larutkan 100 mg zat dalam 40 ml air, tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N* dan 1 ml *barium klorida LP*; tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 10 menit.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*

Fase gerak Buat campuran *n-butanol P-asam asetat glasial P-air* (5:3:2); gunakan lempeng kromatografi selulosa dengan indikator fluoresen.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 16.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 10 ml *etanol P* netral, tambahkan 5 tetes *merah metil LP* dan 40,0 ml *asam klorida 0,1 N LV*. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titration residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap ml asam klorida 0,1 N setara dengan 16,52 mg C₁₀H₁₅NO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat dingin.

EFEDRIN HIDROKLORIDA

Ephedrine Hydrochloride

(-)-Efedrin hidroklorida [50-98-6]

C₁₀H₁₅NO.HCl

BM 201,70

Efedrin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₀H₁₅NO.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau hablur halus; putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Efedrin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 1 ml larutan *kalium karbonat P* (1 dalam 5) dan ekstraksi dengan 2 ml *kloroform P*: spektrum serapan inframerah ekstrak kloroform menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Efedrin Sulfat BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B, C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman-kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air dan tambahkan 1 tetes *merah metil LP*. Jika larutan berwarna kuning, akan berubah menjadi merah pada penambahan tidak lebih dari 0,10 ml *asam sulfat 0,02 N*. Jika larutan berwarna merah muda, berubah menjadi kuning pada penambahan tidak lebih dari 0,20 ml *natrium hidroksida 0,02 N*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 217° dan 220°.

Rotasi jenis <1081> Antara -33,0° dan -35,5°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan

menggunakan larutan yang mengandung 500 mg tiap 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Sulfat Larutkan 50 mg zat dalam 40 ml air, tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N* dan 1 ml *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan dalam 10 menit.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali dari yang ditetapkan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan 2 tetes *kristal violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga berwarna hijau zamrud. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 20,17 mg C₁₀H₁₅NO.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET EFEDRIN HIDROKLORIDA

Ephedrine Hydrochloride Tablet

Tablet Efedrin Hidroklorida mengandung Efedrin Hidroklorida, C₁₀H₁₅NO.HCl, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Efedrin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Pada uji *Senyawa sejenis*, bercak utama kromatogram yang diperoleh dari *Enceran larutan uji I* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Sejumlah serbuk tablet setara dengan 75 mg efedrin hidroklorida digerus dua kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, buang kloroform. Maserasi residu dengan 30 ml *etanol P* selama 20 menit, saring, uapkan filtrat di atas tangas air; keringkan residu pada suhu 80°. Larutkan 10 mg residu dalam 1 ml air, tambahkan 0,1 ml *tembaga(II) sulfat LP* dan 1 ml *natrium hidroksida 5 N*: terjadi warna ungu. Tambahkan 1 ml *eter P* dan kocok: lapisan eter berwarna ungu dan lapisan air berwarna biru.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg efedrin hidroklorida, ekstraksi dengan 5 ml *metanol P*, saring.

Enceran larutan uji I Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Enceran larutan uji II Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Efedrin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 2 mg per ml.

Fase gerak Campuran *isopropanol P-amonium hidroksida* 13,5 M-*kloroform P* (80:15:5).

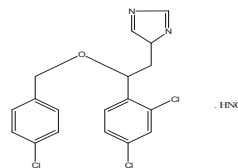
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Enceran larutan uji I*, *Enceran larutan uji II* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat. Angkat lempeng *ninhidrin LP* dan panaskan pada suhu 110° selama 5 menit. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*. Abaikan bercak dengan warna lebih lemah dari warna lapisan lempeng.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg efedrin hidroklorida, masukkan ke dalam labu destilasi 300 ml. Tambahkan 10 g *natrium klorida P*, 15 ml *natrium hidroksida 5 N* dan sedikit batu didih, lakukan destilasi uap. Tampung destilat dalam labu berisi 25 ml *asam klorida 0,05 N LV*. Atur destilasi hingga volume fase air di dalam labu tetap antara 15 - 30 ml. Harus ada *natrium klorida* yang tidak larut. Jika telah diperoleh lebih kurang 700 ml destilat, titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,05 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP*. Lanjutkan destilasi, kumpulkan 50 ml destilat dalam labu lain berisi sedikit air dan 1 ml *asam klorida 0,05 N* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,05 N LV*. Jika perlu lanjutkan destilasi hingga tidak ada lagi alkaloida yang terdestilasi. Lakukan destilasi yang sama tanpa zat uji dengan mengumpulkan volume destilat yang sama. Perbedaan hasil titrasi menunjukkan jumlah *asam klorida 0,05 N LV* yang diperlukan untuk titrasi zat uji.

*Tiap ml asam klorida 0,05 N
setara dengan 10,08 mg C₁₀H₁₅NO.HCl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

EkONAZOL NITRAT Econazole Nitrate



(±)-1-[2-[(4-klorofenil)metoksi]-2-(2,4-dikloro-fenil)etil]-1H-imidazol nitrat [68797-31-9]

C₁₈H₁₅Cl₃N₂O.HNO₃

BM 444,70

Ekonazol Nitrat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih 101,0% C₁₈H₁₅Cl₃N₂O.HNO₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Ekonazol Nitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ekonazol Nitrat BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 162° dan 166°, disertai peruraian.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-asam format P* 85% (70:20:10).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 2,0%.

Enceran larutan uji Encerkan *Larutan uji* dengan *metanol P* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar 0,0075%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, keringkan di udara dan uapi dengan uap iodum selama 1 jam. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 44,47 mg C₁₈H₁₅Cl₃N₂O.HNO₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

KRIM EKONAZOL NITRAT Econazole Nitrate Cream

Krim Ekonazol Nitrat mengandung Ekonazol Nitrat, C₁₈H₁₅Cl₃N₂O.HNO₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ekonazol Nitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Campur sejumlah krim setara dengan 40 mg ekonazol nitrat dengan 20 ml campuran *asam sulfat 1 M-metanol P* (1:4), ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 ml *diklorometan P*, buang fase organik. Basakan fase air dengan *amonias 2 M* dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 40 ml *diklorometan P*. Kumpulkan ekstrak diklorometan, kocok dengan 5 g *natrium sulfat anhidrat P*, saring dan encerkan filtrat dengan *diklorometan P* hingga 100 ml. Uapkan 50 ml filtrat hingga kering dan larutkan residu dalam 50 ml campuran *asam klorida 0,1 N-isopropanol P* (1:9). Serapan larutan pada rentang panjang gelombang 240 nm hingga 350 nm menunjukkan maksimum pada 265, 271 dan 280 nm. Perbandingan serapan maksimum pada 271 dan 280 nm adalah 1,55 hingga 1,77.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji 2* sesuai dengan puncak utama *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Buat campuran 2,5 g *kalium fosfat monobasa P* dan 2,5 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-metanol P* (1:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Buat larutan *Ekonazol Nitrat BPFI* 0,1% dalam *metanol P*.

Larutan baku internal Buat larutan mikonazol nitrat 0,05% dalam *metanol P*.

Larutan baku Buat campuran 10,0 ml *Larutan baku persediaan*, 20,0 ml *Larutan baku internal*, 45 ml *metanol P* dan 25 ml *Dapar fosfat*.

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 10 mg ekonazol nitrat, campur dengan 20,0 ml *Larutan baku internal* dan 55 ml *metanol P*, hangatkan di atas tangas air selama 30 detik dan kocok selama 1 menit. Ulangi proses penghangatan dan pengocokan dua kali dan tambahkan 25 ml *Dapar fosfat*, dinginkan dalam tangas es selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit, gunakan beningan, jika perlu saring.

Larutan uji 2 Buat dengan cara yang sama seperti pada *Larutan uji 1* dengan menggunakan 20 ml *metanol P* sebagai pengganti *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 232 nm dan kolom baja tahan karat 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit.

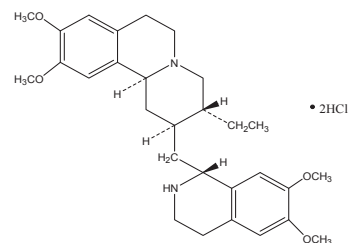
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku*, *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg ekonazol nitrat, C₁₈H₁₅Cl₃N₂O.HNO₃ dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Larutan baku* dalam persen; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ekonazol nitrat terhadap mikonazol nitrat dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Jika disimpan dalam tube aluminium, permukaan dalam harus dilapisi pelapis yang sesuai.

EMETIN HIDROKLORIDA Emetine Hydrochloride



Emetin dihidroklorida [316-42-7]

C₂₉H₄₀N₂O₄.2HCl

BM 553,57

Emetin Hidroklorida adalah garam hidroklorida dari alkaloid yang diperoleh dari *Ipecac*, atau dibuat dengan metilasi sefaelin, atau secara sintetik. Mengandung tidak

kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak kekuningan; tidak berbau; dipengaruhi cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Emetin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Sefaelin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Emetin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam *asam sulfat 0,5 N* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Emetin Hidroklorida BPFI*.

C. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B, C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 15,0% dan 19,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 0,5 ml agar terjadi warna kuning.

Sefaelin Tidak lebih dari 2%. [*Catatan Lakukan pengujian dalam cahaya redup hingga eluasi selesai.*] Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-dietilamin P* (9:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 23 mg *Sefaelin Hidroklorida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam *metanol P* sampai tanda.

Penampak bercak Larutkan 300 mg *p-nitroanilin P* dalam 25 ml *asam klorida 2 N* dan dinginkan hingga suhu lebih kurang 4°. Tambahkan dengan perlahan-lahan 5 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 25), pertahankan agar suhu tetap lebih kurang 4°. Larutan harus dibuat segar.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam

bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara selama 20 menit. Semprot dengan *natrium hidroksida 2,5 N* dan panaskan pada suhu 50° selama 5 menit. Semprot dengan *Penampak bercak*: tiap bercak sefaelin *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih kuat dari bercak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg, larutkan dalam 5 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan. Biarkan dingin, tambahkan 10 ml *dioksan P*, 5 ml *raksa(II) asetat LP* dan 3 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perkorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 27,68 mg $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI EMETIN HIDROKLORIDA

Emetine Hydrochloride Injection

Injeksi Emetin Hidroklorida adalah larutan steril Emetin Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung sejumlah Emetin Hidroklorida Anhidrat, $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl$, setara dengan emetin hidroklorida tidak kurang dari 84,0% dan tidak lebih dari 94,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Emetin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Sefaelin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Uapkan 1 ml pada tangas uap hingga kering, sisa menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Emetin Hidroklorida*.

B. Menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi C* dalam *Emetin Hidroklorida*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,0.

Sefaelin [*Catatan Lakukan pengujian dalam cahaya redup hingga eluasi selesai.*]

Larutan baku, Penampak bercak Buat seperti tertera pada Sefaelin dalam Emetin Hidroklorida.

Larutan uji Uapkan 1,0 ml pada tangas uap sampai kering dengan dialiri *nitrogen P*. Larutkan sisa dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Sefaelin* dalam *Emetin Hidroklorida*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,4 unit Endotoksin FI per mg emetin hidroklorida.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

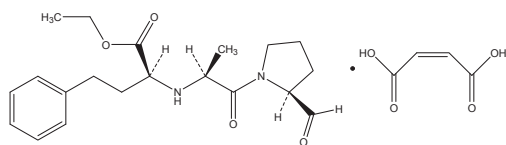
Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 120 mg emetin hidroklorida, masukkan dalam alat pengekstraksi yang cocok berisi 20 ml air. Tambahkan amonium hidroklorida 6 N hingga larutan bereaksi alkalis kuat dan ekstraksi dengan eter *P* hingga 0,5 ml lapisan air yang sedikit diasamkan dengan asam klorida *P* tidak memberikan endapan dengan penambahan beberapa tetes kalium raksa(II) iodida *LP*. Uapkan kumpulan ekstrak eter di atas tangas uap, biarkan beberapa ml eter yang tersisa menguap secara spontan. Tambahkan pada residu 2 ml etanol *P* netral, 30,0 ml asam sulfat 0,02 N *LV*, hangatkan hati-hati hingga larut, dinginkan, tambahkan merah metil *LP* dan titrasi kelebihan asam dengan natrium hidroksida 0,02 N *LV*.

Tiap ml asam sulfat 0,02 N
setara dengan 5,536 mg $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

ENALAPRIL MALEAT

Enalapril Maleate



1-[N-[(S)-1-Karboksi-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolin 1'-etil ester, maleat (1:1) [76095-16-4]

$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

BM 492,52

Enalapril Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih kotor; melebur pada suhu lebih kurang 144°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam pelarut organik non polar; sukar larut dalam pelarut organik semi polar; agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; mudah larut dalam metanol dan dalam dimetilformamida.

Baku pembanding *Enalapril Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Enalapril Maleat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -41,0° dan -43,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam metanol *P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan suhu 60° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpi.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0% dari satu cemaran dengan waktu retensi relatif 1,10, tidak lebih dari 0,3% dari cemaran lainnya dan total cemaran tidak lebih dari 2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 6,8, Dapar fosfat pH 2,5; Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan Enalapril diketopiperazin, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Enalapril Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, dengan *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 3 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase setiap cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_T} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan Baku*; C_T adalah kadar enalapril maleat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak setiap cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak enalapril maleat dari *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 6,8 Timbang lebih kurang 2,8 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 900 ml air. Atur pH lebih kurang 6,8 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 9 M*, encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar fosfat pH 2,5 Timbang lebih kurang 2,8 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 900 ml air. Atur pH lebih kurang 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Buat campuran *dapar fosfat pH 6,8-asetonitril P* (19:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *dapar fosfat pH 6,8-asetonitril P* (17:33), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran bervariasi *Larutan A* dan *Larutan B*, jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem dalam Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *dapar fosfat pH 2,5-asetonitril P* (95:5), saring dan awaudarakan.

Larutan enalapril diketopiperazin Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Enalapril Maleat BPFI* dan masukkan hati-hati pada dasar gelas piala 100 ml hingga membentuk suatu gundukan. Letakkan gelas piala tersebut diatas lempeng pemanas pada lebih kurang setengah dari suhu maksimum lempeng pemanas dan panaskan selama lebih kurang 5 - 10 menit hingga meleleh. Segera pindahkan gelas piala dari pemanas dan biarkan hingga dingin [Catatan Hindarkan pemanasan berlebihan untuk mencegah penguraian karena panas menyebabkan warna coklat.] Tambahkan 50 ml asetonitril dan sonikasi selama beberapa menit hingga larut. Larutan ini mengandung enalapril diketopiperazin antara 0,2 - 0,4 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Enalapril Maleat BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Tambahkan 1 ml *Larutan enalapril diketopiperazin* ke dalam 50 ml *Larutan baku* dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg enalapril maleat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 15 cm x 4,1 mm berisi bahan pengisi *L21*. Pertahankan suhu kolom pada 70° dan laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	95	5	Keseimbangan
0 – 20	95 → 40	5 → 60	Gradien linier
20 – 25	40	60	Isokratik
25 – 26	40 → 95	60 → 5	Gradien linier
26 – 30	95	5	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut adalah 1,0 dan 2,1; resolusi, *R*, antara enalapril dan enalapril diketopiperazin tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ENALAPRIL MALEAT Enalapril Maleate Tablet

Tablet Enalapril Maleat mengandung Enalapril Maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Enalapril Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Enalaprilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisa kuantitatif; jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut seperti tertera pada *Prosedur keseragaman kandungan* dalam *Keseragaman sediaan* kecuali gunakan *dapar fosfat pH 6,8* menggantikan *Dapar* pada pembuatan *Larutan baku*, gunakan alikuot yang disaring dan jika perlu buat modifikasi untuk kadar uji dan baku yang sesuai.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Dapar dan Fase gerak Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Enalapril Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml *Dapar*, kocok dan jika perlu sonikasi hingga larut. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur yang cukup untuk mendapatkan larutan dengan kadar 0,1 mg per ml. Buat seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*, dimulai dengan "Tambahkan sejumlah volume *Dapar* hingga setengah dari volume nominal labu tentukur".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 μ m. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 300 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0, faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% [Catatan Faktor ikutan puncak enalapril dapat diminimumkan dengan pengaturan suhu kolom antara 45° - 50° dan kenaikan pH komponen berair Fase gerak dari pH 2,2 menjadi pH 2,6; faktor kapasitas dapat dinaikkan dengan menurunkan jumlah asetronitril dalam Fase gerak.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

T adalah jumlah mg enalapril maleat dalam tiap tablet seperti tertera pada etiket, *C* adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar enalapril maleat dalam mg per ml *Larutan uji* sesuai jumlah tiap tablet pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enalapril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 5,0% jumlah semua senyawa sejenis termasuk enalaprilat dan enalapril diketopiperazin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku enalaprilat, Larutan enalapril diketopiperazin, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku senyawa sejenis Pipet 1 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan baku, Larutan uji, Larutan baku senyawa sejenis* dan *Dapar* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak dalam larutan uji yang lebih besar dari 0,1% respons puncak enalapril, yang tidak teramati dalam *Dapar*. Hitung persentase enalapril anhidrat (sebagai enalapril maleat) dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{492,52}{348,39} \right) \left(\frac{CV}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \left(\frac{100}{L} \right)$$

C adalah kadar *Enalaprilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 492,52 dan 348,39 berturut-turut adalah bobot molekul enalapril maleat dan enalapril anhidrat; *V* adalah kapasitas nominal dalam ml labu tentukur yang mengandung *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enalapril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; dan *L* adalah jumlah enalapril maleat dalam mg pada tablet seperti tertera pada etiket. Hitung persentase enalapril diketopiperazin (sebagai enalapril maleat) dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{492,52}{358,44} \right) \left(\frac{C'V}{N} \right) \left(\frac{r_U}{1,25r_S} \right) \left(\frac{100}{L} \right)$$

C' adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku senyawa sejenis*; 492,52 dan 358,44 berturut-turut adalah bobot molekul enalapril maleat dan enalapril diketopiperazin; *V* adalah kapasitas nominal dalam ml labu tentukur yang mengandung *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak enalapril diketopiperazin dalam *Larutan uji*; 1,25 adalah respons relatif enalapril diketopiperazin terhadap enalapril maleat; r_S adalah respons puncak enalapril dalam *Larutan baku senyawa sejenis*; dan *L* adalah jumlah enalapril maleat dalam mg pada tablet seperti tertera pada etiket. Hitung persentase senyawa sejenis lainnya, dengan rumus:

$$\left(\frac{C'V}{N}\right)\left(\frac{r_R}{r_S}\right)\left(\frac{100}{L}\right)$$

r_R adalah jumlah respons senyawa sejenis selain asam maleat, enalapril, enalaprilat dan enalapril diketopiperazin dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak enalapril dari *Larutan baku* masing-masing senyawa sejenis.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Timbang lebih kurang 1,38 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 800 ml air. Atur pH hingga lebih kurang 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (75:25), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku enalaprilat Timbang seksama sejumlah *Enalaprilat BPFi*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan enalapril diketopiperazin Timbang lebih kurang 20 mg *Enalapril Maleat BPFi* dan masukkan hati-hati pada dasar gelas piala 100-ml hingga membentuk suatu gundukan. Letakkan gelas piala tersebut diatas lempeng pemanas pada lebih kurang setengah dari suhu maksimum lempeng pemanas dan panaskan selama lebih kurang 5 - 10 menit hingga meleleh. Angkat segera gelas piala dari pemanas dan biarkan hingga dingin [*Catatan Hindarkan pemanasan berlebihan untuk mencegah penguraian karena panas menyebabkan warna cokelat.*] Setelah dingin tambahkan 50 ml *asetonitril P* dan sonikasi selama beberapa menit hingga larut. Larutan ini mengandung enalapril diketopiperazin antara 0,2 - 0,4 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20,0 mg *Enalapril Maleat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Pipet 0,5 ml *Larutan baku enalaprilat* ke dalam labu tentukur tersebut, dan tambahkan lebih kurang 50 ml *Dapar* hingga larut, jika perlu sonikasi. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Enalapril Maleat BPFi* lebih kurang 0,2 mg per ml dan *Enalaprilat BPFi* 0,002 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 0,5 ml *Larutan enalapril diketopiperazin* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur, tambahkan sejumlah volume *Dapar* lebih kurang setengah dari volume nominal labu tentukur, sonikasi selama 15 menit dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda, kocok dan sonikasi selama 15 menit. Saring melalui penyaring membran dengan porositas

0,45 µm atau lebih kecil dan buang filtrat pertama. Larutan ini mengandung enalapril maleat 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif asam maleat, enalaprilat, enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut lebih kurang 0,3; 0,5; 1,0 dan 1,5 [*Catatan Respons puncak hasil penguraian enalapril diketopiperazin karena panas (jika ada, waktu retensi relatifnya lebih kurang 1,2) tidak lebih besar dari 15% respons enalapril diketopiperazin*]; efisiensi kolom untuk enalaprilat, enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut tidak kurang dari 1000, 300 dan 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan enalapril tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak asam maleat dan enalaprilat, antara puncak enalaprilat dan enalapril, antara puncak enalapril dan enalapril diketopiperazin masing-masing tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak enalaprilat: simpangan baku relatif enalapril pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan respons puncak enalaprilat tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, dalam tiap tablet yang digunakan, dengan rumus:

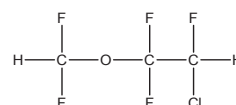
$$\left(\frac{CV}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Enalapril Maleat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*, *V* adalah kapasitas nominal dalam ml labu tentukur yang berisi *Larutan uji*, *N* adalah jumlah tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enalapril *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ENFLURAN

Enflurane



2-Kloro-1,1,2-trifluoroetil difluorometil eter [13838-16-9]
 $C_3H_2ClF_5O$ BM 184,49

Enfluran mengandung tidak kurang dari 99,9% dan tidak lebih dari 100,0% $C_3H_2ClF_5O$.

Pemerian Cairan mudah menguap; jernih, tidak berwarna; stabil; bau lemah, tidak mudah terbakar.

Kelarutan Sukar larut dalam air; bercampur dengan pelarut organik, pelarut lemak dan pelarut minyak.

Baku pembanding *Enfluran BPFI*; setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah lapisan film tipis menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Enfluran BPFI*.

Bobot jenis <981> Tidak kurang dari 1,516 dan tidak lebih dari 1,519.

Jarak destilasi <1011> *Metode II* Antara 55,5° dan 57,5°, jika perlu gunakan faktor koreksi 0,041° per mm.

Indeks bias <1001> Tidak kurang dari 1,3020 dan tidak lebih dari 1,3038 pada suhu 20°.

Keasaman-kebasaan Kocok 20 ml zat dengan 20 ml air bebas karbon dioksida P selama 3 menit dan biarkan lapisan terpisah: untuk menetralkan lapisan air diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml *natrium hidroksida 0,010 N* atau tidak lebih dari 0,60 ml *asam klorida 0,010 N* dengan indikator *ungu bromokresol LP*.

Air <1031> *Metode I* tidak lebih dari 0,14%

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 2 mg; uapkan 10,0 ml dalam cawan penguap yang telah ditara, pada suhu kamar dan keringkan sisa pada suhu 50° selama 2 jam.

Klorida <361> Kocok 25 ml zat dengan 25 ml air selama 5 menit dan biarkan cairan terpisah sempurna. Pisahkan lapisan air, pada lapisan air tambahkan 1 tetes *asam nitrat P* dan 5 tetes *perak nitrat LP*: opalesensi yang dihasilkan tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh larutan yang mengandung 0,35 ml *asam klorida 0,020 N*.

Ion fluorida Tidak lebih dari 10 µg per ml. [Catatan Untuk seluruh pengujian gunakan peralatan plastik.]

Dapar pH 5,25 Larutkan 110 g *natrium klorida P* dan 1 g *natrium sitrat P* dalam 700 ml air dalam labu tentukur 2000-ml. Tambahkan hati-hati 150 g *natrium hidroksida P* dan kocok hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang, sambil diaduk, tambahkan hati-hati 450 ml *asam asetat glasial P* pada larutan dingin. Dinginkan, tambahkan 600 ml *isopropanol P*, encerkan dengan air sampai tanda; pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 221 mg *natrium fluorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 150° selama 4 jam, masukkan ke

dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 20 ml air, kocok hingga larut. Tambahkan 1,0 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500), encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 1 mg ion *fluorida*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dari bahan plastik.

Larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Dapar pH 5,25* hingga diperoleh larutan 100 ml dengan kadar 1, 3, 5, dan 10 µg per ml.

Larutan uji Kocok 25 ml zat dengan 25 ml air selama 5 menit, biarkan cairan terpisah sempurna. Pindahkan 5,0 ml lapisan air ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Dapar pH 5,25* sampai tanda.

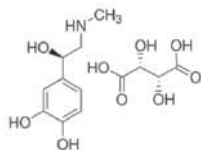
Prosedur Ukur potensial *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam mV seperti tertera pada *Titrimetri* <711> menggunakan pH meter yang mempunyai keberulangan minimum lebih kurang 0,2 mV dan dilengkapi dengan sistem elektrode ion spesifik fluorida-kalomel berlapis kaca. [Catatan Pada waktu pengukuran, celupkan elektrode ke dalam larutan yang telah dipindahkan ke dalam gelas piala 150 ml berisi pengaduk magnetik berlapis politetrafluoroetilen. Aduk selama 1-2 menit hingga tercapai keseimbangan, rekam potensial. Bilas dan keringkan elektrode setiap pengukuran, hati-hati agar kristal elektrode ion spesifik tidak rusak.] Buat kurva baku logaritma kadar ion fluorida *Larutan baku* dalam µg per ml terhadap potensial dalam mV. Tentukan kadar ion fluorida dalam µg per ml *Larutan uji*, berdasarkan hasil pengukuran potensial *Larutan uji* dan kurva baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan sejumlah volume yang sesuai, tidak lebih dari 30 µl, ke dalam kromatograf gas yang dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom baja tahan karat 3 m x 4 mm berisi bahan pengisi 20% fase diam *G4* pada partikel penyangga *SLA 60* - 80 mesh. Pertahankan suhu injektor pada suhu lebih kurang 200° dan suhu kolom diatur secara terprogram dengan kenaikan suhu 6° per menit dari 60° - 125°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir 60 ml per menit. Hitung persentase kemurnian dengan membagi luas puncak enfluran dengan jumlah luas semua puncak dalam kromatogram dikalikan 100.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan terlindung panas berlebihan.

EPINEFRIN BITARTRAT

Epinephrine Bitartrate



Garam (-)-3,4-dihidroksi- α -[(metilamino)metil] benzil alkohol (+)-tartrat (1:1) [51-42-3]
 $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$ BM 333,29

Epinefrin Bitartrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih keabu-abuan atau abu-abu cokelat muda perlahan menjadi gelap pada paparan cahaya dan udara. Larutan dalam air bersifat asam terhadap lakmus, pH lebih kurang 3,5.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sedikit larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Epinefrin Bitartrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan. *Norepinefrin Bitartrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 20 ml air yang mengandung lebih kurang 100 mg *natrium bisulfat P*. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga larutan berbau amoniak dan dinginkan dalam lemari pendingin selama 1 jam. Saring endapan, cuci tiga kali, tiap kali dengan 2 ml air dingin, dengan 5 ml *etanol P* dingin dan terakhir dengan 5 ml *eter P* dingin, keringkan dalam hampa udara di atas *Silika gel P* selama 3 jam. Epinefrin yang dihasilkan memenuhi *Identifikasi* berikut.

A. Pada 5 ml *Dapar fitalat pH 4,0*, tambahkan 0,5 ml larutan agak asam epinefrin yang dihasilkan (1 dalam 1000) dan 1,0 ml *iodum 0,1 N*, biarkan selama 5 menit, tambahkan 2 ml larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 40); terjadi warna merah tua.

B. Rotasi jenis antara -50° dan $-53,5^\circ$; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Rotasi Optik dan Rotasi Jenis* <1091> menggunakan 200 mg epinefrin yang ditimbang seksama, dan dilarutkan dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) hingga 10,0 ml.

Jarak lebur <1021> Antara 147° dan 152° , disertai peruraian.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Adrenalon Daya serap pada panjang gelombang 310 nm tidak lebih dari 0,2; lakukan penetapan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> menggunakan larutan dalam *asam klorida P* (1 dalam 200) yang mengandung 4 mg per ml.

Norepinefrin bitartrat Tidak lebih dari 4,0%.

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n-butanol P*-air-asam format *P* (7:2:1)

Larutan baku epinefrin Timbang saksama sejumlah *Epinefrin Bitartrat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 200 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan baku norepinefrin Timbang saksama sejumlah *Norepinefrin Bitartrat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 8,0 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg larutan dalam 1,0 ml air dan encerkan dengan *metanol P* hingga 10,0 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan baku epinefrin*, *Larutan baku norepinefrin* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Biarkan bercak mengering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan, berisi fase gerak hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan mengering dalam aliran udara hangat. Semprot dengan *Folin-Ciocalteu-Fenol LP*, kemudian dengan larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10). Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku epinefrin*. Bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih besar dan intensif dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku norepinefrin*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg, larutkan dalam 20 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan. Tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 33,33 mg $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI EPINEFRIN

Epinephrine Injection

Injeksi Epinefrin adalah larutan steril Epinefrin dalam *Air untuk Injeksi* yang disiapkan dengan bantuan asam klorida atau dapar lain yang sesuai, mengandung Epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Epinefrin Bitartrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi; gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Pada 5 ml larutan dapar asam ftalat pH 4,0 (pada 50 ml *kalium biftalat 0,2 M* tambahkan 0,1 ml *asam klorida 0,2 M*, encerkan dengan air hingga 200 ml) tambahkan 0,5 ml injeksi dan 1 ml *iodum 0,1 N* campur dan biarkan selama 5 menit. Tambahkan 2 ml larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 40): terjadi warna merah tua.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Kejernihan dan warna larutan

Larutan baku Pipet 2 ml larutan *iodum 0,1 N* ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan dengan mengamati sejumlah volume injeksi (*Larutan uji*) dalam tabung kaca jernih yang sesuai dengan latar belakang putih: tidak berwarna merah muda dan tidak terdapat endapan. Jika ada warna kuning dalam *Larutan uji*, tentukan serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm dengan spektrofotometer yang sesuai pada panjang gelombang 460 nm: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 357,0 unit Endotoksin FI per mg epinefrin.

pH <791> Antara 2,2 dan 5,0.

Keasaman total Pipet 5 ml injeksi ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 10 ml air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV* hingga pH 7,40. Lakukan penetapan blangko dan jika perlu lakukan koreksi. Diperlukan tidak lebih dari 25,0 ml *natrium hidroksida 0,01 N LV*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Ke dalam 1000 ml larutan *natrium fosfat monobasa 0,05 M*, tambahkan lebih kurang 519 mg natrium 1-oktanasulfonat dan lebih kurang 45 mg *dinatrium edetat P*. Atur pH hingga 3,8 dengan penambahan *asam fosfat P*. Campur 85 bagian larutan ini dengan 15 bagian *metanol P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Epinefrin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 mg epinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 10 mg dopamin hidroklorida ke dalam 100 ml *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif epinefrin dan dopamin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,0; resolusi, *R*, antara puncak epinefrin dan puncak dopamin hidroklorida tidak kurang dari 3,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{183,20}{333,29} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Epinefrin Bitartrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 183,20 dan 333,29 berturut-turut adalah bobot molekul epinefrin dan epinefrin bitartrat; *V* adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tidak tembus cahaya, lebih baik menggunakan wadah kaca Tipe I.

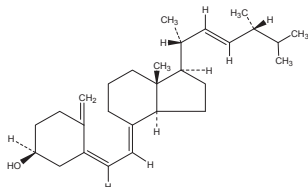
Penandaan Etiket menyatakan injeksi tidak boleh digunakan jika terjadi perubahan warna menjadi merah

muda atau lebih gelap dari kuning terang atau terjadi endapan.

ERGOKALSIFEROL

Vitamin D

Ergocalciferol



3β,5Z,7E,22E-9,10-Sekoergosta-5,7,10(19),22-tetraena-3-ol [50-14-6]

C₂₈H₄₄O

BM 396,65

Ergokalsiferol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₈H₄₄O.

Pemerian Hablur; putih; tidak berbau; dapat terpengaruh oleh cahaya dan udara.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter dan dalam minyak lemak.

Baku pembanding *Ergokalsiferol BPFI*; simpan ditempat sejuk, terlindung cahaya. *Ergosterol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. Biarkan mencapai suhu kamar sebelum wadah dibuka. *Vitamin D untuk Penetapan Kesesuaian Sistem BPFI*; simpan di tempat sejuk, terlindung dari cahaya. Biarkan mencapai suhu kamar sebelum wadah dibuka. Tidak boleh dikeringkan. Masukkan isi ampul yang tidak terpakai ke dalam wadah tertutup rapat dan simpan di bawah *nitrogen P* di tempat gelap dan sejuk.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Ergokalsiferol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ergokalsiferol BPFI*, daya serap masing-masing pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Ke dalam larutan lebih kurang 0,5 mg zat dalam 5 ml *kloroform P* tambahkan 0,3 ml *anhidrida asetat P* dan 0,1 ml *asam sulfat P*, kocok kuat-kuat: terjadi warna merah terang dan dengan cepat berubah menjadi ungu, biru dan akhirnya hijau.

D. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Tanpa pemanasan dan secepatnya, buat larutan skualan (1 dalam 100) dalam *kloroform P* mengandung 50 mg zat uji per ml.

Larutan baku Tanpa pemanasan dan secepatnya, buat larutan skualan (1 dalam 100) dalam *kloroform P* mengandung 50 mg *Ergokalsiferol BPFI* per ml.

Larutan ergosterol Tanpa pemanasan dan secepatnya, buat larutan skualan (1 dalam 100) dalam *kloroform P* yang mengandung 100 µg *Ergosterol BPFI* per ml.

Fase gerak Campuran sama banyak *sikloheksan P* dan *eter P*.

Penampak bercak Larutan *asetil klorida P* (1 dalam 50) dalam *antimon triklorida LP*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan ergosterol* pada jarak yang sama dan lebih kurang 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *Silika gel P* 20 cm x 20 cm setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Pengembangan dan penetapan selanjutnya dilakukan di tempat gelap. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, dan semprot dengan *Penampak bercak*. Kromatogram yang diperoleh dari larutan uji menunjukkan area jingga kekuningan, mempunyai harga *R_f* yang sama seperti larutan baku *Ergokalsiferol BPFI* dan dapat terlihat area ungu di bawah area ergokalsiferol. Warna area ungu tidak lebih intensif dari area ungu dalam kromatogram yang diperoleh dari larutan ergosterol.

Jarak lebur <1021> *Metode III* Antara 115° dan 119°.

Rotasi jenis <1081> Antara +103° dan +106°, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 150 mg tiap 10 ml. Buat larutan secepatnya, gunakan ergokalsiferol dari wadah yang dibuka tidak lebih dari 30 menit dan tetapkan rotasi jenis dalam 30 menit setelah pembuatan larutan.

Zat mereduksi Ke dalam 10 ml larutan (1 dalam 100) dalam *etanol mutlak P* tambahkan 0,5 ml larutan *biru tetrazolium P* dalam *etanol mutlak P* (1 dalam 200). Tambahkan 0,5 ml larutan *tetrametilamonium hidroksida LP-etanol mutlak P* (1:9). Biarkan campuran selama 5 menit, ukur waktu secara saksama, tambahkan 1 ml *asam asetal glasial P*. Buat blangko dengan cara yang sama menggunakan 10 ml *etanol mutlak P*. Tetapkan serapan larutan pada panjang gelombang 525 nm, terhadap blangko: Serapan tidak lebih besar dari yang diperoleh dari larutan yang mengandung 0,2 µg per ml *hidrokuinon P* dalam *etanol mutlak P* dengan cara yang sama.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Heksan dehidrat, Sistem kromatografi, Larutan kesesuaian sistem dan Uji kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kolekalsiferol*.

Larutan baku [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah dan buat larutan segar tiap hari.] Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Ergokalsiferol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam *toluen P* tanpa pemanasan, tambahkan *toluen P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh kadar lebih kurang 120 µg per ml.

Larutan uji [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah dan buat larutan segar tiap hari.] Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, dan lakukan dengan cara yang sama seperti pada *Larutan baku*, dimulai dari "Larutkan dalam *toluen P* tanpa pemanasan" hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 120 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (5-10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg ergokalsiferol, $C_{28}H_{44}O$ dengan rumus:

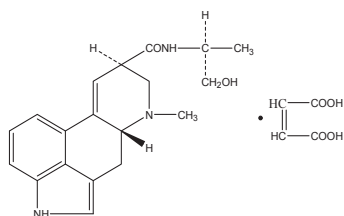
$$0,25 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ergokalsiferol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap berisi *nitrogen P*, ditempat sejuk terlindung dari cahaya.

ERGOMETRIN MALEAT

Ergonovin Maleat



9,10-Didehidro-N[(S)-2-hidroksi-1-metiletil]-6-metil-ergolina-8β-karboksamida maleat (1:1) (garam) [129-51-1]

$C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 441,48

Ergometrin Maleat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ dihitung terhadap zat yang lebih dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih sampai putih keabu-abuan atau kuning pucat; lama-kelamaan berwarna gelap jika terpapar cahaya; tidak berbau.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Ergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ergometrin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ergometrin Maleat BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum 311 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Harga R_f bercak utama berwarna biru dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* seperti tertera pada pengujian *Alkaloida sejenis*.

Rotasi jenis <1081> Antara +51° dan +56°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per 10 ml dalam tabung 1 dm.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 3 jam.

Alkaloida sejenis Tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari dan sedikit mungkin cahaya buatan.] Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Penampak bercak Larutkan 1 g *p*-dimetilamino benzaldehida *P* dalam campuran 50 ml asam klorida *P*.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-air (75:25:3).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam campuran *etanol P*-amonium hidroksida *P* (9:1) hingga kadar 10 mg per ml. Gunakan segera setelah pembuatan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dalam campuran *etanol P*-amonium hidroksida *P* (9:1) hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *etanol P*-amonium hidroksida *P* (9:1) hingga kadar 0,2 mg; 0,1 mg dan 0,05 mg per ml. Gunakan segera setelah pembuatan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku*, semua *Enceran larutan baku* dan

Larutan uji pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Segera keringkan dengan dialiri *nitrogen P* selama 2 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*. Bandingkan bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji*, dengan bercak *Enceran larutan baku*. Bercak dari *Enceran larutan baku* 0,20 mg; 0,10 mg dan 0,05 mg per ml setara dengan 2,0%, 1,0% dan 0,50% cecaran.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Pipet 5,0 ml masing-masing *Larutan baku*, *Larutan uji* dan air sebagai blangko ke dalam masing-masing Erlmeyer. Masing-masing tambahkan 10,0 ml *p-dimetilaminobenzaldehida P*, aduk terus-menerus, diamkan selama 20 menit. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 555 nm. Hitung kadar dalam mg ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Ergometrin Maleat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat sejuk.

INJEKSI ERGOMETRIN MALEAT

Injeksi Ergonovin Maleat

Ergometrin maleate injection

Injeksi Ergometrin Maleat adalah larutan steril dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung Ergometrin Maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Harga R_f bercak utama berwarna biru *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Alkaloida sejenis*.

pH <1071> Antara 2,7 dan 3,5.

Alkaloid sejenis Tidak lebih dari 2,0% [*Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari dan sedikit mungkin cahaya buatan.*]

Larutan baku dan *Enceran larutan baku* Lakukan seperti tertera pada uji *Alkaloida sejenis* dalam Ergometrin Maleat.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 5 mg ergometrin maleat ke dalam corong pisah, dan ekstraksi tiga kali tiap, kali dengan 5 ml *kloroform P*. Buang ekstrak kloroform. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga bereaksi basa terhadap kertas lakmus P dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 5 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak dengan dialiri gas *nitrogen P* tanpa pemanasan hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 ml campuran *etanol P-amonium hidroksida P* (9:1).

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Alkaloida sejenis* dalam Ergometrin Maleat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat 0,05 M Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa P dalam 600 ml air, atur pH 2,1 dengan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat dan awaudarakan campuran *Dapar fosfat 0,05 M-asetonitril P* (80:20), sehingga waktu rentasi lebih kurang 3 menit dengan laju alir 1 ml per menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, dan tambahkan air secukupnya setara dengan 10% volume akhir, hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg ergometrin maleat, encerkan dengan *Fase gerak* dan jika perlu tambahkan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml. Volume injeksi dan air yang ditambahkan setara dengan 10% volume akhir.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 312 nm dan kolom 30 cm x 3 mm berisi bahan pengisi L1. Lakukan lima kali penyuntikan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak ergometrin maleat pada waktu retensi yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg

ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CD}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Ergometrin Maleat BPFI* dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; D adalah faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal tidak tembus cahaya, sebaiknya kaca Tipe I, dan di tempat sejuk.

TABLET ERGOMETRIN MALEAT

Tablet Ergonovin Maleat Ergometrine Maleate Tablet

Tablet Ergometrin Maleat mengandung Ergometrin Maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Harga R_f bercak utama berwarna biru *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada uji *Alkaloida sejenis*.

Disolusi <1231>

Media: 900 ml air

Alat tipe I: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan pengukuran fluorometri alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan larutan baku *Ergometrin Maleat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang eksitasi 322 nm dan panjang gelombang emisi 428 nm.

Toleransi Dalam 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Alkaloid sejenis Tidak lebih dari 5,0% [*Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari langsung dan sedikit mungkin cahaya lampu.*] Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penampak bercak Larutkan secara hati-hati 800 mg p-dimetilamino-benzaldehida dalam campuran *etanol P-asam sulfat P* (101:11).

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (75:25:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Ergometrin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 10 ml air, tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga bereaksi basa terhadap kertas lakmus *P*. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* tanpa pemanasan, hingga kering. Larutkan dan encerkan residu hingga 10,0 ml dengan *Fase gerak*.

Enceran larutan baku A, B, C dan D Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar (A) 125 µg per ml setara dengan 5,0% zat uji, (B) 75 µg per ml setara dengan 3,0% zat uji, (C) 25 µg per ml setara dengan 1,0% zat uji, (D) 12,5 µg per ml setara dengan 0,5% zat uji.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg ergometrin maleat, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 10 ml air, tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga bereaksi alkalis terhadap kertas lakmus *P*. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak dengan dialiri gas *nitrogen P* tanpa pemanasan, hingga kering. Larutkan sisa dalam 2,0 ml *Fase gerak*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku A, B, C dan D* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan *Fase gerak* menguap dalam aliran udara dingin. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet panjang gelombang 365 nm. Semprot lempeng dengan Penampak bercak dan tandai bercak utama dan bercak lain berwarna biru. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*: jumlah intensitas bercak lain *Larutan uji* tidak lebih dari 5,0% senyawa sejenis.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat 0,05 M, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Ergometrin Maleat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg ergometrin maleat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit, dinginkan pada suhu kamar, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan sentrifus. Gunakan beningan seperti tertera pada *Prosedur*.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Ergometrin Maleat*. Hitung jumlah dalam mg ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

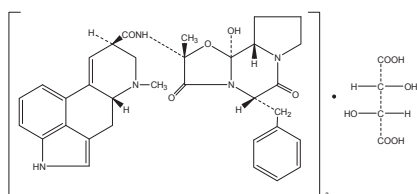
$$50 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ergometrin Maleat BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ERGOTAMIN TARTRAT

Ergotamine Tartrate



Ergotamini tartrat (2:1) (garam) [379-79-3]
 $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ BM 1313,43

Ergotamin Tartrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih hingga kekuningan; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 180° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam 500 bagian air dan dalam 500 bagian etanol.

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Kromatogram *Larutan uji* yang dibuat seperti tertera pada *Uji Alkaloida sejenis* menunjukkan bercak utama berfluoresensi dan bercak utama biru sesuai dengan harga R_f bercak utama dari *Larutan baku A*.

Rotasi jenis ergotamin basa <1081> Antara -155° dan -165° [*Catatan Untuk pengujian ini, gunakan kloroform P yang kandungan alkoholnya sudah dihilangkan terlebih dahulu dengan pencucian dengan air.*] Larutkan lebih kurang 350 mg zat dalam 25 ml larutan asam tartarat P (1 dalam 100) di dalam corong pisah, tambahkan 500 mg *natrium bikarbonat P*, dan campur perlahan-lahan dengan saksama. Tambahkan 10 ml *kloroform P*, kocok

kuat-kuat dan sesudah lapisan memisah, alirkan lapisan kloroform melalui penyaring kecil yang telah dibasahi dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 50-ml. Segera lanjutkan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, lewatkan ekstrak melalui penyaring yang sama. Tempatkan labu dalam tangas pada suhu 20° selama 10 menit. Atur volume ekstrak hingga 50,0 ml pada suhu 20° dengan menambahkan *kloroform P*. Campur larutan dan tentukan sudut putaran pada suhu 20°. Tentukan kadar ergotamin dalam larutan *kloroform P* dengan menguapkan 25,0 ml alikuot pada penguap rotasi hingga kering pertahankan suhu tangas di bawah 45°. Larutkan residu dalam 25 ml asam asetat glasial P, tambahkan 1 tetes kristal violet LP, dan titrasi dengan asam perklorat 0,05 N LV hingga warna hijau-zamrut. Lakukan penetapan blangko. Tiap ml asam perklorat 0,05 N setara dengan 29,08 mg $C_{33}H_{35}N_5O_5$. Dari sudut putaran larutan dan kadar ergotamin basa.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg.

Alkaloida sejenis [*Catatan Lakukan pengujian terlindung dari cahaya matahari dan sekecil mungkin pengaruh cahaya lampu.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran eter *P*-dimetilformamida *P*-kloroform *P*-etanol mutlak *P* (70:15:10:5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFI*, larutkan dalam campuran *kloroform P*-metanol *P* (9:1) hingga kadar 10,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *kloroform P*-metanol *P* (9:1) hingga kadar 0,2 mg; 0,1 mg; 0,05 mg dan 0,025 mg per ml berturut-turut setara dengan 2,0%; 1,0%; 0,5%; 0,25% *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50,0 mg zat larutkan dalam 5,0 ml campuran *kloroform P*-metanol *P* (9:1).

Penampak bercak Larutan segar 200 mg *p*-(dimetilamino) benzaldehida *P* dalam campuran 5,5 ml asam klorida *P* dan 4,5 ml air.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan masing-masing *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Tempatkan setiap totolan di atas botol terbuka yang berisi amonium hidroksida *P*, selama 20 detik, biarkan lempeng mengering pada aliran udara dingin, selama 20 detik. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan selama 15 menit dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 17 cm. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dengan aliran udara dingin selama lebih kurang 2 menit, dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Keringkan lempeng pada suhu 60° selama lebih kurang 5 menit, dan bandingkan kromatogram: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama

Larutan baku; dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari intensitas bercak utama *Enceran larutan baku* 2,0% dan tidak lebih dari satu bercak lain selain bercak utama yang mempunyai intensitas lebih besar dari bercak utama *Enceran larutan baku* 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutkan dalam 15 ml campuran *anhidrida asetat P-asam asetat glasial P* (6:100). Tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,05 N LV* menggunakan buret 10 ml. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam perklorat 0,05 N
setara dengan 32,84 mg $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, simpan di tempat dingin.

INJEKSI ERGOTAMIN TARTRAT

Ergotamine Tartrate Injection

Injeksi Ergotamin Tartrat adalah larutan steril yang mengandung Ergotamin Tartrat dan epimer-epimer tartrat, ergotaminin dan senyawa alkaloid lainnya dalam *Air untuk Injeksi* dengan penambahan asam tartrat dan stabilisator yang sesuai. Setiap ml mengandung tidak kurang dari 450 µg dan tidak lebih dari 550 µg alkaloid total. Kandungan ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$, tidak kurang dari 52,0% dan tidak lebih dari 74,0% dari kandungan alkaloid total. Mengandung Ergotaminin Tartat tidak lebih dari 45,0% dari kandungan alkaloid total.

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya. Simpan dalam tempat dingin; *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 357,0 unit Endotoksin FI per mg ergotamin tartrat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Kloroform Gunakan larutan segar *kloroform P* yang sudah dijenuhkan dengan air.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Ergotamin Tartrat BPFI*, larutkan dalam 50 ml *etanol encer P*, jika perlu hangatkan, encerkan dengan air hingga kadar 50,0 µg per ml.

Larutan ergotamin Pipet sejumlah volume injeksi setara lebih kurang 5 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 5 ml *Kloroform* dan natrium karbonat kira-kira setara satu per sepuluh bobot injeksi yang digunakan. Campur dan tambahkan secukupnya *tanah silika untuk kromatografi P* untuk membuat halus (lebih kurang 1 g untuk setiap ml injeksi yang digunakan ditambah 3 g). Padatkan campuran dalam tabung kromatografi dengan diameter lebih kurang 30 cm x 2,5 cm. Bilas dinding gelas piala dengan 2 ml *Kloroform*. Tambahkan *tanah silika untuk kromatografi P* secukupnya untuk membuat halus dan masukkan ke dalam kolom.

Siapkan kolom kedua menggunakan campuran dari 9 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 7 ml larutan *asam sitrat P* (1 dalam 4). Masukkan campuran 2 g *tanah silika untuk kromatografi P* dan 2 ml air melalui bagian atas kolom kedua. Masukkan sedikit wol kaca dan pasangkan tabung yang mengandung zat supaya eluat dari saluran masuk ke dalam tabung yang mengandung larutan *asam sitrat P*. Tambahkan *Kloroform* 90 ml melalui bagian atas tabung dan tampung eluat dari bagian bawah tabung ke dalam labu tentukur 200-ml. Bilas ujung tabung bagian atas dengan *Kloroform*. Lewatkan *Kloroform* secukupnya melalui bagian bawah tabung untuk mengencerkan eluat sampai tanda. Eluat ini adalah *Larutan ergotamin 1*.

Lepaskan adsorben dari kolom kedua dengan sedikit tekanan udara ke dalam gelas piala 600 ml yang berisi 10 g natrium bikarbonat dan campur. Dengan hati-hati tambahkan 50 ml air sambil diaduk terus menerus. Cuci campuran dengan air dalam corong pisah 250 ml dan ekstraksi ergotamin empat kali, tiap kali dengan 15 ml *Kloroform*. Lewatkan ekstrak melalui penyaring wool kaca, kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-ml, cuci penyaring dan encerkan dengan *Kloroform* sampai tanda. Larutan ini adalah *Larutan ergotamin 2*.

Pipet secara terpisah 10 ml dan 20 ml *Larutan ergotamin 1* dan *2*, masing-masing masukkan ke dalam labu Erlenmeyer kecil dan uapkan dengan bantuan aliran udara sampai kering.

Larutan alkaloid total Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2,5 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *etanol P* dan encerkan dengan larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan baku* dan *Larutan alkaloid total* ke dalam labu Erlenmeyer kecil. Ke dalam residu kering dari kedua *Larutan ergotamin* tambahkan 5,0 ml larutan segar campuran *etanol P* dan larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100) 1:1. Secara bergantian masukkan masing-masing labu ke dalam tangas es dan goyang terus menerus sambil menambahkan tetes demi tetes 10,0 ml *p-dimetilamino benzaldehid LP*. Diamkan dalam suhu ruang dengan cahaya lemah tidak kurang dari 90 menit dan tidak lebih dari 2 jam. Ukur serapan dari 4 larutan tersebut pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 545 nm dengan menggunakan blangko. Hitung jumlah alkaloid total dalam mg ergotamin tartat,

(C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆ dalam volume injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$0,05C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan alkaloid total* dan *Larutan baku*. Hitung persentase *Ergotamin tartrat* yang diperoleh dengan rumus:

$$50\left(\frac{A'}{A_U}\right)$$

A' dan *A_U* berturut-turut adalah serapan *Larutan ergotamin 1* dan *Larutan alkaloid total*. Hitung persentase *Ergotamin tartrat* yang diperoleh dengan rumus:

$$50\left(\frac{A''}{A_U}\right)$$

A'' dan *A_U* berturut-turut adalah serapan *Larutan ergotamin 2* dan *Larutan alkaloid total*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca tipe 1 dan tidak tembus cahaya.

TABLET ERGOTAMIN TARTRAT

Ergotamine Tartrate Tablet

Tablet Ergotamin Tartrat mengandung Ergotamin Tartrat, (C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg ergotamin tartrat digerus halus dengan 10 ml *heksan P* selama beberapa menit, diamkan dan buang ekstrak *heksan P*. Tambahkan ke dalam residu 10 ml kloroform jenuh amonia(dibuat dengan mengocok *kloroform P* dengan *amonium hidroksida P*, kemudian ambil lapisan kloroform), gerus selama beberapa menit, saring dan uapkan filtrat pada tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam campuran 4 ml *asam asetat glasial P* dan 4 ml *etil asetat P*. Pada 1 ml larutan ini tambahkan 1 ml *asam sulfat P* secara perlahan dan terus menerus dikocok sampai terbentuk endapan biru hingga kemerahan, dinginkan. Tambahkan 0,1 ml *besi(III)*

klorida LP, yang sebelumnya sudah diencerkan dengan air volume sama: tampak warna kemerahan menjadi berkurang dan warna biru semakin jelas.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100)

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah (C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆, yang terlarut dengan cara mengukur intensitas fluoresensi alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* pada panjang gelombang eksitasi maksimum lebih kurang 327 nm dan panjang gelombang emisi maksimum 427 nm, jika perlu bandingkan dengan serapan larutan baku yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) (C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆ dari jumlah tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-kalium fosfat monobasa 0,01 M* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Campuran *asetonitril P-air* (55:45).

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 40 mg ergometrin maleat ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Ergotamin Tartrat BPFI*. Masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda sehingga diperoleh kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara lebih kurang 10 mg zat ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 50,0 ml *Larutan baku internal*, 300 ml *Pelarut* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda dan campur. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, buang 25 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ergometrin maleat dan ergotamin tartrat masing-masing lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dengan puncak *Larutan baku internal* tidak kurang

dari 3,0. Efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku* terhadap baku internal.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Penandaan pada tablet menunjukkan bahwa tablet digunakan untuk tablet hisap.

TABLET ERGOTAMIN TARTRAT DAN KOFEIN

Ergotamine Tartrate and Caffeine Tablet

Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein mengandung Ergotamin Tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ dan Kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan; *Kofein BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; *Ergotamin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat dingin, terlindung cahaya.

Identifikasi Serbukkan 1 tablet, kocok dengan 10 ml *kloroform P* dan tambahkan 3 tetes *amonium hidroksida LP*, saring. Filtrat dibagi dua bagian dalam cawan penguap, masing-masing uapkan di atas tangas uap hingga kering dan residu digunakan untuk uji selanjutnya.

A. Campur satu bagian residu dengan 5 ml larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100), tambahkan 10 ml *p-dimetilaminobenzaldehid LP*: terjadi warna biru yang menunjukkan adanya ergotamin.

B. Pada residu yang lain tambahkan 1 ml *asam klorida P* dan 100 mg *kalium klorat P*, uapkan diatas tangas uap hingga kering. Balikkan cawan diatas bejana

berisi *amonium hidroksida P*: diperoleh residu berwarna lembayung yang hilang dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* (menunjukkan adanya kofein).

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100)

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFI* dan *Kofein BPFI* larutkan dalam *Media disolusi* hingga diperoleh larutan dengan kadar ergotamin tartrat lebih kurang 1 µg per ml dan kofein 100 µg per ml.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{10}N_4O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan *Larutan baku* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 273 nm. Lakukan penetapan jumlah $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ yang terlarut dengan mengukur fluorosensi alikuot, jika perlu diencerkan dengan media disolusi dan fluorosensi *Larutan baku* dalam media yang sama pada panjang gelombang eksitasi 327 nm dan gelombang emisi 427 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ dan tidak kurang dari 75% (Q) kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [Catatan Lindungi seluruh larutan dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak A Buat campuran air-asetonitril *P*-*trietilamin P* (850:150:0,5), atur pH hingga 2,7±0,1 dengan penambahan *asam sulfat P* kualitas fluorometri, saring dan awaudarakan.

Fase gerak B Buat campuran air-asetonitril *P*-*trietilamin P* (1380:620:1), atur pH hingga 2,7±0,1 dengan penambahan *asam sulfat P* kualitas fluorometri, saring dan awaudarakan. Jika perlu atur pH dengan penambahan *natrium hidroksida P* (1 dalam 20) atau dengan *asam sulfat P* kualitas fluorometri, untuk mendapatkan waktu retensi relatif yang sesuai, dan jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Timbang lebih kurang 10 g *asam tartrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 500 ml air dan kocok. Tambahkan 330 ml *etanol P* dan campur. Encerkan dengan air sampai tanda. Campuran dibuat segar.

Larutan baku ergotamin tartrat Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan baku kofein Timbang saksama sejumlah *Kofein BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan baku campuran Pipet 10 ml *Larutan baku ergotamin tartrat* dan 10 ml *Larutan baku kofein* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan ini dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar ergotamin tartrat lebih kurang 4 µg per ml dan kofein lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 150 ml *Pelarut* dan 20 tetes *benzalkonium klorida P* (1 dalam 2). Kocok secara mekanik selama 45 menit. [Catatan Jika perlu tambahkan 2-3 ml *metanol P* untuk menghilangkan gelembung akibat pengocokan.] Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm, buang 20 ml filtrat pertama. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 20 ml *Larutan baku kofein*, 20 ml *Larutan baku ergotamin tartrat*, dan 4 ml larutan yang mengandung 20 µg *Ergotaminin BPFI* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm serangkai dengan detektor fluorometer pada panjang gelombang eksitasi 325 nm dan panjang gelombang emisi 435 nm. Kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7. Kondisikan sistem menggunakan *Fase gerak A*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Pada 3 menit setelah penyuntikan atau setelah kofein tereluasi, alirkan *Fase gerak B* dan pada menit ke 18 setelah penyuntikan awal, kembali ke *Fase gerak A*, diamkan tidak kurang dari 2 menit antara penyuntikan. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku campuran* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak ergotamin tidak lebih 2,0; resolusi, *R*, antara ergotamin dan ergotaminin tidak kurang 3,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku campuran* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku campuran* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif ergotamin, ergotaminin dan kofein berturut turut lebih kurang 3,5; 4,0 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg kofein, C₈H₁₀N₄O₂, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

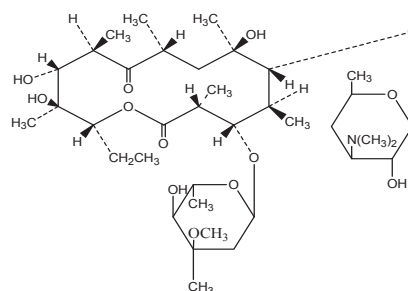
C adalah kadar *Kofein BPFI*, dalam mg per ml dalam *Larutan baku campuran*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku campuran*. Hitung jumlah dalam mg ergotamin tartrat, (C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C \left(\frac{I_U}{I_S} \right)$$

C adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku campuran*; *I_U* dan *I_S* berturut-turut adalah respons fluorometrik yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku campuran*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

ERITROMISIN Erythromycin



(3*R**,4*S**,5*S**,6*R**,7*R**,9*R**,11*R**,12*R**,13*S**,14*R**)-4-[(2,6-Dideoksi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- α -*L*-ribo-hekso-piranosil)-oksi]-14-etil-7,12,13-trihidroksi-3,5,7,9,11,13-heksametil-6-[[3,4,6, trideoksi-3-(dimetilamino)- β -*D*-xilo-heksopiranosil] oksi] oksasiklotetradekana-2,10-dion [114-07-8]
C₃₇H₆₇NO₁₃ BM 733,94

Eritromisin terutama mengandung Eritromisin A, C₃₇H₆₇NO₁₃. Jumlah Eritromisin A, Eritromisin B dan Eritromisin C tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 100,5% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu ruang sebelum dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera, hindari dari kelembaban berlebihan, buang sisa. Simpan ampul yang belum dibuka dalam lemari pembeku. Kecuali dinyatakan lain tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan ampul

yang tertutup dalam lemari pembeku. *Eritromisin B BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. *Eritromisin C BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI*, [N-demetil-eritromisin A], ($C_{36}H_{65}NO_{13}$ BM 719,91). Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam dan dilarutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml dan diukur dengan sel 0,1 mm, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin BPFI* kecuali pada daerah antara 1980 cm^{-1} dan 2050 cm^{-1} .

Rotasi jenis <1081> Antara -71° dan -78°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol mutlak P* dengan kadar 20 mg per ml, setelah didiamkan selama 30 menit.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan mengencerkan 1 bagian volume larutan *metanol P* yang mengandung 40 mg per ml dengan 19 bagian volume air.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml larutan *imidazol P* 10% dalam *metanol P* sebagai pengganti metanol di dalam labu titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Tiosianat Tidak lebih dari 0,3%

Larutan baku [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit.] Timbang saksama lebih kurang 100 mg kalium tiosianat *P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 1 jam dan didinginkan. Timbang dua kali dan masukkan masing-masing ke dalam dua labu tentukur 50-ml. Pada masing-masing labu tambahkan lebih kurang 20 ml *metanol P*, kocok hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml dari masing-masing labu ke dalam dua labu tentukur 50-ml lainnya, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml dari masing-masing labu tersebut ke dalam dua labu tentukur aktinik rendah 50-ml. Pada masing-masing labu tambahkan 1,0 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit.] Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah

50-ml. Tambahkan 20 ml *metanol P*, kocok hingga larut. Tambahkan 1,0 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan blangko [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit]. Masukkan 1,0 ml *besi(III) klorida LP* ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 492 nm, menggunakan *Larutan blangko*. Hitung nilai kesesuaian, *S* dengan rumus:

$$\left(\frac{A_1}{W_1} \right) \left(\frac{W_2}{A_2} \right)$$

A_1 dan A_2 adalah nilai serapan dari masing-masing *Larutan baku*; W_1 dan W_2 adalah bobot masing-masing dalam mg kalium tiosianat yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*. Nilai *S* tidak kurang dari 0,985 dan tidak lebih dari 1,015. Hitung persentase tiosianat dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{58,08}{97,18} \right) \left(\frac{A_u}{W_u} \right) (0,5) \left[\left(\frac{W_1}{A_1} \right) + \left(\frac{W_2}{A_2} \right) \right]$$

58,08 dan 97,18 berturut-turut adalah bobot molekul tiosianat dan kalium tiosianat; A_u adalah serapan *Larutan uji*; W_u adalah bobot zat uji, dalam mg *Larutan uji*; A_1 dan A_2 adalah nilai serapan dari masing-masing *Larutan baku*; W_1 dan W_2 adalah bobot masing-masing dalam mg kalium tiosianat yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Kadar eritromisin A enol eter, eritromisin B, eritromisin C yang diperoleh dari *Penetapan kadar* berturut-turut adalah tidak lebih dari 3,0%; 12,0% dan 5,0%. Gunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Hitung persentase senyawa sejenis lain yang mempunyai respons terbesar, selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C dan eritromisin A enol eter, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Enceran larutan baku*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak senyawa sejenis selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C atau eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Enceran larutan baku*. Senyawa sejenis lain tidak lebih dari 3,0%. Hitung persentase eritromisin A enol eter dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{25}{11}\right)\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_E}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Enceran larutan baku*; P adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Enceran larutan baku*. 11 adalah faktor respons eritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; r_E adalah respons puncak eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Larutkan 1,75 g kalium fosfat dibasa P dalam 50 ml air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan asam fosfat P (1 dalam 10) atau natrium hidroksida 0,2 N, tambahkan 400 ml air, 165 ml butil alkohol tersier P dan 30 ml asetonitril P . Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A*-asetonitril P -air (5:2:1), jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *Dapar pH 7,0* [lihat *pereaksi dan larutan pereaksi*]-metanol P (15:1).

Dapar pH 3,5 Pada 20 ml *Dapar pH 7,0* tambahkan asam fosfat P hingga pH 3,5. [Catatan Gunakan larutan berikut segera setelah dibuat atau dalam 1 hari jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Eritromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml metanol P , kocok hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Enceran larutan baku Masukkan 3,0 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Eritromisin BPFI* lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan baku eritromisin B dan C Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml metanol P , kocok hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan resolusi Masukkan lebih kurang 2 mg *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI* ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 0,4 ml *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan baku eritromisin B dan eritromisin C* sampai tanda.

Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter Larutkan lebih kurang 10 mg *Eritromisin BPFI* dalam 2 ml metanol P . Tambahkan 10 ml *Dapar pH 3,5* biarkan selama lebih kurang 30 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml metanol P , kocok hingga larut. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L21* (1000 Å) dan pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 65°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis N eritromisin (N-dimetil eritromisin A), eritromisin C, eritromisin A dan eritromisin B berturut-turut adalah lebih kurang 0,56; 0,61; 1,0 dan 1,6; resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin C tidak kurang dari 0,8 dan antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin A tidak kurang dari 5,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif puncak eritromisin A enol eter lebih kurang 3,2 terhadap puncak eritromisin A dari kromatogram *Larutan resolusi*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku*, *Enceran larutan baku*, *Larutan baku Eritromisin B dan Eritromisin C* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sampai terlihat puncak eritromisin A enol eter, ditetapkan dari kromatogram *Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter* (lebih kurang 5 kali waktu retensi puncak utama eritromisin A). Ukur respons puncak. Hitung persentase eritromisin A dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{C_A P}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_A}\right)$$

C_A adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_A berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{C_S P}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku Eritromisin B dan Eritromisin C*; P adalah persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam *Eritromisin BPFI*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak eritromisin B dan C dari *Larutan uji* dan *Larutan baku Eritromisin B dan Eritromisin C*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg eritromisin per ml. Encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SALEP ERITROMISIN Erythromycin Ointment

Salep Eritromisin adalah Eritromisin dalam dasar salep yang sesuai. Mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu ruang sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah salep, setara dengan lebih kurang 5 mg eritromisin ke dalam corong pisah berisi 50 ml *heksan P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 20 ml *metanol P*. Kumpulkan ekstrak metanol dalam gelas piala dan uapkan sampai kering. Larutkan residu dalam 2 ml *metanol P*. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Tablet Eritromisin*, mulai dengan “*Larutan baku*”.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml campuran *karbon tetraklorida P-kloroform P-metanol P* (2:2:1) sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi.

Penetapan potensi Masukkan sejumlah salep yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg eritromisin ke dalam corong pisah yang berisi 50 ml *heksan P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 ml campuran *metanol P*-air (4:1). Kumpulkan ekstrak ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *metanol P*-air sampai tanda. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube tertutup rapat, sebaiknya pada suhu kamar terkendali.

TABLET ERITROMISIN Erythromycin Tablet

Tablet Eritromisin mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *metanol P-kloroform P* (85:15)

Larutan uji Serbukkan sejumlah tablet, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per ml.

Larutan baku Larutkan *Eritromisin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 2,5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi tanpa lapisan kertas saring yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 7 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan menguap dan semprot lempeng dengan campuran *etanol P-4-metoksi-benzaldehida P-asam sulfat P* (90:5:5). Panaskan lempeng pada 100° selama 10 menit dan amati kromatogram eritromisin yang tampak sebagai bercak hitam hingga ungu: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media: 900 ml *Dapar fosfat 0,05 M pH 6,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan uji Jika perlu, encerkan sejumlah alikuot dengan *Media Disolusi* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,28 mg eritromisin per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (tidak lebih dari 1 ml *metanol* untuk tiap 14 mg *Eritromisin BPFI*) dan encerkan dengan air hingga kadar larutan lebih kurang 0,56 mg per ml. Segera sebelum digunakan encerkan larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per ml.

Prosedur Masukkan masing-masing 5,0 ml *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan masing-masing 2,0 ml air, biarkan selama 5 menit sambil sesekali digoyang. Tambahkan 15,0 ml *natrium hidroksida 0,25 N*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Panaskan pada suhu 60° selama 5 menit, biarkan dingin. Lakukan penetapan jumlah $C_{37}H_{67}NO_{13}$ dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan

maksimum lebih kurang 236 nm menggunakan larutan blangko yang dibuat dengan cara yang sama kecuali 2,0 ml air diganti dengan 2,0 ml *asam sulfat* 0,5 N.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

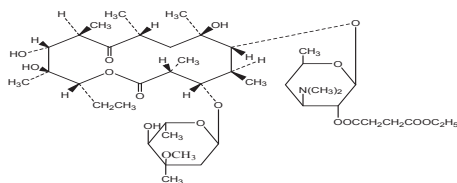
Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Penetapan potensi Masukkan tidak kurang dari 4 tablet ke dalam blender berkecepatan tinggi berisi 200 ml *metanol P*, dan campur selama 3 menit. Tambahkan 300 ml *Dapar nomor 3* dan campur selama 3 menit. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan bertahap *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ERITROMISIN ETILSUKSINAT Erythromycin Ethylsuccinate



Eritromisin 2'-(etilsuksinat) [41342-53-4; 1264-62-6]
 $C_{43}H_{75}NO_{16}$ BM 862,06

Eritromisin Etilsuksinat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 765 µg Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau sedikit kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau; praktis tidak berasa.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam polietilena glikol 400.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu ruang sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 100) menggunakan sel 1,0-mm, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1% dalam air.

Air <1071> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml *metanol P* yang mengandung 10% *imidazol P* sebagai pengganti *metanol P* di dalam bejana titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pemijaran pada suhu 550°±50°, basahkan sisa pengarang dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg eritromisin per ml. Encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL ERITROMISIN ETILSUKSINAT Erythromycin Ethylsuccinate Oral Suspension

Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat adalah Suspensi Eritromisin Etilsuksinat yang mengandung satu atau lebih *dapar*, pewarna, pendispersi, pengaroma dan pengawet yang sesuai. Mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Tambahkan *metanol P* secukupnya pada sejumlah zat uji hingga kadar setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per ml. Kocok selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus campuran, gunakan beningan.

Larutan baku Larutkan Eritromisin Etilsuksinat BPFI dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml.

Fase gerak Campuran metanol P-kloroform P (85:15).

Penampak bercak Campuran etanol P-*p*-metoksibenzaldehida P-asam sulfat P (90:5:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak dilapisi kertas dengan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang 9 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada 100° selama 10 menit dan amati kromatogram. Eritromisin dan asam suksinat tampak sebagai bercak berwarna hitam hingga lembayun: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, untuk suspensi yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume zat uji yang diukur saksama yang baru dikocok dan bebas gelembung udara, lumatkan selama 4 ± 1 menit dalam blender kaca kecepatan tinggi dengan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan persediaan yang mengandung setara dengan lebih kurang 1mg eritromisin per ml. Encerkan larutan persediaan ini secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji yang mempunyai kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin.

TABLET ERITROMISIN ETILSUKSINAT Erythromycin Ethylsuccinate Tablet

Tablet Eritromisin Etilsuksinat mengandung Eritromisin Etilsuksinat, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Serbukkan sejumlah tablet, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per ml. Kocok selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus campuran, dan gunakan beningan yang jernih sebagai larutan uji. Lakukan seperti tertera pada Identifikasi dalam *Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*, mulai dengan "*Larutan baku*"

Disolusi <1231>

Media: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{37}H_{67}NO_{13}$ yang terlarut, dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *asam klorida 0,1 N*, dan serapan larutan baku *Eritromisin BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg. [Catatan Tablet kunyah dibebaskan dari persyaratan ini.]

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0% [Hanya untuk tablet kunyah.]

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>, menggunakan tidak kurang dari 4 tablet, lumatkan selama 4 ± 1 menit dalam blender kaca kecepatan tinggi dengan *metanol P* secukupnya yang diukur saksama hingga diperoleh larutan persediaan mengandung eritromisin setara tidak lebih dari 5 mg per ml. Encerkan larutan persediaan ini secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji yang mempunyai kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ERITROMISIN ETILSUKSINAT UNTUK SUSPENSİ ORAL Erythromycin Ethylsuccinate for Oral Suspension

Eritromisin Etilsuksinat untuk Suspensi Oral adalah campuran kering Eritromisin Etilsuksinat dengan satu atau lebih *dapar*; pewarna, pengencer, pendispersi dan pengaroma yang sesuai. Mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Pada sejumlah zat uji tambahkan *metanol P* secukupnya hingga kadar lebih kurang 2,5 mg eritromisin per ml, dan aduk selama 30 menit. Sentrifus campuran dan gunakan beningan yang jernih sebagai larutan uji. Lakukan seperti tertera pada Identifikasi dalam *Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*, mulai dengan "Larutan baku".

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, untuk zat padat yang dikemas dalam wadah takaran tunggal.

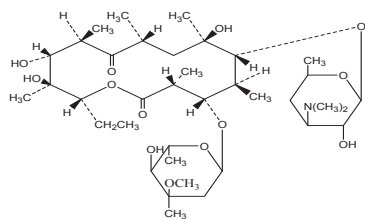
pH <1071> Antara 7,0 dan 9,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang disiapkan seperti tertera pada etiket.

Susu pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*, menggunakan zat uji yang dikonstitusi seperti tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ERITROMISIN STEARAT Erythromycin Stearate



Eritromisin stearat (garam) [643-22-1]

$C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2$

BM 1018,42

Eritromisin Stearat adalah garam asam stearat dari eritromisin, dengan asam stearat berlebih. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 550 µg eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2$, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk atau hablur, putih agak kuning; tidak berbau atau sedikit berbau tanah; dan rasa agak pahit.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam metanol, dan dalam eter.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Stearat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin Stearat BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 11,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1% dalam air.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml *metanol P* mengandung 10% *imidazol P* sebagai pengganti dalam labu titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Eritromisin Etilsuksinat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ERITROMISIN STEARAT Erythromycin Stearate Tablet

Tablet Eritromisin Stearat mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Stearat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Pada sejumlah serbuk tablet tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang setara dengan lebih kurang 5 mg eritromisin per ml. Kocok selama 30 menit; sentrifus campuran, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin*

BPFI dan larutan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 8 mg per ml.

Fase gerak Campuran *metanol P*-kloroform *P* (85:15).

Penampak bercak 1 Larutan 2',7'-diklorofluoresen *P* dalam *metanol P* (1 dalam 500).

Penampak bercak 2 Campuran *etanol P*- *p*-metoksibenzaldehida *P*-asam sulfat *P* (90:5:5)

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm dan biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang tidak dilapisi kertas, dengan *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 9 cm. Angkat lempeng, biarkan menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1* dan amati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 366 nm: harga R_f dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f dari *Larutan baku*. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 2*, panaskan pada suhu 100° selama 10 menit dan amati kromatogram, eritromisin tampak sebagai bercak ungu hingga hitam: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Disolusi <1231>

Media: 900 ml *dapar fosfat 0,05 M pH 6,8*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 120 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 14 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per ml.

Larutan baku Pada hari digunakan, encerkan 25,0 ml *Larutan baku persediaan* dengan air hingga 50,0 ml.

Larutan uji Setelah 120 menit, ambil sebagian filtrat hasil disolusi, saring, dan jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg eritromisin per ml.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml, *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 25-ml, satu labu tentukur digunakan sebagai blangko larutan baku. Dengan cara yang sama, pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji* ke dalam 2 labu tentukur 25-ml, satu labu tentukur digunakan sebagai blangko larutan uji. Ke dalam labu yang digunakan sebagai blangko, tambahkan 2,0 ml *asam sulfat 0,5 N* dan ke dalam labu yang lain tambahkan 2,0 ml air. Biarkan selama 5 menit sambil sekali-kali digoyang. Ke dalam semua labu tambahkan masing-masing 15,0 ml *natrium hidroksida 0,25 N*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Panaskan labu di dalam tangas air pada suhu 60°±0,5° selama 5 menit, dan biarkan menjadi dingin. Ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 236 nm terhadap masing-masing larutan blangko. Hitung jumlah $C_{37}H_{67}NO_{13}$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak

kurang dari 75% (Q) $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

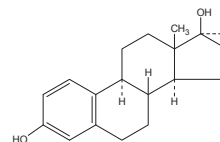
Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan potensi Masukkan tidak kurang dari 4 tablet dalam blender berkecepatan tinggi berisi 200 ml *metanol P* dan campur selama 3 menit. Tambahkan 300 ml *Dapar nomor 3* dan campur selama 3 menit. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan bertahap dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ESTRADIOL

Estradiol



Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol [50-28-2]

$C_{18}H_{24}O_2$

BM 272,39

Estradiol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{18}H_{24}O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur kecil atau serbuk hablur; putih atau putih-krem; tidak berbau; stabil di udara; higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam aseton, dalam dioksan, dalam kloroform dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Estradiol BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. *Estron BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estradiol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Estradiol BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm berbeda tidak lebih 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 173° dan 179°.

Rotasi Jenis <1081> Antara +76° dan +83°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 100 mg zat per 10 ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (55:45) saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 300 mg *etilparaben P*, masukkan ke dalam labu tertukur 500-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estradiol BPF*I dan *Estron BPF*I, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut 0,40 mg dan 0,24 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam labu tertukur 200-ml. Tambahkan 100 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda, hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 20 µg *Estradiol BPF*I per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tertukur 250-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam labu tertukur 200-ml, tambahkan 100 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak estron, tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

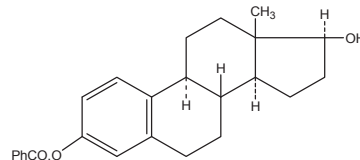
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif *Larutan baku internal*, estron dan estradiol berturut-turut lebih kurang 0,7; 1,3 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg estradiol, C₁₈H₂₄O₂, dengan rumus:

$$5C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Estradiol BPF*I dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ESTRADIOL BENZOAT Estradiol Benzoate



β-Estradiol-3-benzoat [50-50-0]

C₂₅H₂₈O₃

BM 376,50

Estradiol Benzoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₅H₂₈O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam minyak lemak; larut dalam aseton.

Baku pembanding *Estradiol Benzoat BPF*I.

Identifikasi Uji A dapat diabaikan jika uji *B*, *C*, *D* telah dilakukan. Uji *C* dan *D* dapat diabaikan jika uji *A* dan *B* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estradiol Benzoat BPF*I. Jika spektrum yang diperoleh tidak sesuai, ulangi pengujian menggunakan larutan 5% dalam *kloroform P*.

B. Pada uji *Senyawa sejenis* jika diamati dengan cahaya ultraviolet 365 nm, bercak utama *Enceran larutan uji I* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pada 1 mg zat tambahkan 0,5 ml larutan *ammonium molibdat P* 5% dalam *asam sulfat P*: terjadi warna hijau kekuningan yang berfluoresensi hijau jika diamati dibawah cahaya ultraviolet 365 nm. Tambahkan 1 ml *asam sulfat P* dan 9 ml air: larutan menjadi merah muda dengan fluoresensi kekuningan.

D. Titik lebur <1021> *Metode I* 191° sampai 198°.

Rotasi jenis <1081> +57° sampai +63°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *1,4-dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° selama 3 jam, menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran toluen *P-etanol P* (90:10)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 2,0%.

Enceran larutan uji I Encerkan *Larutan uji* dengan pelarut yang sama hingga kadar 0,1%.

Enceran larutan uji II Encerkan *Larutan uji* dengan pelarut yang sama hingga kadar 0,020%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estradiol Benzoat BPFI*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,1%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Enceran larutan uji I*, *Enceran larutan uji II* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, panaskan pada suhu 110° selama 10 menit, semprot dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, panaskan lagi pada suhu 110° selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *etanol P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 231 nm. Hitung jumlah dalam mg estradiol benzoat, $C_{25}H_{28}O_3$; serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 231 nm adalah 500.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

ESTRADIOL SIPIONAT

Estradiol Cypionate

Estradiol 17-siklopentanopropionat [313-06-4]

$C_{26}H_{36}O_3$

BM 396,57

Estradiol Sipionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{26}H_{36}O_3$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai praktis putih; tidak berbau atau agak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Estradiol Sipionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estradiol Sipionat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) dalam *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Estradiol Sipionat BPFI*; daya serap masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153°.

Rotasi jenis <1081> Antara +39° dan +44°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 200 mg zat per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 800 mg *amonium nitrat P* dalam 300 ml air, tambahkan 700 ml *asetonitril P*, campur.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *testosteron benzoat*, larutkan dalam *tetrahidrofur P* hingga kadar 2,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Estradiol Sipionat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda, kocok kuat-kuat sampai larut.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda, kocok kuat-kuat sampai larut.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*, lakukan penetapan pada suhu kamar. *Fase gerak* dipertahankan pada tekanan dan laju alir yang dapat memberikan resolusi, *R*, yang dikehendaki dan waktu eluasi yang sesuai. Pada sistem yang sesuai, faktor resolusi antara puncak estradiol sipionat dan baku internal tidak kurang dari 3,0. Pada lima kali penyuntikan *Larutan baku* menunjukkan simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5. Hitung jumlah dalam mg estradiol sipionat, $C_{26}H_{36}O_3$, dengan rumus:

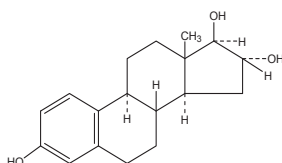
$$10C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Estradiol Sipionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak estradiol sipionat dan puncak baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ESTRIOL

Estriol



Estriol [50-27-1]

$C_{18}H_{24}O_3$

BM 288,39

Estriol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{24}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 280°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam aseton, dalam kloroform, dalam dioksan dan dalam eter.

Baku pembanding *Estriol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut Larutkan 500 mg dalam 10 ml *piridin P*; larutan jernih dan tidak ada padatan yang tidak larut.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estriol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) dalam *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Estriol BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +54° dan +62°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 40 mg zat per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran secara kromatografi Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P*-*metanol P*-*aseton P*-*asam asetat P* (90:5:5:5).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *dioksan P*-air (9:1) hingga kadar 20,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estriol BPFI*, larutkan dalam campuran *dioksan P*-air (9:1) hingga kadar 20,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *dioksan P*-air (9:1) hingga kadar 0,40; 0,20; 0,10 dan 0,05 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan 200 ml *Fase gerak* selama 15 menit, tutup bejana dan biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan menguap. Semprot lempeng dengan campuran *metanol P*-*asam sulfat P* (7:3) kemudian panaskan pada suhu 100° selama 15 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*. Bandingkan bercak lain selain bercak utama, dengan bercak *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari 0,40; 0,20; 0,10 dan 0,05 mg per ml enceran larutan baku berturut-turut setara dengan 2,0%; 1,0%; 0,5% dan 0,25% cemaran.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estriol BPFI*; lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* hingga kadar 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 281 nm. Hitung jumlah dalam mg estriol, $C_{18}H_{24}O_3$, dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Estriol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ESTROGEN TERKONJUGASI

Conjugated Estrogen

Estrogen Terkonjugasi adalah campuran Natrium Estron Sulfat dan Natrium Ekuilin Sulfat, diperoleh seluruh bagian atau sebagian dari urin ekuin atau dibuat secara sintesa dari estron dan ekuilin. Mengandung zat estrogenik terkonjugasi lain dari tipe yang berasal dari kuda betina hamil, merupakan dispersi zat estrogenik tidak kurang dari 52,5% dan tidak lebih dari 61,5% natrium estron sulfat dan tidak kurang dari 22,5% dan tidak lebih dari 30,5% natrium ekuilin sulfat dan total natrium estron sulfat tidak kurang dari 79,5% dari jumlah yang tertera pada etiket. Estrogen Terkonjugasi juga mengandung komponen bersamaan sebagai natrium sulfat terkonjugasi dari tidak kurang dari 13,5% dan tidak lebih dari 19,5% 17 α -dihidroekuilin, tidak kurang dari 2,5% dan tidak lebih dari 9,5% 17 α -estradiol dan tidak kurang dari 0,5% dan tidak lebih dari 4,0% 17 β -dihidroekuilin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Estrogen terkonjugasi berasal dari sumber alam, berupa serbuk amorf; kekuningan; tidak berbau atau berbau khas lemah. Bentuk sintetis berupa hablur atau serbuk amorf; putih sampai sedikit kekuningan terang; tidak berbau atau sedikit barbau.

Baku pembanding *Estron BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. *Ekuilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat sejuk. 17 α -Dihidroekuilin *BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan di tempat dingin, terlindung cahaya. Simpan isi ampul yang telah dibuka dalam wadah tertutup rapat, berisi gas nitrogen, di tempat dingin, terlindung dari cahaya. *Estradiol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan.

Identifikasi Hasil berikut diperoleh menggunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*.

A. Waktu retensi relatif puncak estron dan ekuilin sama seperti pada *Larutan baku*.

B. Pada kromatogram estrogen terkonjugasi, puncak 17 α -dihidroekuilin menunjukkan waktu retensi relatif seperti yang ditunjukkan kromatogram *Larutan baku*. Puncak lain atau berupa bahu menunjukkan 17 α -estradiol dan 17 β -dihidroekuilin dengan waktu retensi relatif terhadap 3-O-metilestron berturut-turut lebih kurang 0,24 dan 0,35.

Komponen bersamaan Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Waktu retensi relatif puncak 17 β -dihidroekuilin, 17 α -dihidroekuilin dan 17 α -estradiol pada kromatogram *Larutan uji* berturut-turut adalah 0,35, 0,30 dan 0,24. Hitung jumlah relatif dalam mg, 17 α -dihidroekuilin, 17 β -dihidroekuilin, dan

17 α -estradiol relatif terhadap perbandingan luas puncak, R_S , 17 α -dihidroekuilin yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Tanda cemaran Tidak lebih dari 6,5% 17 α -dihidroekuilin, tidak lebih dari 5,5% 17 β -dihidroekuilin dan tidak lebih dari 11,0% ekuilin. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Waktu retensi relatif 17 α -dihidroekuilin, 17 β -dihidroekuilin dan ekuilin pada kromatogram *Larutan uji* berturut-turut adalah 0,56, 0,64 dan 1,3. Hitung persentase tanda cemaran relatif masing-masing terhadap luas puncak estron yang diperoleh dari *Larutan uji*.

Batas 17 β -estradiol dan $\Delta^{8,9}$ -dehidroestron Tidak lebih dari 4,5% 17 β -estradiol dan tidak lebih dari 12,5% $\Delta^{8,9}$ -dehidroestron. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase relatif 17 β -estradiol dan $\Delta^{8,9}$ -dehidroestron terhadap luas puncak estron yang diperoleh dari *Larutan uji*.

Steroid bebas Tidak lebih dari 1,3%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, tetapi tanpa penambahan enzim sulfatase. Gunakan 6,0 ml sebagai pengganti 3,0 ml filtrat pada pembuatan *Larutan uji* dan buat *Larutan baku steroid bebas* dengan mengencerkan *Larutan baku persediaan* sepuluh kali. Pada tidak kurang dari dua kali penyuntikan ulang, simpangan baku relatif perbandingan luas puncak estron *Larutan baku steroid bebas*, R_S , tidak lebih dari 5,5%. Buat blangko dengan cara yang sama. Hitung luas puncak gabungan estron, ekuilin dan 17 α -dihidroekuilin dan perbandingan luas puncak gabungan (R_{FS}) terhadap luas puncak 3-O-metilestron, koreksi untuk tiap puncak larutan blangko.

Perbandingan $\frac{R_{FS}}{R_S}$ tidak lebih dari 0,65.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida *P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah 3-O-metilestron, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 150 μ g per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Estron BPFI*, *Ekuilin BPFI* dan 17 α -Dihidroekuilin *BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dalam *etanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 160 μ g, 70 μ g dan 50 μ g per ml.

Dapar asetat pH 5,2 Campur 79 ml *natrium asetat LP* dan 21 ml *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 500 ml. Atur pH hingga 5,2 $\pm$ 0,1 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *natrium asetat LP*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Estradiol BPFI* (17 β -estradiol), larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 2 μ g per ml. Pipet 1 ml larutan ini, 1 ml *Larutan baku persediaan* dan 1 ml *Larutan baku internal* ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir atau bersumbat rapat. Lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Larutan baku* mulai dengan "Uapkan campuran".

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku persediaan* dan 1 ml *Larutan baku internal* ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir atau bersumbat rapat. Uapkan campuran tersebut dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* pada suhu di bawah 50° hingga kering. Pada residu kering tambahkan 15 μ l *piridin P anhidrat* dan 65 μ l *bis(trimetilsilil)trifluoroasetamida P* mengandung 1% trimetil klorosilan. Segera tutup rapat tabung sentrifuga, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan 0,5 ml *toluen P*, campur.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, setara dengan 2 mg estrogen terkonjugasi total, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml dilengkapi dengan tutup ulir politer berisi 15 ml *Dapar asetat pH 5,2* dan 1 g *barium klorida P*. Tutup rapat tabung sentrifuga, kocok selama 30 menit. Jika perlu atur pH hingga 5,0 $\pm$ 0,5 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *natrium asetat LP*. Tempatkan pada tangas sonikator selama 30 detik, kemudian kocok lagi selama 30 menit. Tambahkan enzim sulfatase yang sesuai setara dengan 2500 unit dan kocok selama 20 menit dalam tangas air pada suhu 50°. Tambahkan 15,0 ml *dikloroetana P* pada campuran hangat, tutup tabung, kocok selama 15 menit. Sentrifus selama 10 menit atau sampai lapisan bawah jernih. Pindahkan sebanyak mungkin fase organik dan saring secara cepat melalui corong berisi wol kaca kering dan lebih kurang 5 g *natrium sulfat anhidrat P*. Hindari kehilangan karena penguapan. Pipet 3 ml larutan ini, masukkan ke dalam tabung sentrifuga dilengkapi tutup ulir atau sumbat rapat. Tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dari "Uapkan campuran".

Sistem kromatografi Lakukan penetapan menggunakan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler silika 15 m x 0,25 mm dilapisi dengan fase diam *G19* setebal 0,25 μ m dan suatu sistem injektor split. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 260°, 260° dan 220°. Gunakan hidrogen sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 2 ml per menit dan laju alir split adalah 40 - 60 ml per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1 μ l *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam kromatograf gas. Kondisikan hingga waktu retensi puncak 3-O-metilestron antara 17 dan 25 menit. Waktu retensi relatif 17 β -estradiol, 17 α -dihidroekuilin, estron, ekuilin dan $\Delta^{8,9}$ -dihidroestron terhadap 3-O-metilestron berturut-turut adalah lebih kurang 0,29; 0,30; 0,8; 0,87 dan 0,9. Faktor ikutan puncak estron tidak lebih dari 1,3; resolusi,

R, antara puncak estron dan ekuilin tidak kurang dari 1,2; simpangan baku relatif perbandingan puncak estron pada tidak kurang dari empat kali penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Suntikan sejumlah volume sama (lebih kurang 1 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung perbandingan luas puncak *R_u* dan *R_s* dari estron, ekuilin dan 17 α -dihidroekuilin terhadap *Larutan baku internal*, dari kedua *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung dalam mg masing-masing estrogen sulfat natrium (estron dan ekuilin) dalam Estrogen Terkonjugasi dengan rumus:

$$0,005 (1,381) (C_i) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C_i adalah kadar *Estron BPFI*, *Ekuilin BPFI* dan 17 α -dihidroekuilin *BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku persediaan*; 1,381 adalah faktor konversi estrogen bebas ke konjugat garam natrium.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ESTROGEN TERKONJUGASI Conjugated Estrogen Tablet

Tablet Estrogen Terkonjugasi mengandung Estrogen Terkonjugasi sebagai jumlah Natrium Estron Sulfat dan Natrium Ekuilin Sulfat, tidak kurang dari 73,0% dan tidak lebih dari 95,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Perbandingan antara natrium ekuilin sulfat dan natrium estron sulfat dalam tablet tidak kurang dari 0,35 dan tidak lebih dari 0,65.

Baku pembanding 17 α -Dihidroekuilin *BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan di tempat dingin, terlindung dari cahaya. Simpan isi ampul yang telah dibuka dalam wadah tertutup rapat, berisi gas nitrogen, di tempat dingin dan terlindung cahaya. *Ekuilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya. *Estron BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Testosteron BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Identifikasi* dalam *Estrogen Terkonjugasi*.

Disolusi <1231> Lakukan penetapan seperti tertera pada *Sediaan Lepas Lambat*.

Uji 1 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,3 mg, 0,45 mg, dan 0,625 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji Disolusi 1*.

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 2, 5, dan 8 jam

Lakukan penetapan jumlah natrium estron sulfat yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan kalium fosfat monobasa 0,025 M-asetonitril P (3:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, kocok kuat secara mekanik selama tidak kurang dari 3 jam dan saring. Pipet 100 ml filtrat ke dalam labu tentukur 900-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Saring alikuot [Catatan Pilih penyaring yang digunakan berdasarkan afinitas ikatan.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 3,0 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak ekuilin sulfat dan estron sulfat tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif puncak estron sulfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%; waktu retensi relatif ekuilin sulfat dan estron sulfat berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; puncak estron sulfat merupakan puncak utama yang terakhir pada kromatogram [Catatan Jika terdapat estron, akan tertahan dalam kolom lebih dari 50 menit dan akan mempengaruhi kromatografi selanjutnya.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (20 - 200 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak estron sulfat. Hitung persentase natrium estron sulfat yang terlarut, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel	
Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 19% dan 49%
5	antara 66% dan 96%
8	tidak kurang dari 80%

Uji 2 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,9 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji Disolusi 2*.

Media disolusi, *Alat*, *Waktu*, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi*, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel	
Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 12% dan 37%
5	antara 57% dan 85%
8	tidak kurang dari 80%

Uji 3 (Untuk produk dengan etiket tablet 1,25 mg dan 2,50 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji Disolusi 3*.

Media disolusi, *Alat*, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi*, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu: 2, 5, 8 dan 12 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel	
Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 3% dan 22%
5	antara 37% dan 67%
8	antara 66% dan 96%
12	tidak kurang dari 80%

Uji 4 (Untuk produk dengan etiket tablet 1,25 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji Disolusi 4*.

Media disolusi: 900 ml *Dapar asetat* pH 4,5

Alat tipe 2: 50 rpm dengan *pencegah mengapungnya* *sediaan*.

Waktu: 2, 4, 8, dan 12 jam

Lakukan penetapan jumlah natrium estron sulfat yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan kalium fosfat monobasa 0,025 M-asetonitril P (78:22), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang dan serbukkan 20 tablet, tetapkan bobot rata-rata tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan bobot rata-rata tablet. Masukkan serbuk ke dalam labu tentukur 900-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Kocok kuat secara mekanik selama tidak kurang dari 2 jam atau sampai terlarut sempurna. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 10 µm.

Larutan uji Saring alikuot melalui penyaring dengan porositas 10 µm [Catatan Pilih penyaring yang digunakan berdasarkan afinitas ikatan.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 5,0 cm x 3,2 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel

5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak ekuilin sulfat dan estron sulfat tidak kurang dari 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; waktu retensi relatif ekuilin sulfat dan estron sulfat berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; puncak estron sulfat merupakan puncak utama terakhir pada kromatogram [*Catatan Jika terdapat estron, akan tertahan dalam kolom lebih dari 50 menit dan akan mempengaruhi kromatografi selanjutnya.*]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (20-200 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak estron sulfat. Hitung persentase estron sulfat yang terlarut, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel	
Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 11% dan 31%
4	antara 43% dan 63%
8	antara 75% dan 95%
12	tidak kurang dari 87%

Uji 5 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,3 mg, 0,45 mg dan 0,625 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji Disolusi 5*.

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Uji 4*.

Waktu: 1, 3, dan 8 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel	
Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 6% dan 26%
3	antara 48% dan 68%
8	tidak kurang dari 87%

Uji 6 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,9 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji Disolusi 6*.

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Uji 4*.

Waktu: 1, 3 dan 8 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut selama waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel	
Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 3% dan 23%
3	antara 41% dan 61%
8	tidak kurang dari 80%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Lakukan penetapan kadar terhadap satu per satu tablet dari 10 tablet, seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung kadar rata-rata estrogen terkonjugasi, sebagai rata-rata kadar total dari natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat, dari 10 tablet. Penetapan memenuhi syarat jika kadar tiap tablet tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari kadar rata-rata estrogen terkonjugasi. Jika kadar tidak lebih dari 2 tablet berada di luar rentang 85,0% - 115,0% dari kadar rata-rata, tetapi tidak di luar rentang 75,0% - 125,0%, lakukan penetapan kadar dengan menggunakan 20 tablet tambahan. Penetapan memenuhi syarat jika kadar tidak lebih dari 2 tablet dari 30 tablet yang ditetapkan kadarnya, berada di luar rentang 85,0% - 115,0% dari kadar rata-rata, dan tidak satupun di luar rentang 75,0% - 125,0% dari kadar rata-rata.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Dapar asetat pH 5,2; Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Estrogen terkonjugasi*.

Larutan uji Jika tablet merupakan tablet salut gula, hilangkan warna dan salut gula dengan hati-hati menggunakan air, biarkan lapisan salut dalam, dan keringkan dengan *nitrogen P*. Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg estrogen terkonjugasi total, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bertutup ulir politef yang telah diisi dengan 15 ml *Dapar asetat pH 5,2* dan 1 g *barium klorida P*. Lakukan seperti *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* dalam *Estrogen terkonjugasi*, dimulai dari “tutup rapat tabung sentrifuga”.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung secara terpisah jumlah dalam mg natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$0,005(1,381C_s) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

1,381 adalah faktor konversi estrogen bebas terhadap garam natrium terkonjugasi; C_s adalah kadar *Estron*

BPFI atau *Ekulin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku persediaan*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit yang sesuai terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

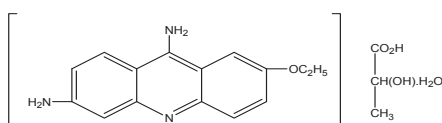
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Tertera kandungan tablet dan *Uji Disolusi* yang digunakan.

ETAKRIDIN LAKTAT

Rivanol

Ethacridine Lactate



2-(Etoksi-6,9-diaminoakridina)monolaktat monohidrat
[1837-57-6]

$C_{18}H_{21}N_3O_4H_2O$

BM 361,41

Etakridin Laktat mengandung tidak kurang dari 99,0% $C_{18}H_{21}N_3O_4H_2O$.

Pemerian Serbuk hablur; kuning; tidak berbau; rasa sepat dan pahit. Larutan dalam air bereaksi netral, jika diencerkan berfluoresensi hijau.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam air panas; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Pada 5 ml larutan 2% zat, tambahkan 2 tetes larutan *natrium nitrit P* 10% dan 2 tetes *asam klorida encer P*; terjadi warna coklat merah tua.

B. Pada 5 ml larutan 2% zat, tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 2 N*; terbentuk endapan kuning.

C. Pada 5 ml larutan 0,1% zat, tambahkan 3 tetes *iodum LP*; terbentuk endapan hijau biru tua, jika ditambahkan *etanol P* larut.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 245°, disertai peruraian.

Klorida <361> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan 50 ml filtrat yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 1,0 g dalam 7 ml *asam nitrat encer P* dan air secukupnya hingga 100,0 ml, goyangkan, saring. Bandingkan opalesensi dengan 0,35 ml *asam klorida 0,01 N* yang diperlakukan sama.

Sulfat Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml air yang mengandung 5 ml *asam klorida encer P*, goyangkan, saring. Pada filtrat, tambahkan 3 tetes *barium klorida LP*; tidak terjadi kekeruhan.

Asam lemak mudah menguap Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml air yang mengandung 5 ml *asam sulfat encer P*, campur, saring, panaskan filtrat: tidak terjadi bau asam lemak mudah menguap.

Amonia Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml air mendidih, tambahkan 0,5 ml *natrium hidroksida 2 N*, saring, dididihkan filtrat: tidak terjadi gas yang dapat mengubah warna kertas *lakmus merah P*.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Logam berat Lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml air mendidih, tambahkan 3 tetes *asam asetat P* dan 3 tetes *natrium sulfida LP*; tidak terjadi perubahan warna.

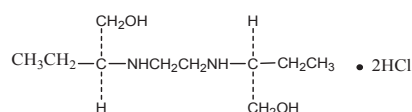
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, 20 ml *natrium asetat LP* dan 1,25 ml *asam klorida 2 N* sampai larut. Tambahkan 50,0 ml *kalium bikromat 0,1 N LV* dan air secukupnya sampai tanda. Biarkan selama 1 jam sambil sesekali digoyang, saring, buang 20 ml filtrat pertama. Masukkan 50,0 ml filtrat ke dalam labu iodium, tambahkan 30 ml *asam klorida 2 N* kemudian 6 ml *kalium iodida LP*, tutup segera, biarkan selama 5 menit dalam gelap. Tambahkan 50 ml air, titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 ml *kanji LP*. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml *kalium bikromat 0,1 N*
setara dengan 12,047 mg $C_{18}H_{21}N_3O_4H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

ETAMBUTOL HIDROKLORIDA

Ethambutol Hydrochloride



(+)-2,2'-(Etilenadiimino)-di-1-butanol dihidroklorida
[1070-11-7]

$C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$

BM 277,23

Etambutol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Aminobutanol BPFI*; higroskopik, sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. *Etambutol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etambutol Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Klorida cara A, B dan C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1021> Antara +6,0° dan +6,7°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 10%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpi.

Aminobutanol Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Dapar borat 0,2 M Larutkan 1,24 g *asam borat P* dalam 90 ml air dengan diaduk, atur pH hingga 9,0 dengan larutan *natrium hidroksida P* 20%. Pindahkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Aminobutanol BPFI*, larutkan dengan air dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan fluoreksamina Larutkan 5 mg *fluoreksamina P* dalam 50 ml *aseton P* dalam gelas ukur bersumbat kaca.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml bersumbat kaca, tambahkan 10 ml air dan 20 ml *Dapar borat 0,2 M*. Pada labu lain, masukkan 10,0 ml *Larutan uji*, 10,0 ml *Larutan baku* dan 20 ml *Dapar borat 0,2 M*. Letakkan labu di atas pengaduk magnetik, tambahkan 10 ml *Larutan fluoreksamina* dengan cepat sambil diaduk, tutup labu dan kocok sebentar. Setelah tepat 1 menit, ukur intensitas fluoresensi relatif kedua larutan pada panjang gelombang lebih kurang 485 nm, dan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 385 nm. Intensitas fluoresensi larutan yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari perbedaan intensitas kedua larutan.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Campuran *metanol P* dan *amonium hidroksida P* (18:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 16.

Cemaran senyawa oraganik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam campuran 100 ml *asam asetat glasial P* dan 5 ml *raksa(II) asetat LP*, tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, sampai warna biru menjadi biru hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 13,86 mg $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ETAMBUTOL HIDROKLORIDA Ethambutol Hydrochloride Tablet

Tablet Etambutol Hidroklorida mengandung Etambutol Hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Aminobutanol BPFI*; higroskopis setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. *Etambutol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg etambutol dengan 3 ml *metanol P* dalam mortir kaca. Tambahkan 5 ml *metanol P* hingga diperoleh suspensi, saring dengan kertas saring Whatman nomor 42 atau yang sesuai yang telah dilembabkan dengan *metanol P*, kumpulkan filtrat dalam gelas piala yang berisi 100 ml *aseton P*. Aduk, biarkan menghablur selama 15 menit. Enaptuankan cairan, keringkan hablur hati-hati dengan aliran udara sampai tidak berbau metanol: hablur yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi* seperti tertera pada *Etambutol Hidroklorida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit.

Dapar fosfat Larutkan 38,0 g *natrium fosfat monobasa P* dan 2,0 g *natrium fosfat* dibasa anhidrat P dalam air hingga 1000 ml larutan.

Larutan hijau bromokresol Larutkan 200 mg *hijau bromokresol P* dalam 30 ml air dan 6,5 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan *Dapar fosfat* hingga 500 ml, campur dan atur hingga pH $4,6 \pm 0,1$ dengan *asam klorida 0,1 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Prosedur Ke dalam masing-masing 3 tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca, masukkan berturut-turut 1 ml alikuot yang telah disaring, 1 ml *Larutan baku* dan 1 ml air sebagai blangko. Tambahkan 5,0 ml *Larutan hijau bromokresol*, 10,0 ml *kloroform P* tutup dan kocok kuat. Diamkan sampai terpisah, buang lapisan air dan saring lapisan kloroform melalui kapas. Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ yang terlarut, dengan mengukur serapan larutan yang diperoleh dari alikuot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 415 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Aminobutanol

Dapar borat 0,2 M, *Larutan baku* dan *Larutan fluoreksamina*, **Prosedur** Lakukan seperti tertera pada uji *Aminobutanol* dalam *Etambutol Hidroklorida*.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan 400 mg etambutol hidroklorida ke dalam gelas piala, rendam dengan *aseton P* selama 15 menit. Enaptuankan aseton, keringkan tablet, dan hilangkan penyalut. Gerus inti tablet dalam mortir, basahi dengan *metanol P* dan gerus sampai diperoleh pasta halus. Masukkan campuran menggunakan *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring campuran melalui kertas saring kering yang dilipat. Pipet 25 ml filtrat ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama 15 menit dan saring dengan kertas saring kering yang dilipat, buang sebagian filtrat pertama yang keruh. Gunakan filtrat jernih sebagai *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat campuran 1,0 ml *trietilamin P* dengan 1000 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,30 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet

setara dengan lebih kurang 30 mg etambutol hidroklorida. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan air dan sonikasi. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan dan buang 10 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10* yang diaktivasi dengan basa, dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg etambutol hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Etambutol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ETANOL Alcohol



Etil alkohol [64-17-5]

C_2H_6O

BM 46,07

Etanol mengandung tidak kurang dari 92,3% b/b dan tidak lebih dari 93,8% b/b, setara dengan tidak kurang dari 94,9% v/v dan tidak lebih dari 96,0% v/v, C_2H_6O , pada suhu $15,56^\circ$.

Pemerian Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna; bau khas dan menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu 78° , mudah terbakar.

Kelarutan Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik.

Identifikasi

A. Campur 5 tetes dalam gelas piala kecil dengan 1 ml larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 100) dan 5 tetes *asam sulfat 2 N*, tutup segera gelas piala dengan kertas saring yang dibasahi dengan larutan segar 100 mg

natrium nitroferisianida P dan 250 mg *piperazin P* dalam 5 ml air: terjadi warna biru intensif pada kertas saring, warna akan memucat setelah beberapa menit.

B. Pada 5 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 1 N* dan perlahan-lahan (setelah 3 menit) tambahkan 2 ml *iodum 0,1 N*: timbul bau iodoform dan terbentuk endapan kuning dalam waktu 30 menit.

Bobot jenis <991> Antara 0,812 dan 0,816; lakukan penetapan pada suhu 15,56°: menunjukkan antara 92,3% b/b dan 93,8% b/b atau antara 94,9% v/v dan 96,0% v/v C_2H_6O .

Keasaman Pada 50 ml zat dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 50 ml air yang baru dididihkan. Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N* sampai terjadi warna merah muda yang stabil selama 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,90 ml *natrium hidroksida 0,020 N* untuk menetralkan.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 1 mg; Lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 40 ml zat dalam cawan penguap yang telah ditara di atas tangas air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Zat tidak larut air Encerkan dengan air volume sama: campuran jernih dan tetap jernih selama 30 menit setelah didinginkan pada suhu 10°.

Aldehida dan bahan organik asing lain Masukkan 20 ml zat ke dalam tabung bersumbat kaca yang sudah dicuci dengan *asam klorida P* dan dibilas dengan air, kemudian dibilas dengan etanol yang akan diuji. Dinginkan sampai suhu lebih kurang 15°, tambahkan dengan pipet yang betul-betul bersih 0,10 ml *kalium permanganat 0,10 N*, catat saksama waktu penambahan. Campur segera dengan membalikkan tabung dan diamkan pada suhu 15° selama 5 menit: warna merah muda tidak seluruhnya hilang.

Amil alkohol, bahan tidak menguap, mudah terarangkan dan lain-lain Masukkan 25 ml zat ke dalam cawan penguap porselen, terlindung dari debu, biarkan menguap sampai permukaan cawan masih lembab, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat P*: tidak segera terjadi warna merah atau coklat.

Minyak fusal Basahi kertas penghisap yang bersih dan tidak berbau dengan campuran 10 ml zat, 5 ml air dan 1 ml *gliserin P*, biarkan menguap: tidak tercium bau lain setelah alkohol habis menguap.

Aseton dan Isopropanol Pada 1,0 ml zat tambahkan 1,0 ml air, 1,0 ml larutan jenuh *natrium fosfat dibasa P* dan 3,0 ml larutan jenuh *kalium permanganat P*. Hangatkan campuran pada suhu 45° - 50°, diamkan sampai warna permanganat hilang. Tambahkan 3,0 ml *natrium hidroksida 2,5 N*, saring tanpa pencucian,

dengan penyaring kaca masir. Buat pembandingan dengan mencampur 1,0 ml larutan jenuh *natrium fosfat dibasa P*, 3,0 ml *natrium hidroksida 2,5 N*, 8 µg *aseton P* dan 5,0 ml air. Pada masing-masing larutan tambahkan 1 ml larutan *furfural P* (1 dalam 100) diamkan selama 10 menit dan kemudian pada 1,0 ml masing-masing larutan tambahkan 3 ml *asam klorida P*: warna merah muda yang terjadi pada larutan uji tidak lebih intensif dari pembandingan.

Metanol Pada 1 tetes zat tambahkan 1 tetes air, 1 tetes larutan *asam fosfat P* (1 dalam 20), dan 1 tetes larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 20). Campur, diamkan selama 1 menit, tambahkan tetes demi tetes larutan *natrium bisulfit P* (1 dalam 20) sampai warna permanganat hilang. Jika masih ada warna cokelat, tambahkan 1 tetes larutan asam fosfat yang sama. Pada larutan yang tidak berwarna tambahkan 5 ml *asam kromotropat LP* segar dan panaskan di atas tangas air pada suhu 60° selama 10 menit: tidak terjadi warna lebayung.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

ETANOL ABSOLUT

Etanol Mutlak Alcohol Absolute

Etil alkohol [64-17-5]
 C_2H_6O

BM 46,07

Etanol Mutlak mengandung tidak kurang dari 99,2% b/b, setara dengan tidak kurang dari 99,5% v/v, C_2H_6O , pada suhu 15,56°.

Pemerian Cairan mudah menguap; jernih, tidak berwarna; bau khas dan menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu 78°, mudah terbakar.

Kelarutan Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik.

Identifikasi

A. Campurkan 5 tetes dalam gelas piala kecil dengan 1 ml larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 100) dan 5 tetes *asam sulfat 2 N*, tutup segera gelas piala dengan kertas saring yang dibasahi dengan larutan segar 100 mg *natrium nitroferisianida P* dan 250 mg *piperazin P* dalam 5 ml air: terjadi warna biru intensif pada kertas saring, warna akan memucat setelah beberapa menit.

B. Pada 5 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 1,0 N*, kemudian dengan perlahan-lahan tambahkan 2 ml *iodum 0,1 N* (dalam waktu 3 menit): timbul bau iodoform dan terbentuk endapan kuning dalam waktu 30 menit.

Bobot jenis <991> Tidak lebih dari 0,7964; lakukan penetapan pada suhu 15,56°, menunjukkan tidak kurang dari 99,2% b/b C₂H₆O.

Keasaman; Sisa penguapan; Zat tidak larut air; Aldehida dan bahan organik asing lain; Amil alkohol, bahan tidak menguap, mudah terarangkan dan lain-lain; Minyak fusil; Aseton dan Isopropanol; Metanol Memenuhi syarat seperti tertera dalam *Etanol*.

Serapan ultraviolet Rekam spektrum serapan ultraviolet pada panjang gelombang antara 350 - 220 nm dengan air sebagai pembanding: serapan pada 220 nm tidak lebih dari 0,30; pada 230 nm 0,18; pada 240 nm 0,08 dan pada 270 - 350 nm 0,02.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

ETANOL EN CER Diluted Alcohol

Etanol Encer adalah campuran *etanol P* dan air. Dibuat dengan mencampurkan 73,7 ml *etanol P* dan air hingga 100 ml. Mengandung tidak kurang dari 68,0% dan tidak lebih dari 69,2% b/b C₂H₆O setara dengan tidak kurang dari 69,9% dan tidak lebih dari 70,8% v/v C₂H₆O.

Pemerian Cairan; jernih, tidak berwarna; mudah menguap; bau khas; rasa terbakar pada lidah, mudah terbakar.

Bobot jenis <991> Antara 0,882 dan 0,886; lakukan penetapan pada suhu 25°.

Keasaman; Sisa penguapan; Aldehida dan bahan organik asing lain; Amil alkohol, bahan tidak menguap, mudah terarangkan dan lain-lain; Aseton dan Isopropanol; Metanol Memenuhi syarat seperti tertera dalam *Etanol*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

ETER Ether



Etil eter [60-29-7]
C₄H₁₀O

BM 74,12

Eter mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 98,0% C₄H₁₀O. Selebihnya terdiri dari etanol dan air.

[Perhatian Eter sangat mudah menguap dan terbakar. Uapnya dapat meledak jika bercampur dengan udara dan nyala api.]

[Catatan Eter untuk anestesi harus disimpan dalam wadah tertutup rapat dengan kapasitas tidak lebih dari 3 kg, dan tidak boleh digunakan untuk anestesi apabila telah dipindahkan dari wadah aslinya lebih dari 24 jam. Eter untuk anestesi jika dikemas dalam wadah lebih besar, untuk pengemasan kembali seperti di atas, harus memenuhi syarat uji seperti tertera pada Farmakope.]

Pemerian Cairan mudah bergerak, mudah menguap; tak berwarna; berbau khas. Teroksidasi perlahan-lahan oleh udara dan cahaya dengan membentuk peroksida. Mendidih pada suhu lebih kurang 35°.

Kelarutan Larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, dengan benzen, dengan kloroform, dengan heksan, dengan minyak lemak dan dengan minyak menguap.

Keasaman Tidak lebih dari 0,003% sebagai CH₃COOH; lakukan penetapan sebagai berikut: Ke dalam 10 ml air dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 0,10 ml *biru bromotimol LP* dan *natrium hidroksida 0,010 N* hingga warna biru tetap bertahan setelah dikocok kuat. Tambahkan 25 ml eter, kocok cepat untuk mencampur kedua lapisan. Jika warna biru hilang, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N* hingga warna biru kembali dan tetap bertahan beberapa menit: dibutuhkan tidak lebih dari 0,80 ml *natrium hidroksida 0,010 N*. [Catatan Hindarkan kontaminasi karbon dioksida pada waktu menambahkan eter dan titrasi.]

Bobot jenis <981> Antara 0,713 dan 0,716 (menunjukkan 96,0% hingga 98,0% C₄H₁₀O).

Air <1031> *Metode I* Tidak boleh lebih dari 0,5%, kecuali jika pada penandaan dinyatakan untuk anestesi, tidak lebih dari 0,2%.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 1 mg (0,003%); lakukan penetapan sebagai berikut: biarkan menguap 50 ml zat dalam cawan penguap yang telah ditara, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Bau asing Biarkan menguap 10 ml zat dalam cawan penguap bersih dan kering hingga volume lebih kurang 1 ml: tidak ada bau asing yang jelas. Tuangkan sisa ke atas sepotong kertas saring yang bersih dan tidak berbau: tidak ada bau asing yang jelas dari penguapan sisa akhir eter pada kertas.

Aldehida Masukkan 20 ml zat ke dalam gelas ukur bersumbat kaca, tambahkan 7 ml campuran 1 ml *Pereaksi Nessler* dan 17 ml larutan *natrium klorida P* jenuh. Tutup dan kocok kuat selama 10 detik, diamkan selama 1 menit: lapisan air tidak keruh.

Peroksida Tidak lebih dari 0,3 bpj.

Larutan titanium tetraklorida Dinginkan secara terpisah dalam gelas piala kecil di dalam tangas es,

10 ml *asam klorida 6 N* dan 10 ml *titanium tetraklorida P* ke dalam asam yang dingin. Biarkan campuran pada suhu tangas es hingga seluruh padatan kuning melarut, encerkan dengan *asam klorida 6 N* hingga 1000 ml, campur.

Larutan baku peroksida Pipet 25 ml *hidrogen peroksida P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml mengandung 0,011 mg H_2O_2 .

Prosedur Pipet 50 ml zat ke dalam corong pisah, tambahkan 5,0 ml *Larutan titanium tetraklorida*. Kocok kuat, biarkan lapisan memisah dan alirkan lapisan bawah ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 25 ml. Encerkan dengan air sampai 10,0 ml, kocok. Warna kuning yang terjadi tidak lebih kuat dari warna larutan yang dibuat dengan mencampurkan 5,0 ml *Larutan titanium tetraklorida* dan 1,0 ml *Larutan baku peroksida* ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 25 ml dan diencerkan dengan air sampai 10,0 ml, jika diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 410 nm.

Hidrokarbon dengan suhu didih rendah Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Pindahkan lebih kurang 50 ml *etil eter anhidrat P* yang telah bebas hidrokarbon, seperti tertera pada *Prosedur*, ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 0,20 ml *pentana P*, encerkan dengan *etil eter anhidrat P* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (1 μ l) *Larutan baku* dan eter ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3,7 m x 2 mm berisi bahan pengisi 30% fase diam G22 pada partikel penyangga SIC 30 - 60 mesh. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor berturut-turut pada suhu 230°, 80°, dan 250°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit. Tentukan jumlah luas puncak hidrokarbon yang terdapat dalam eter (waktu retensi isopentana, pentana dan 2-metilpentana berturut-turut adalah 2,3; 2,7 dan 4,3 menit). Jumlah luas puncak hidrokarbon tidak melebihi luas puncak pentana dari *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, diisi sebagian; pada suhu tidak lebih dari 30°; jauh dari api.

ETIL KLORIDA

Ethyl Chloride



Kloroetana [75-00-3]
 C_2H_5Cl

BM 64,51

Etil Klorida mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% C_2H_5Cl .

[*Perhatian Etil Klorida sangat mudah terbakar. Jangan digunakan di tempat yang membuatnya dapat terbakar.*]

Pemerian Cairan sangat mudah menguap pada suhu rendah atau di bawah tekanan; tidak berwarna; mudah mengalir; bau khas eter. Mendidih pada suhu antara 12° dan 13°; bobot jenis pada suhu 0° lebih kurang 0,921. Jika dibebaskan dari wadah tertutup pada suhu kamar akan segera menguap. Terbakar dengan nyala kehijauan, berasap, membentuk asam klorida.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam eter.

Reaksi Kocok 10 ml zat dengan 10 ml air, yang masing-masing telah didinginkan hingga suhu 0°, biarkan lapisan etil klorida menguap; cairan yang tersisa bereaksi netral terhadap *lakmus P*. Gunakan cairan ini untuk uji *Etanol*.

Etanol Tambahkan beberapa tetes *kalium bikromat LP* dan 2 ml *asam sulfat 2 N* ke dalam cairan yang diperoleh dari *Reaksi*, dididihkan: tidak berbau asetaldehida dan tidak terjadi warna kehijauan atau keunguan.

Sisa tidak mudah menguap dan bau Biarkan 5 ml zat menguap dalam cawan dangkal yang telah ditara: tidak terjadi bau asing selama penguapan dan bobot sisa dapat diabaikan.

Klorida Tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP* ke dalam 10 ml *etanol P*, dinginkan hingga suhu 0°. Tambahkan kepada cairan yang jernih lebih kurang 500 μ l etil klorida yang telah didinginkan hingga suhu sama: tidak segera terjadi kekeruhan.

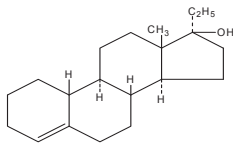
Penetapan kadar Masukkan lebih kurang 1,5 ml zat yang didinginkan ke dalam botol tahan tekanan bersumbat kaca yang telah ditara dan berisi 25,0 ml *kalium hidroksida etanol 1 N LV*, tutup segera dan timbang saksama. Ikat sumbat, masukkan botol ke dalam keranjang kawat dan celupkan dalam tangas air pada suhu kamar. [*Perhatian Sebelum menaikkan suhu tangas, perhatikan agar botol tertutup dengan baik, atau buatlah pelindung yang sesuai sebagai pengaman untuk mencegah kecelakaan jika botol meledak.*] Panaskan tangas air sampai mendidih, pertahankan suhu tersebut selama 30 menit dan dinginkan perlahan-lahan sampai suhu kamar sebelum botol dibuka. Buka tutup, tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam klorida 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml kalium hidroksida etanol 1 N setara dengan 64,51 mg C_2H_5Cl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dengan tutup kedap udara dan jauh dari api.

ETILESTRENOL

Ethylestrenol



17α-Etilestran-4-en-17β-ol [965-90-2]

$C_{20}H_{32}O$

BM 288,50

Etilestrenol mengandung sejumlah metanol yang bervariasi berasal dari proses kristalisasi. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{20}H_{32}O$ dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas metanol.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampar tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Etilestrenol BPFI*; *17α-Etilestran-17β-ol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromide P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etilestrenol BPFI*. Bila spektrum tidak sesuai, larutkan 50 mg zat dalam 5 ml *metanol P* panas, dinginkan dalam es selama 15 menit, uapkan hingga kering dengan menggunakan penguap rotasi pada suhu tidak lebih dari 40°. Keringkan residu pada suhu kamar pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan buat spektrum yang baru.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Campuran kloroform *P*-*metanol P* (9:1) yang mengandung zat uji 0,25%.

Larutan baku Campuran kloroform *P*-*metanol P* (9:1) yang mengandung *Etilestrenol BPFI* 0,25%.

Campuran larutan uji dan larutan baku Campuran volume yang sama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Fase gerak Campuran *heptan P*-*aseton P* (80:20).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Campuran larutan uji dan larutan baku*, pada lempeng *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, semprot dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, lanjutkan pemanasan

pada suhu 105° selama 10 menit, biarkan dingin dan amati pada cahaya biasa dan di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak utama kromatogram *Larutan uji*, warna, ukuran dan fluoresensinya sesuai dengan yang diperoleh dari kromatogram *Larutan baku*. Bercak utama yang diperoleh dari *Campuran larutan uji dan larutan baku* nampak sebagai bercak tunggal dan kompak.

Rotasi jenis <1081> Antara +29 ° dan 33°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% zat dalam *dioksan P*.

17α-Etilestran-17β-ol Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti pada *Kromatografi* <931>.

Larutan Campuran kloroform *P*-*metanol P* (9:1) yang mengandung zat uji 4,0%.

Larutan baku Campuran kloroform *P*-*metanol P* (9:1) yang mengandung *17α-Etilestran-17β-ol BPFI* 0,080%.

Fase gerak Campuran *toluene P*-*nonan-5-on P* (75:25).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng *silika gel G* yang mengandung 20% *perak nitrat P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, semprot dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, lanjutkan pemanasan pada suhu 105° selama 10 menit, biarkan dingin. Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* yang sesuai dengan *17α-etilestran-17β-ol* tidak lebih kuat dari bercak kromatogram *Larutan baku*.

Metanol Tidak lebih dari 4% b/b. Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Campuran *aseton P* yang mengandung *metanol P* 0,40% dan baku internal *etanol mutlak P* 0,40.

Larutan uji Campuran *aseton P* yang mengandung zat uji 10,0%.

Campuran larutan baku dan larutan uji Campuran *aseton P* yang mengandung zat uji 10,0% dan baku internal 0,40%.

Prosedur Lakukan kromatografi menggunakan kolom kaca 2,0 m x 4 mm berisi butiran polimer berpori 100 - 120 mesh (dapat digunakan Porapak Q) dan pertahankan suhu pada 170°. Hitung persentase metanol (b/b) berdasarkan 792 mg sebagai bobot per ml pada suhu 20°.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji 1 Campuran kloroform *P*-*metanol P* (9:1) yang mengandung zat uji 1,0%.

Larutan uji 2 Campuran kloroform *P*-*metanol P* (9:1) yang mengandung zat uji 0,010%.

Larutan uji 3 Campuran kloroform *P*-*metanol P* (9:1) yang mengandung zat uji 0,0050%.

Fase gerak Campuran *heptan P*-*aseton P* (80:20).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2*, dan *Larutan uji 3* pada lempeng *Silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, semprot dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, lanjutkan pemanasan pada suhu 105° selama 10 menit, biarkan dingin dan amati di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak lain selain bercak utama dari kromatogram larutan (1) tidak lebih intensif dari bercak kromatogram larutan (2) dan tidak lebih dari satu bercak lebih intensif dari bercak larutan (3).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat dan 20 ml *metanol anhidrat P*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan *Etilestrenol BPFI* 0,2% dan baku internal *arakidik etanol P* 0,1% dalam *kloroform P*.

Larutan uji 1 Buat larutan zat 0,2% dalam *kloroform P*.

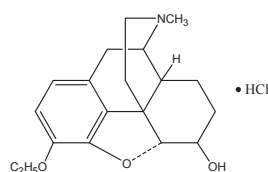
Larutan uji 2 Buat larutan zat 0,2% dan baku internal *arakidik etanol P* 0,1% dalam *kloroform P*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku*, *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf gas yang dilengkapi dengan kolom kaca 1,0 m x 4 mm berisi 3% fenil metil silikon (50% fenil) pada pertikel penyangga *SIA* 80-100 mesh (dapat digunakan *OV17*) dan pertahankan suhu pada 200°. Hitung kandungan *etilestrenol*, C₂₀H₃₂O, dengan membandingkan kadar *Etilestrenol BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya pada suhu tidak lebih dari 15°.

ETILMORFIN HIDROKLORIDA

Ethylmorphine Chloride



7,8-Didehidro-4,5-epoksi-3-etil-17-metil-morfinan-6-ol hidroklorida dihidrat [125-30-4]

C₁₉H₂₃NO₃HCl.2H₂O

BM 385,9

Etilmorphin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₉H₂₃NO₃HCl.2H₂O, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Etilmorphin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi *Uji A* dapat diabaikan jika *uji B, C* dan *D* dilakukan. *Uji B* dan *C* dapat diabaikan jika *uji A* dan *D* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etilmorphin Hidroklorida BPFI*.

B. Campur 10 mg zat dengan 1 ml *asam sulfat P* dan 0,05 ml larutan *besi(III) klorida heksahidrat P* 1,3%. Panaskan di atas tangas air: terjadi warna biru yang berubah menjadi warna merah setelah ditambah 0,05 ml *asam nitrat P*.

C. Larutkan 500 mg zat dalam 6 ml air, tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, gores dinding tabung dengan pengaduk kaca, terbentuk endapan hablur putih. Kumpulkan endapan, cuci dengan air, larutkan dalam 20 ml air pada suhu 8°, saring dan dinginkan dalam es. Keringkan hablur di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan antara 11,1-18,6 mmHg selama 1 jam. Jarak lebur antara 85° sampai 89°.

D. Larutan 2% menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,3 dan 5,7; lakukan penetapan menggunakan larutan 2%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Rotasi jenis <1081> Antara -102° dan -105°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Senyawa sejenis

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji 1 Campuran *etanol P*-air (1 : 1) yang mengandung (1) zat uji 2,5%.

Larutan uji 2 Campuran *etanol P*-air (1 : 1) yang mengandung zat uji 0,0125%.

Fase gerak Campuran *toluen P*-aseton *P*-etanol *P*-amonium hidroksida *P* (70:65:35:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* pada lempeng kromatografi *Silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan *kalium iodobismutat encer LP*. Bercak lain selain bercak utama larutan (1) tidak lebih intensif dari bercak larutan (2).

Air <1031> *Metode I* Antara 8,0% dan 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

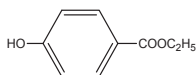
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 30 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan hingga larut. Dinginkan, tambahkan 20 ml *anhidrida asetat P*, 5 ml *raksa(II) asetat LP* dan tetapkan titik akhir titrasi secara potensiometrik. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 34,99 mg C₁₉H₂₃NO₃HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

ETILPARABEN

Ethylparaben



Etil p-hidroksibenzoat [120-47-8]
C₉H₁₀O₃

BM 166,18

Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₉H₁₀O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hablur kecil, tidak berwarna.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam gliserin; mudah larut dalam aseton, dalam metanol, dalam eter, dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Etilparaben BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etilparaben BPFI*.

Jarak lebur <1021> antara 115° dan 118°.

Syarat lain Memenuhi syarat untuk *Keasaman*, *Susut pengeringan* dan *Sisa pemijaran* seperti tertera pada *Butilparaben*.

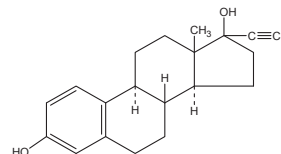
Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Butilparaben*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 166,2 mg C₉H₁₀O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ETINIL ESTRADIOL

Ethinyl Estradiole



19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-ina-3,17-diol
[57-63-6]

C₂₀H₂₄O₂

BM 296,41

Etinil Estradiol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₀H₂₄O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak nabati dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu.

Baku pembanding *Etinil Estradiol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut Larutkan 100 mg dalam 5 ml *etanol P*; larutan jernih dan bebas dari zat padat tidak larut.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etinil Estradiol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *etanol P* (1 dalam 20.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Etinil Estradiol BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 281 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 180° dan 186°. Dapat juga berbentuk modifikasi polimorfik, melebur antara 142° dan 146°.

Rotasi jenis <1081> Antara -28,0° dan -29,5°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan

menggunakan larutan 40 mg zat per 10 ml dalam *piridin P* tidak berwarna dari wadah yang baru dibuka.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *Silika gel P* selama 4 jam, menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-asetonitril *P* (1:1), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *etilparaben P*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Etinil estradiol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *Fase gerak*, 5,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg *Etinil Estradiol BPFI* per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

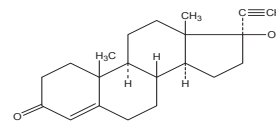
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif *etilparaben* dan *etinil estradiol* berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg *etinil estradiol*, $C_{20}H_{24}O_2$, dengan rumus:

$$125 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Etinil Estradiol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *etinil estradiol* dan *etilparaben* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah bukan logam, tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

ETISTERON Ethisterone



17β-Hidroksi-17α-pregn-4-en-20-in-3-ona [434-03-7]
 $C_{21}H_{28}O_2$ BM 312,50

Etisteron mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 274°, dengan sedikit peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam piridin.

Baku pembanding *Etisteron BPFI*.

Identifikasi Uji *A* dapat dihilangkan jika uji *B*, *C*, *D* dan *E* dilakukan. Uji *C* dan *D* dapat dihilangkan jika uji *A*, *B* dan *E* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etisteron BPFI*. Jika spektrum tidak sesuai, lakukan penetapan ulang menggunakan zat yang sebelumnya dilarutkan dalam *kloroform P*, dan diuapkan di atas tangas air hingga kering.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Campuran *kloroform P*-*etanol mutlak P* (3:1) yang mengandung zat uji 0,1%.

Larutan baku Campuran *kloroform P*-*etanol mutlak P* (3:1) yang mengandung *Etisteron BPFI* 0,1%.

Fase gerak Campuran *heksan P*-*dioksan P* (80:20).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi kieselgur *G* yang telah diimpregnasi dengan campuran *aseton P*-*formamida P* (9:1). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat selama 2 jam. Angkat lempeng biarkan kering di udara, panaskan pada suhu 120° selama 15 menit, semprot lempeng yang masih panas dengan *asam sulfat P* 20% dalam *etanol P*. Panaskan pada suhu 120° selama 10 menit. Amati bercak pada cahaya biasa dan di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Harga R_f , warna, fluoresensi dan ukuran bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Larutkan 2 mg zat dalam 2 ml *etanol P*, tambahkan 1 ml *perak ammonium nitrat LP* dan panaskan di atas

tangas air. Larutan menjadi keruh dan endapan putih yang dihasilkan menjadi abu-abu pada pemanasan disertai endapan cermin perak pada dinding tabung.

D. Larutkan 2 mg zat dalam campuran dingin 2 ml *etanol mutlak P* dan 2 ml *asam sulfat P*, panaskan hingga suhu 70°: larutan berwarna ungu kebiruan di bawah cahaya transmisi, berwarna merah dalam cahaya refleksi, menunjukkan fluoresensi merah terang di bawah cahaya ultraviolet 365 nm.

E. Larutkan 2 mg zat dalam 2 ml *etanol P*, tambahkan 1 ml larutan *butil hidroksitoluen P* 1% dalam *etanol P* dan 2 ml *natrium hidroksida 1 N*. Panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan: terjadi warna biru stabil.

Rotasi jenis <1081> +29° sampai +33°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *piridin P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Serapan cahaya Larutkan 10 mg zat dalam *etanol mutlak P* secukupnya hingga 100 ml dan encerkan 10 ml larutan dengan pelarut yang sama hingga 100 ml. Serapan jenis larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 240 nm adalah 500 - 540.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji 1 Campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (3:1) yang mengandung (1) zat uji 1,0%.

Larutan uji 2 Campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (3:1) yang mengandung zat uji 0,005%.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (95:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan semprot dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, panaskan pada suhu 120° selama 15 menit. Amati di bawah cahaya biasa dan cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak sekunder *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 2*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 40 ml *tetrahidrofur P*, tambahkan 10 ml larutan perak nitrat *P* 10% dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan indikator *hijau bromokresol LP* hingga berwarna ungu. Lakukan penetapan blangko. Perbedaan antara kedua titrasi adalah jumlah *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang diperlukan.

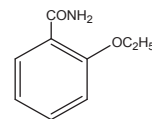
Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 31,25 mg C₂₁H₂₈O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

ETOKSIBENZAMIDA

Etenzamida

Ethoxybenzamide



2-Etoksibenzamida [938-73-8]

C₉H₁₁NO₂

BM 165,19

Etoksibenzamida mengandung tidak kurang dari 98,0% C₉H₁₁NO₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih; tidak berbau; tidak berasa. Larutan jenuh bereaksi netral. Mulai sedikit menyublim pada suhu lebih kurang 105°.

Kelarutan Larut dalam etanol dan dalam aseton; sukar larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Identifikasi

A. Pada 500 mg zat tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan panaskan perlahan-lahan: terbentuk gas yang membirukan *kertas lakmus merah P*.

B. Pada 200 mg zat tambahkan 10 ml *asam bromida P* 48% dan refluks perlahan-lahan selama 1 jam. Dinginkan dalam air es, kumpulkan endapan, cuci tiga kali, tiap kali dengan 5 ml air es. Keringkan di atas *silika gel P* dalam hampa udara selama 2 jam. Endapan melebur antara 158° - 161°.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 131° dan 134°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,050%; larutkan 500 mg zat dalam 30 ml *aseton P*, tambahkan 6 ml *asam nitrat encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Bandingkan kekeruhan dengan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada 0,7 ml *asam klorida 0,01 N* tambahkan 30 ml *aseton P*, 6 ml *asam nitrat encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,048%; larutkan 500 mg zat dalam 30 ml *aseton P*, tambahkan 1 ml *asam klorida encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Bandingkan kekeruhan dengan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada 0,50 ml *asam sulfat 0,01 N*, tambahkan 30 ml *aseton P*, 1 ml *asam klorida encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat dan 2,0 ml *Larutan baku timbal* sebagai pembanding.

Arsen <321> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan alat *Gambar 1* dan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Pada 400 mg zat tambahkan 300 mg *kalium nirat P* dan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P*, campur, pijarkan perlahan dan dinginkan. Larutkan residu dalam 10 ml *asam sulfat encer P* dan panaskan hingga terbentuk asap putih. Dinginkan dan encerkan dengan air perlahan-lahan hingga 5 ml.

Salisilamida Larutkan 200 mg zat dalam 15 ml *etanol encer P* (2 dalam 3) dan tambahkan 2 sampai 3 tetes *besi(III) klorida LP* yang diencerkan (2 dalam 100); tidak terjadi warna ungu.

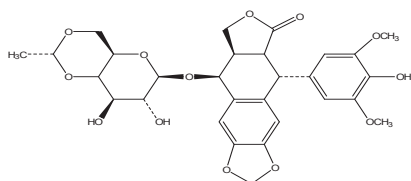
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 ml, tambahkan 200 ml air dan 50 ml larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5). Panaskan hati-hati labu selama 20 menit, naikan suhu dan destilasi ke dalam wadah berisi 40 ml larutan *asam borat P* (1 dalam 25) hingga diperoleh 200 ml destilat. Dinginkan labu dan tambahkan 75 ml air. Lanjutkan destilasi hingga diperoleh 70 ml destilat. Angkat ujung alat pendingin dari destilat dan cuci dengan sedikit air, tambahkan 6 tetes larutan indikator yang dibuat dengan melarutkan 150 mg *hijau bromokresol P* dan 100 mg *merah metil P* dalam 180 ml *etanol mutlak P* dan diencerkan dengan air hingga 200 ml. Titrasi dengan *asam sulfat 0,1 N LV* hingga warna larutan berubah dari hijau melalui biru abu-abu pucat menjadi merah lembayung muda. Lakukan titrasi blangko.

Tiap ml asam sulfat 0,1 N
setara dengan 16,519 mg $C_9H_{11}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ETOPOSIDA

Etoposide



4'-Demetilepipodofilotoksin 9-[4,6-O-(R)-etiliden- β -D-glukopiranosida] [33419-42-0]
 $C_{29}H_{32}O_{13}$

BM 588,56

Etoposida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{29}H_{32}O_{13}$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Etoposida berpotensi sitotoksik,

penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, kontak dengan kulit].

Pemerian Serbuk hablur halus putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam etil asetat dan dalam metilen klorida; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Etoposida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tentukan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Campuran Resolusi Etoposida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etoposida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -110° dan -118° ; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan 5 mg zat per ml dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis *Lignan P* tidak lebih dari 0,5% dan *pikroetoposida* tidak lebih dari 1,0%. Total senyawa sejenis dan cemaran lain tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (80:20), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (60:40), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *natrium asetat 0,02 M* atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat-asetonitril P* (70:30).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Etoposida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu

bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 20 mg *n-propil paraben P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel kurang dari 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* menggunakan *Larutan A* sebagai fase gerak, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk *lignan P*, etoposida, pikroetoposida berturut-turut adalah lebih kurang 0,20; 1,0 dan 1,43; resolusi, *R*, antara propil paraben dan etoposida tidak kurang dari 1,1. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	kesetimbangan
0-15	100	0	isokratik
15-30	100→40	0→60	gradien linier
30-40	40	60	isokratik
40-42	40→0	60→100	gradien linier
42-45	0	100	isokratik
45-47	0→100	100→0	gradien linier
47-50	100	0	kesetimbangan

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 40 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase *lignan P*, pikroetoposida dan cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dan cemaran lain dalam *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak etoposida dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 5,44 g *natrium asetat P* dalam 2000 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial *P*, saring.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (74:26), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etoposida BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml. Pipet 5 ml ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Etoposida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak etoposida dan puncak *α*-etoposida tidak kurang dari 1,35. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Eluasi *Larutan uji* selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi etoposida. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah dalam mg etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak etoposida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI ETOPOSIDA Etoposide Injection

Injeksi Etoposida adalah larutan steril Etoposida dalam pembawa bukan air untuk diencerkan dengan cairan parenteral sebelum digunakan untuk infus intravena. Mengandung etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang

tertera pada etiket. [Perhatian *Etoposida* berpotensi sitotoksik, penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, kontak dengan kulit.]

Baku pembanding *Etoposida* BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tentukan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Etoposida* BPFI; *Endotoksin* BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform P-aseton P-etanol P-air (80:25:2,5:0,5).

Penampak bercak Tambahkan dengan hati-hati 10 ml asam sulfat P ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 70 ml etanol mutlak P sambil didinginkan. Encerkan dengan etanol mutlak P sampai tanda.

Pengencer Campuran kloroform P-metanol P (9:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Etoposida* BPFI, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 20 mg etoposida ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng campuran *silika gel* P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 17 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dalam lemari asam selama 5 menit. Masukkan kembali lempeng ke dalam bejana kromatografi dan biarkan merambat lebih kurang 17 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan dalam lemari asam selama 20 menit. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan lempeng dalam oven dengan udara mengalir pada suhu 120° selama 15 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,0. Lakukan penetapan dengan mengencerkan 5,0 ml injeksi dengan 45 ml air.

Endotoksin bakteri <201> Gunakan larutan uji dengan mengencerkan injeksi dengan *Air steril untuk injeksi* hingga kadar etoposida 0,31mg per ml: Tidak lebih dari 2,0 unit Endotoksin FI per mg etoposida.

Etanol <1041> *Metode II*: (Jika etanol digunakan sebagai pelarut) Antara 90,0% dan 110,0% C₂H₅OH dari jumlah yang tertera pada etiket, gunakan *n-propil etanol* P sebagai baku internal.

Benzil alkohol (Jika benzil alkohol digunakan sebagai pelarut) Antara 90,0% dan 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*.

Larutan baku Timbang saksama 0,75 ml benzil alkohol yang didestilasi segar, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak benzil alkohol. Hitung jumlah dalam mg per ml benzil alkohol dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar benzil alkohol, dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak benzil alkohol *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Total cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan seperti tertera pada uji *Senyawa sejenis* dalam *Etoposida*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg etoposida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*. Hitung jumlah dalam mg etoposida, C₂₉H₃₂O₁₃, dalam ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak etoposida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda dari kaca tipe I. Pada etiket dinyatakan harus diencerkan dengan cairan parenteral sebelum digunakan untuk infus intravena.

KAPSUL ETOPOSIDA

Etoposide Capsule

Kapsul *Etoposida* mengandung etopoksida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian *Etoposida* berpotensi sitotoksik. Penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, kontak dengan kulit.]

Baku pembanding *Etoposida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Etoposida BPFI*.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk kapsul setara dengan 100 mg etoposida, masukkan ke dalam corong pisah berisi 100 ml air. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, pisahkan dan kumpulkan lapisan *kloroform*, saring melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Masukkan filtrat ke dalam corong pisah kedua, ekstraksi dengan 30 ml air, biarkan lapisan memisah. Alirkan lapisan *kloroform* ke dalam labu alas bulat, melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang diletakkan dalam corong penyaring. Uapkan *kloroform* pada suhu $30^{\circ} \pm 5^{\circ}$ menggunakan penguap berputar. Larutkan residu seperti minyak dalam 5 ml air, kocok perlahan-lahan, diamkan selama 30 menit. Saring, kumpulkan endapan yang terbentuk pada penyaring, cuci endapan tiga kali, tiap kali dengan 20 ml air, biarkan endapan mengering pada penyaring selama lebih kurang 90 menit dalam oven hampa udara pada suhu 40° . Dispersikan endapan dalam *kalium bromida P* dengan perbandingan 1 dalam 100. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etoposida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar asetat pH 4,5*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{32}O_{13}$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etoposida BPFI*, larutkan dengan sonikasi dalam sejumlah *metanol P* tidak lebih dari 2% volume total larutan. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 55 µg per ml.

Larutan uji Gunakan 10 ml alikuot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{32}O_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Pikroetoposida tidak lebih dari 2,0% dan total cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Etoposida*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg etoposida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan lebih kurang 400 ml *Fase gerak*, aduk menggunakan pengaduk magnetik selama lebih kurang 15 menit, lanjutkan dengan sonikasi selama lebih kurang 1 jam sambil sesekali diaduk. Dinginkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, aduk kembali selama 5 menit, saring. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

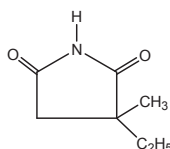
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*. Hitung jumlah dalam mg etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, dalam serbuk kapsul yang digunakan, dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; N adalah jumlah kapsul yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak etoposida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan di tempat dingin. Tidak boleh dibekukan.

ETOSUKSIMIDA Ethosuximide



2-Etil-2-metilsuksinimida [77-67-8]

$C_7H_{11}NO_2$

BM 141,17

Etosuksimida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_7H_{11}NO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau padatan seperti lilin; putih sampai hampir putih; bau khas.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam etanol, dalam eter dan dalam kloroform; mudah larut dalam air; sangat larut dalam heksan.

Baku pembanding *Etosuksimida BPFI*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 15) yang diukur dalam sel 0,1 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etosuksimida BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 47° dan 52°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Sianida Larutkan 1 g zat dalam 10 ml *etanol P*, tambahkan 3 tetes *besi(II) sulfat LP*, 1 ml *natrium hidroksida 1 N*, dan beberapa tetes *besi(III) klorida LP*. Hangatkan hati-hati dan asamkan dengan *asam sulfat*

2 N; tidak terbentuk endapan biru atau warna biru dalam waktu 15 menit.

2-Etil-2-metilsuksinat anhidrida dan cemaran lain Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *kloroform P* hingga kadar 250 mg per ml.

Prosedur Suntikkan 1 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 6,4 mm, berisi bahan pengisi fase diam 5% *G5* pada partikel penyangga *SIA 60* - 80 mesh. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom, berturut-turut pada suhu 260°, 280° dan 140°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 90 ml per menit. Atur kepekaan alat untuk dapat mendeteksi anhidrida. Biasanya tiga puluh dua kali lebih peka dari yang digunakan untuk mendeteksi etosuksimida. Ukur luas puncak etosuksimida dan luas puncak anhidrida atau cemaran lain bila ada, dan lakukan koreksi untuk perbedaan dalam pengaturan kepekaan. Hitung jumlah dalam persen 2-etil-2-metilsuksinat anhidrida dan cemaran lain dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A}{B} \right)$$

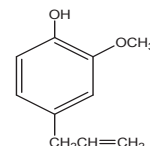
A adalah jumlah luas puncak yang telah dikoreksi; B adalah jumlah luas puncak dari etosuksimida, anhidrida dan cemaran lain yang telah dikoreksi.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat larutkan dalam 50 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 2 tetes larutan *azo violet P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 1000). Titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV* sampai warna biru tua. Lakukan hati-hati, untuk mencegah terjadinya penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 N setara dengan 14,12 mg $C_7H_{11}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

EUGENOL Eugenol



4-Alil-2-metoksifenol [97-53-0]

$C_{10}H_{12}O_2$

BM 164,20

Eugenol diperoleh dari minyak cengkeh dan dari sumber lain.

Pemerian Cairan tidak berwarna atau kuning pucat; bau cengkeh kuat dan menusuk; rasa pedas; tidak memutar bidang polarisasi. Bila terpapar udara warna menjadi lebih tua dan mengental.

Kelarutan Sukar larut dalam air; bercampur dengan etanol, dengan kloroform, dengan eter dan dengan minyak lemak

Kelarutan dalam etanol 70% Satu bagian volume larut dalam 2 bagian volume etanol 70%.

Bobot jenis <981> Antara 1,064 dan 1,070.

Jarak destilasi <1011> *Metode II* Tidak kurang dari 95% terdestilasi pada suhu antara 250° dan 255°.

Indeks bias <1001> Antara 1,540 dan 1,542 pada suhu 20°.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj.

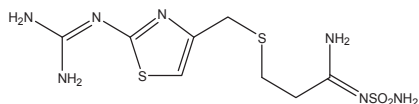
Hidrokarbon Larutkan 1 ml dalam 20 ml *natrium hidroksida 0,5 N* dalam tabung 50 ml bersumbat, tambahkan 18 ml air, dan campur: segera terjadi campuran jernih, yang dapat menjadi keruh bila terpapar udara.

Fenol Kocok 1 ml zat dengan 20 ml air, saring. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1 *tetes besi(III) klorida LP*: terjadi warna hijau keabu-abuan tetapi bukan biru atau lembayung.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FAMOTIDIN

Famotidine



[1-Amino-3[[[2-[(diaminometilen)amino]-4-tiazolil]-metil]tio]propiliden]sulfamida [76824-35-6]

$C_8H_{15}N_7O_2S_3$

BM 337,45

Famotidin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Famotidin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan 1 - 5 mmHg pada suhu 80°

selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga putih kekuning-kuningan. Peka terhadap cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam dimetilformamida dan dalam asam asetat glasial; sukar larut dalam metanol; sangat sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton, etanol, kloroform, eter, dan etil asetat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Famotidin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg per ml dalam larutan dapar fosfat yang dibuat dari 250 ml *asam fosfat 0,02 M* dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1:10), encerkan dengan air hingga 500 ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Famotidin BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan antara 1 - 5 mmHg pada suhu 80° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-metanol P-toluen P-amonium hidroksida P* (40:25:20:2).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml *metanol P*, kocok selama 10 menit. Tambahkan 0,1 ml *asam asetat glasial P*, aduk hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Famotidin BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P-asam asetat glasial P* (100:1), hingga kadar 0,2 mg per ml.

Larutan baku 2 Encerkan *Larutan baku 1* dengan campuran *metanol P-asam asetat glasial P* (100:1) hingga kadar 65 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm, keringkan dengan uap nitrogen. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng,

dan biarkan kering di udara. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet 254 nm, dan bandingkan intensitas bercak lain yang diperoleh dari *Larutan uji* dengan bercak dari *Larutan baku*; ukuran bercak lain dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku* 2 (0,3%); dan jumlah intensitas bercak lain yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku* 1 (1,0%).

Cemaran senyawa organik mudah menguap
<471>Metode IV Memenuhi syarat.
Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 80 ml *asam asetat glasial* P. Titrasi dengan larutan *asam perklorat* 0,1 N LV, menggunakan sistem elektroda anhidrat yang sesuai. Larutan elektrolit dalam air yang terkandung dalam elektroda harus diganti, dibersihkan hingga kering dan diisi dengan *litium perklorat* 0,1 N dalam *asam asetat anhidrat* P. Lakukan penetapan blangko dan buat koreksi jika perlu.

Tiap ml *asam perklorat* 0,1 N
setara dengan 16,87 mg $C_8H_{15}N_7O_2S_3$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

TABLET FAMOTIDIN

Famotidine Tablet

Tablet Famotidin mengandung Famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Famotidin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan 1-5 mmHg pada suhu 80° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran etil asetat P-metanol P-toluen P-amonium hidroksida P (40:25:20:2).

Larutan baku Timbang sejumlah *Famotidin BPFI*, larutkan dalam *asam asetat glasial* P hingga kadar 4 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 40 mg famotidin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dalam *asam asetat glasial* P dengan cara sonikasi, encerkan dengan *asam asetat glasial* P sampai tanda, dan sentrifus untuk memperoleh larutan jernih.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi *silika gel* P setebal 0,25 mm, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam

bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 1 jam sebelum digunakan, biarkan merambat lebih kurang 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah sinar ultraviolet 254 nm; harga R_f dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama kromatogram *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat* pH 4,50,1 M yang dibuat dengan melarutkan 13,6 g *kalium fosfat monobasa* P dalam 1000 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan Baku Famotidin BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas cemaran yang tertera pada *Tabel* dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{I}{F} \right) C \left(\frac{D}{LN} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif tiap puncak cemaran (lihat *Tabel*); C adalah kadar *Famotidin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah famotidin dalam mg per tablet; N adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; D adalah faktor pengenceran yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; r_i adalah luas puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_s adalah luas puncak famotidin dalam *Larutan baku*.

Tabel			
Waktu retensi relative	Faktor respons relatif (F)	Cemaran	Batas Cemaran (%)
0,4	1,0	Cemaran A ¹	1,0
0,7	1,0	Cemaran B ²	0,5
0,8	1,0	Cemaran C ³	0,5
1,2	1,3	Cemaran D ⁴	0,5

¹ 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetilsulfinil]-N-sulfamoil-propanamidin.

² asam 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-propanoat.

³ 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-N-sulfamoil-propanamida.

⁴ 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-propanamida.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 13,6 g *natrium asetat trihidrat P* dalam 750 ml air. Tambahkan 1 ml *triethylamin P*, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (93:7), campur dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 750 ml air, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N*, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan persediaan kesesuaian sistem Masukkan 10,0 mg famotidin dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 1 ml *asam klorida 1 N*, panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan hingga suhu ruang dan netralkan dengan penambahan 1 ml *asam klorida 0,1 N*. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 5 mg famotidin yang dilarutkan dalam 8 ml *metanol P*. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [Catatan *Larutan ini stabil hingga 1 bulan*].

Larutan kesesuaian sistem Masukkan lebih kurang 1 - 1,5 ml *Larutan persediaan kesesuaian sistem* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1 ml *Pengencer* dan 1 tetes larutan hidrogen peroksida, campur. [Catatan *Buat larutan segar*].

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Famotidin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20 ml *metanol P* dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 200 ml *Pengencer* dan goyang untuk melarutkan tablet. Tambahkan 200 ml *metanol P* dan aduk secara mekanik pada 300 rpm selama 1 jam. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan saring. Encerkan secara kuantitatif sejumlah filtrat jernih dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Suhu kolom

dipertahankan pada suhu 40°. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan tandai puncak famotidin, puncak cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak cemaran C dan puncak famotidin tidak kurang dari 1,3; resolusi, *R*, antara puncak famotidin dan cemaran D tidak kurang dari 1,3; dan faktor kapasitas, *k'*, untuk puncak famotidin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak kurang dari 2,0%.

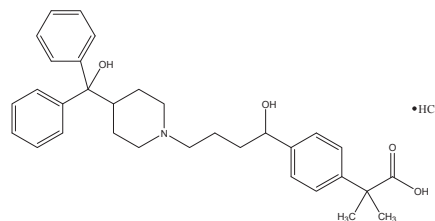
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg famotidin, C₈H₁₅N₇O₂S₃ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{D}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Famotidin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

FEKSOFENADIN HIDROKLORIDA Fexofenadine Hydrochloride



Asam(±)-p-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil) piperidino] butil] – α - metilhidratropik, hidroklorida [138452-21-8].

C₃₂H₃₉NO₄.HCl

BM 538,12

Feksofenadin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₃₂H₃₉NO₄.HCl dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A*

Feksofenadin BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Feksofenadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, bentuk monohidrat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode Ic* Bentuk monohidrat: Tidak lebih dari 0,5%. Bentuk hidrat: Antara 6,0% dan 10,0%. [Catatan Hidrat ditujukan untuk bentuk campuran dihidrat dan trihidrat dari *feksofenadin hidroklorida*].

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis B feksofenadin Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar amonium asetat Encerkan 2,3 ml asam asetat glasial *P* dengan air hingga 2000 ml air. Atur pH hingga $4,0 \pm 0,1$ dengan penambahan amonium hidroksida 6 N.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium asetat-asetonitril P* (80:20). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 1,2 mg *Senyawa Sejenis B Feksofenadin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 25 mg *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* yang telah ditimbang saksama. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan kesesuaian sistem* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar feksofenadin hidroklorida lebih kurang 2,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L45*. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B feksofenadin dan feksofenadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis B feksofenadin tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis B feksofenadin dalam zat dengan rumus:

$$\frac{100}{0,8} \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

0,8 adalah faktor respons relatif dari senyawa sejenis B feksofenadin terhadap feksofenadin; C_s adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B feksofenadin dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak feksofenadin dari *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A feksofenadin tidak lebih dari 0,2%; hasil urai terdekarboksilasi tidak lebih dari 0,15%; cemaran lain yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat perklorat, *Pengencer*, *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan pembanding Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* persediaan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Larutan pembanding* dan *Fase gerak* (sebagai blangko) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A feksofenadin dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A feksofenadin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase hasil urai terdekarboksilasi dari [(+)-4-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil)-1-piperidinil]-butil]-isopropilbenzene], dengan waktu retensi relatif 3,2 dalam zat, dengan rumus:

$$\frac{100}{1,1} \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

1,1 adalah faktor respons relatif hasil urai terdekaboksilasi terhadap feksofenadin; C_S adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak hasil urai terdekaboksilasi dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak feksofenadin dari *Larutan baku*.

Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan pembeding*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak feksofenadin dalam *Larutan pembeding*.

Klorida Tidak kurang dari 6,45% dan tidak lebih dari 6,75% dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 ml *metanol P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometri seperti tertera pada *Titrimetri <711>*.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg klorida

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat perklorat Larutkan 6,64 g *natrium fosfat monobasa P* dan 0,84 g *natrium perklorat P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P-Dapar fosfat perklorat* (50:50).

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat perklorat-asetonitril P* (65:35). Saring dan awaudarakan. Tambahkan 3 ml *triethylamin P* pada tiap 1 liter campuran. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,06 mg per ml dan 0,005 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Pipet 3 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak*

sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 0,06 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L11*. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak feksofenadin dan senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 10; faktor ikutan puncak feksofenadin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang feksofenadin dan senyawa sejenis A feksofenadin berturut-turut tidak lebih dari 2,0% dan 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$833,3C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan jika dalam bentuk hidrat.

KAPSUL FEKSOFENADIN HIDROKLORIDA Fexofenadine Hydrochloride Capsule

Kapsul Feksofenadin Hidroklorida mengandung Feksofenadin Hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 60 mg feksofenadin hidroklorida, masukkan ke dalam tabung tertutup. Tambahkan 10 ml campuran

asetonitril *P*-metanol *P* (10:1), kocok sampai terdispersi. Diamkan. Pisahkan, saring dan kumpulkan beningan dalam gelas piala yang sesuai. Uapkan pelarut menggunakan aliran nitrogen *P* sampai hampir kering dengan sedikit pemanasan menggunakan pemanas yang sesuai (tangas uap atau lempeng pemanas suhu rendah). Saat masih hangat, tambahkan 5 ml air dan 5 tetes asam klorida encer *P* dan aduk untuk mempercepat pengendapan. Dinginkan dalam tangas es selama lebih kurang 30 menit. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas 10 -15 µm. Keringkan endapan dalam oven pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah endapan yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Feksofenadin Hidroklorida BPFI.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu : 15 dan 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutkan 1,0 g natrium monobasa fosfat *P*, 0,5 g natrium perklorat *P* dan 0,3 ml asam fosfat *P* dalam 300 ml air.

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P*-Dapar (700:300). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per ml. [Catatan Jika perlu gunakan sejumlah kecil asam asetat glasial *P*, tidak lebih dari 5% dari volume total untuk melarutkan Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI].

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume Larutan kesesuaian sistem persediaan ke dalam labu tentukur yang berisi sejumlah Feksofenadin Hidroklorida BPFI yang ditimbang saksama. Encerkan dengan air hingga kadar Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI dan Feksofenadin Hidroklorida BPFI berturut-turut lebih kurang 0,01 mg per ml dan 0,06 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Feksofenadin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,07 mg per ml. [Catatan Jika perlu gunakan sejumlah kecil metanol *P*, tidak lebih dari 0,5% dari volume total, untuk melarutkan Feksofenadin Hidroklorida BPFI].

Larutan uji Gunakan sejumlah volume alikuot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih

kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem dan rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 15 menit dan 45 menit harus larut berturut-turut tidak kurang dari 50% dan 75 % (Q) $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi Uji Disolusi 2.

Media disolusi, Alat, Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem persediaan, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada Uji 1.

Waktu : 45 menit

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A feksofenadin tidak lebih dari 0,4%; hasil urai terdekarboksilasi tidak lebih dari 0,2%; cemaran lain yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,2%; dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat perklorat, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Feksofenadin Hidroklorida.

Larutan pembanding Gunakan Larutan uji seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan uji Gunakan Larutan uji persediaan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A feksofenadin dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar

feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A feksofenadin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase hasil urai terdekarboksilasi dari [(+)-4-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil-1-piperidinil)-butil]-isopropilbenzen], dengan waktu retensi relatif 3,2; dalam zat dengan rumus:

$$\frac{100}{1,1} \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

$I,1$ adalah faktor respons relatif hasil urai terdekarboksilasi terhadap feksofenadin; C_S adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak hasil urai terdekarboksilasi dalam *Larutan uji* dan r_S respons puncak feksofenadin dalam *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam feksofenadin hidroklorida dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_R}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_R} \right)$$

C_R adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan pembanding*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cemaran lain dari *Larutan uji*; r_R adalah respons puncak feksofenadin dari *Larutan pembanding*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat perklorat, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Feksofenadin Hidroklorida*.

Larutan uji persediaan Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 50 mg feksofenadin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 40 ml *Pengencer*, kocok secara mekanik selama 60 menit dan sonikasi lebih kurang 2 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 3 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$833,3C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika menggunakan *Uji 1*.

TABLET FEKSOFENADIN HIDROKLORIDA Fexofenadine Hydrochloride Tablet

Tablet Feksofenadin Hidroklorida mengandung Feksofenadin Hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg feksofenadin hidroklorida, masukkan ke dalam tabung bertutup, tambahkan 10 ml campuran *asetonitril P-metanol P* (10:1), kocok menggunakan alat vortex selama 1 - 2 menit untuk mendispersikan. Diamkan larutan selama 10 menit atau sentrifus selama 2 - 3 menit. Saring larutan ke dalam gelas piala 50 ml menggunakan penyaring politetrafluoroetilen dengan porositas 0,45 µm. Uapkan larutan hingga 0,5 ml menggunakan aliran *nitrogen P* dengan sedikit pemanasan pada suhu tidak lebih dari 75°. Tambahkan 5 ml air dan 5 tetes *asam klorida encer LP*, aduk untuk mempercepat terbentuknya endapan. Dinginkan di dalam tangas es lebih kurang 30 menit. Saring larutan melalui penyaring kaca masir dengan porositas 10 - 15 µm. Keringkan endapan dalam oven pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* yang diperlakukan sama menggunakan lebih kurang 60 mg.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,001 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu : 10 dan 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Uji 1 Disolusi dalam Kapsul feksofenadin hidroklorida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan media disolusi hingga diperoleh kadar seperti pada *Larutan uji*. [Catatan Gunakan sejumlah kecil metanol P, tidak lebih dari 0,5% dari volume total untuk membantu melarutkan feksofenadin hidroklorida].

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam vial dan tambahkan 40 ml *Larutan baku*. [Catatan Gunakan sejumlah kecil asam asetat P, tidak lebih dari 5% dari volume total untuk membantu melarutkan senyawa sejenis A feksofenadin].

Larutan uji Gunakan sejumlah volume alikuot yang telah disaring melalui penyaring serat kaca dengan porositas 0,45 μm .

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* seperti tertera pada *Prosedur: resolusi*, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur: simpangan baku relatif* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (sehingga kolom mengandung 2 - 3 μg feksofenadin hidroklorida) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, yang terlarut dengan rumus:

$$CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 10 menit dan 30 menit harus larut berturut-turut tidak kurang dari 60% dan 80% (Q) $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji Disolusi 2*.

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,001 N.

Alat tipe 2: 50 rpm, gunakan dayung yang tangkainya dilapisi teflon.

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 7,0 g amonium asetat P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial P.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (3:2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 3 ml metanol P dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 15 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku 3 Pipet 7,5 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah volume alikuot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 μm .

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 259 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur: faktor ikutan*, tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah 30 μl *Larutan baku 2* dan *3* serta 10 μl *Larutan baku 1* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak feksofenadin. Hitung persentase feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_S}{L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; C_S adalah kadar *Feksofenadin hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* yang sesuai; *L* adalah jumlah feksofenadin hidroklorida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji* dan 100 adalah faktor konversi untuk persentase. [Catatan Untuk perhitungan, gunakan *Larutan baku* yang respons puncaknya paling mendekati respons puncak *Larutan uji*].

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A feksofenadin tidak lebih dari 0,4%; hasil urai terdekarboksilasi tidak lebih dari 0,15%; cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan uji persediaan dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan sensitifitas Pipet 4 ml *Larutan baku persediaan*, ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 6 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan senyawa sejenis Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Feksofenadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku Encerkan *Larutan senyawa sejenis* dan *Larutan baku persediaan* dalam *Fase gerak* hingga kadar feksofenadin hidroklorida dan senyawa sejenis A feksofenadin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,015 dan 0,0045 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitifitas*, rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada penyuntikan ulang senyawa sejenis A feksofenadin dan feksofenadin berturut-turut lebih kurang 1,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 7; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk feksofenadin dan senyawa sejenis A feksofenadin berturut-turut tidak lebih dari 2,0% dan 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku, Larutan uji persediaan dan Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A feksofenadin dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CD}{NL} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar senyawa sejenis A feksofenadin dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah pengenceran dari *Larutan uji persediaan* dalam ml; *r_i* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A feksofenadin dalam *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*

persediaan; *L* adalah kadar feksofenadin hidroklorida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Hitung persentase hasil urai terdekarboksilasi dari [(+)-4-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil-1-piperidinil)-butil]-isopropilbenzen]], dengan waktu retensi relatif 6,7 dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CD}{NLF} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah pengenceran dari *Larutan uji persediaan* dalam ml; *r_i* adalah respons puncak hasil urai terdekarboksilasi dalam *Larutan uji persediaan*; *r_s* adalah respons puncak feksofenadin dalam *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji persediaan*; *L* adalah kadar feksofenadin hidroklorida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket dan *F* adalah faktor respons relatif untuk hasil urai terdekarboksilasi dan semua cemaran yang diketahui maupun yang tidak diketahui berturut-turut 1,1 dan 1,0.

Hitung persentase cemaran lain dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{Dr_s + r_u} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang tidak diketahui dalam *Larutan uji persediaan*; *D* adalah pengenceran dari *Larutan uji persediaan* dalam ml; *r_s* adalah respons puncak feksofenadin dalam *Larutan uji*; *r_u* adalah jumlah respons puncak cemaran yang tidak diketahui dalam *Larutan uji persediaan*. Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam Encerkan 17 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 ml. Encerkan 100 ml larutan ini dengan air hingga 1000 ml.

Dapar Encerkan 15 ml campuran *asetonitril P-trietilamin P* (1:1) dengan *Larutan asam* hingga 1000 ml. Atur pH hingga 5,25 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P- Larutan asam* (75:25).

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (64:36). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan baku Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan asam* (setara dengan lebih kurang 20% dari total volume labu tentukur) dan kocok secara mekanik dengan kecepatan tinggi selama lebih kurang 30 menit atau sampai terdispersi halus. Tambahkan *asetonitril P* (setara dengan lebih kurang 80% dari total volume labu ukur) dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 60 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring membran politetrafluoroetilen dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil. Encerkan filtrat secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,018 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CD}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

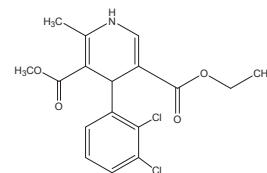
C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika menggunakan *Uji I*.

FELODIPIN

Felodipine



(±)-Etil metil4-(2,3-diklorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin dikarboksilat [72509-76-3; 86189-69-7]

$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$

BM 384,26

Felodipin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kuning pucat sampai kuning.

Kelarutan Mudah larut dalam aseton dan dalam metanol; sangat sukar larut dalam heptan; tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Felodipin BPF1*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Warna larutan Tidak lebih dari 0,2; buat larutan dalam *metanol P* dengan kadar 20 mg per ml: Tetapkan serapan secara spektrofotometri dalam sel 5-cm pada panjang gelombang 440 nm dan gunakan *metanol P* sebagai blangko.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Felodipin BPF1*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 40 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Biarkan larutan uji tereluasi selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi felodipin. Rekam kromatogram dan ukur luas puncak cemaran. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam felodipin yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran;
 r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 6,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 400 ml air pada labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 8,0 ml *asam fosfat 1 M*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur larutan ini dengan *asetonitril P-metanol P* (40:40:20), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan resolusi Larutkan 150 mg felodipin dalam campuran 25 ml *butil alkohol tersier P* dan 25 ml *asam perklorat 1 N*, tambahkan 10 ml *serium sulfat 0,1 M*, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan 3,5 ml *natrium hidroksida 10 N* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 2 N*. Kocok campuran dengan 25 ml *metilen klorida P* dalam corong pisah. Tuang lapisan bawah, dan uapkan diatas tangas air sampai kering dengan dialiri nitrogen. Larutkan 10 mg residu (hasil oksidasi felodipin) dan 5 mg *Felodipin BPFI* dalam *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100 ml dan campur. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Felodipin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml. [Catatan Larutan ini dibuat segera sebelum analisa.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. [Catatan Larutan ini dibuat segera sebelum analisa.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 5,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Suntikkan 20 µl *Larutan resolusi* ke dalam kromatograf dan atur sensitivitas sistem hingga tinggi dua puncak pada kromatogram tidak kurang dari 20% dari skala penuh

rekorder; resolusi, R , antara puncak pertama (hasil okdidasi felodipin) dan puncak ke dua (felodipin) tidak kurang dari 2,5.

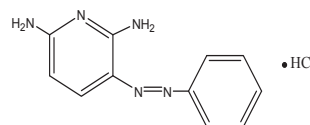
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg felodipin, $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Felodipin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

FENAZOPIRIDIN HIDROKLORIDA Phenazopyridine Hydrochloride



2,6-Diamino-3-(fenilazo) piridin monohidroklorida
[136-40-3]

$C_{11}H_{11}N_5.HCl$

BM 249,70

Fenazopiridin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_{11}N_5.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; merah muda, atau merah tua sampai lembayung tua; tidak berbau atau agak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 235°, disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam etanol, dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam campuran *asam sulfat P* dan *etanol P* (1 dalam 360) menunjukkan maksimum dan minimum

pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI*.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Timbang saksama dan larutkan zat uji dalam *etanol P* hingga kadar 0,2 mg per ml. Pindahkan 10 ml larutan ini ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 100 ml, tambahkan *kloroform P* hingga 100 ml.

Larutan baku Timbang saksama dan larutkan *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama hingga kadar 0,02 mg per ml.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etil asetat P-metanol P* (85:10:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot tipis-tipis dengan *asam klorida 2 N*: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Zat tidak larut air Tidak lebih dari 0,1 %; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, larutkan dalam 200 ml air, panaskan hingga mendidih, kemudian panaskan dalam wadah tertutup di atas tangas uap selama 1 jam. Saring melalui penyaring kaca masir berpori halus yang telah ditara, cuci dengan air, keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpi.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Larutkan zat dalam *etanol P* hingga kadar 2,0 mg per ml.

Larutan baku Larutan *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI* dalam *etanol P* dengan kadar berturut-turut 0,04 mg; 0,02 mg; dan 0,01 mg per ml.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etil asetat P-metanol P* (85:10:5).

Penampak bercak *Asam klorida 5 N*.

Penetapan kadar

Asam sulfat etanol Buat campuran *asam sulfat P-etanol P* (1 dalam 360).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Campuran asam sulfat etanol* hingga kadar 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan lebih kurang 100 ml *Asam sulfat etanol*, panaskan

perlahan-lahan di atas tangas air selama 10 menit, kocok sampai larut, dinginkan sampai suhu kamar, encerkan dengan *Asam sulfat etanol* sampai tanda.

Enceran larutan uji 1 Pipet 10 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Asam sulfat etanol* sampai tanda.

Enceran larutan uji 2 Pipet 5 ml *Enceran Larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Asam sulfat etanol* sampai tanda.

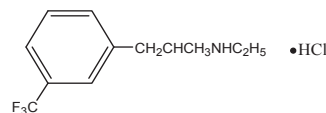
Prosedur Ukur serapan *Enceran larutan uji 2* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum 390 nm, gunakan *Asam sulfat etanol* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg fenazopiridin hidroklorida, $C_{11}H_{11}N_5.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENFLURAMIN HIDROKLORIDA Phenfluramine Hydrochloride



Etil(α-metil-3-trifluorometil fenetil) amina hidroklorida [404-82-0]

$C_{12}H_{16}F_3N.HCl$

BM 267,7

Fenfluramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{16}F_3N.HCl$, dihitug terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Fenfluramin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenfluramin Hidroklorida BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Campuran *kloroform P* yang mengandung zat uji 1%.

Larutan baku Campuran *kloroform P* yang mengandung *Fenfluramin Hidroklorida BPFI* 1%.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (200:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel G* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan menguap, dan semprot lempeng dengan *kalium iodobismulat LP*: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

C. Memberikan reaksi Klorida cara A dan seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> 168° sampai 172°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1,0 g.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil)amina Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *N,N*-dietyl-anilina *P*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,01%.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 8 mg *Fenfluramin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P* 20%, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*, saring dan uapkan kumpulan ekstrak sampai kering dengan dialiri *nitrogen P*, larutkan sisa dalam 10 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji I Timbang saksama lebih kurang 400 mg, larutkan dalam 100 ml air, lanjutkan seperti tertera pada larutan baku mulai dari “tambahkan 10 ml larutan *kalirum hidroksida P* 20%” kecuali larutkan sisa dalam 10 ml *kloroform P*.

Larutan uji II Timbang saksama lebih kurang 400 mg larutkan dalam 100 ml air, lanjutkan seperti tertera pada larutan baku mulai dari “tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P* 20%”.

Prosedur suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku*, *Larutan uji I* dan *Larutan uji II* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2,75 m x 4 mm berisi bahan pengisi 10% fase diam senyawa *polietilen glikol P* (sebaiknya Carbowax 20 M) dan larutan *kalium hidroksida P* 2% pada partikel penyangga tanah diatome cuci asam 80 - 100 mesh. Pertahankan suhu kolom dan detektor berturut-turut pada 135° dan 200°. Efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis per meter, ditetapkan menggunakan puncak baku internal

dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku*. Pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji I*, puncak etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amina muncul segera setelah puncak utama. Pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji II* perbandingan luas puncak etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amina terhadap puncak baku internal tidak lebih besar dari perbandingan luas puncak fenfluramin terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam sejumlah *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 26,77 mg $C_{12}H_{16}F_3N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET FENFLURAMIN HIDROKLORIDA Phenfluramine Hydrochloride Tablet

Tablet Fenfluramin Hidroklorida mengandung Fenfluramin Hidroklorida, $C_{12}H_{16}F_3N.HCl$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenfluramin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg fenfluramin hidroklorida, campur dengan 10 ml *kloroform P*, saring.

Larutan baku Campuran *Fenfluramin Hidroklorida BPFI* 1% dalam *kloroform P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (200:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan *kalium iodobismulat encer LP*: Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Serbuk tablet memberikan reaksi *Klorida* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *N,N*-diethyl-anilina *P*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,01%.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 8 mg *Fenfluramin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P* 20%, ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*, saring dan uapkan kumpulan ekstrak sampai kering dengan dialiri *nitrogen P*, larutkan sisa dalam 10 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji I Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 250 mg fenfluramin hidroklorida, kocok dengan 200 ml air selama 1 jam, saring dan tambahkan air hingga 250 ml. Ambil 100 ml larutan ini dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan baku* mulai dari “tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P* 20%”, kecuali larutkan sisa dalam 2,5 ml *kloroform P*.

Larutan uji II Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji I*, kecuali larutkan sisa dalam 2,5 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2,75 m x 4 mm berisi 10% fase diam senyawa polietilen glikol (sebaiknya Carbowax 20 M) dan larutan *kalium hidroksida P* 2% pada partikel penyangga tanah diatome dengan ukuran 80 sampai 100 mesh yang telah dicuci dengan asam. Pertahankan suhu kolom dan detektor berturut-turut pada 135° dan 200°.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku*, *Larutan uji I* dan *Larutan uji II* ke dalam kromatograf. Efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis per meter, ditetapkan menggunakan puncak baku internal dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku*. Pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji I*, puncak etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amin muncul segera setelah puncak utama. Pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji II* perbandingan luas puncak etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amin terhadap puncak baku internal tidak lebih besar dari perbandingan luas puncak fenfluramin terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *n*-tetradekana *P*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,4%.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Fenfluramin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P* 20%, ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*, saring dan uapkan kumpulan ekstrak sampai kering

dengan dialiri *nitrogen P*, larutkan sisa dalam 10 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji I Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 250 mg fenfluramin hidroklorida, kocok dengan 200 ml air selama 1 jam, saring dan tambahkan air hingga 250 ml. Ambil 100 ml larutan ini, tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P* 20% dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai “ekstraksi empat kali, tiap kali dengan”, kecuali larutkan sisa dalam 10 ml *kloroform P*.

Larutan uji II Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji I*, kecuali larutkan sisa dalam 10 ml *Larutan baku internal*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam penetapan *Etil(α -metil-4-trifluorometilfenetil) amin*. Hitung jumlah dalam mg fenfluramin, $C_{12}H_{16}F_3N.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan.

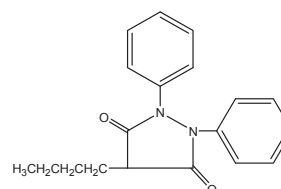
$$25C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenfluramin hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fenfluramin hidroklorida terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENILBUTASON

Phenylbutazone



4-Butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidinadion [50-33-9]
 $C_{19}H_{20}N_2O_2$ BM 308,37

Fenilbutason mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{20}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan eter; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Fenilbutason BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara di bawah tekanan

30±10 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenilbutason BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fenilbutason BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada serapan panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 104° dan 107°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan 30±10 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,007%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat, dididihkan dengan 60 ml air selama 5 menit, dinginkan, saring. Pada 30 ml filtrat tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*: filtrat tidak lebih keruh dibandingkan kekeruhan yang diberikan oleh 0,10 ml *asam klorida 0,02 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 30 ml filtrat yang diperoleh dari *Uji batas klorida* yang ditambahkan 2 ml *barium klorida LP*: filtrat tidak lebih keruh dari kekeruhan yang diberikan oleh 0,10 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat Larutkan 2,72 g *natrium asetat P* dalam gelas piala 1000 ml menggunakan lebih kurang 700 ml air. Atur pH hingga 4,1 dengan *asam asetat glasial P*, saring melalui penyaringan 0,5 µm, encerkan dengan air yang telah disaring hingga 1000 ml.

Fase gerak Campur 440 ml *asetonitril P* dengan 560 ml *Dapar asetat* dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 300 mg desoksikortikosteron asetat, larutkan dalam 200 ml *asetonitril P*, campur.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenilbutason BPFI* tambahkan *asetonitril P*, sonikasi

sampai larut, encerkan secara kuantitatif dan bertingkat dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 140 mg zat, larutkan dengan 75 ml *asetonitril P* dalam labu tentukur 100-ml, sonikasi sampai larut. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan campur. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dan pra kolom berisi bahan pengisi *L2*. Laju alir lebih kurang 2,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku internal* tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif desoksikortikosteron asetat dan fenilbutason berturut-turut adalah 1,0 dan 0,7. Hitung jumlah dalam mg fenilbutason, $C_{19}H_{20}N_2O_2$, yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenilbutason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fenilbutason terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET FENILBUTASON

Phenylbutazone Tablet

Tablet Fenilbutason mengandung Fenilbutason, $C_{19}H_{20}N_2O_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenilbutason BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan 30±10 mmHg pada 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan ke dalam Erlenmeyer 250 ml sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 500 mg fenilbutason, tambahkan 100 ml *heksan P* dan refluks campuran selama 15 menit. Saring campuran dalam keadaan panas dan biarkan filtrat sampai dingin. Pisahkan hablur yang terbentuk melalui penyaringan, keringkan dalam hampa udara pada 80° selama 30 menit: fenilbutason yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi A* seperti tertera pada *Fenilbutason*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *cairan usus buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{20}N_2O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Fenilbutason BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm.

Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{19}H_{20}N_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml *metanol P*, kocok secara mekanik lebih kurang 20 menit atau sampai tablet hancur sempurna. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring, buang 10 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat yang telah diukur secara saksama dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan baku Buat larutan *Fenilbutason BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Ukur secara berurutan serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm, gunakan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg fenilbutason, $C_{19}H_{20}N_2O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah fenilbutason dalam mg yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Fenilbutason BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar tablet fenilbutason dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Asetat, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenilbutason*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk, setara lebih kurang 500 mg fenilbutason, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Pipet 50 ml air ke dalam labu tentukur tersebut, kocok secara mekanik selama 15 menit, tambahkan lebih kurang 120 ml *asetonitril P* dan sonikasi hingga bagian yang tidak larut terdispersi menjadi partikel halus. Kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan sentrifus. Pipet 7 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm, buang beberapa ml filtrat pertama. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam dari pembuatannya.]

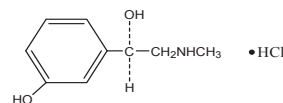
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenilbutason*. Hitung jumlah dalam mg fenilbutason, $C_{19}H_{20}N_2O_2$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$1786 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenilbutason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fenilbutason terhadap baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENILEFRIN HIDROKLORIDA Phenylephrine Hydrochloride



(-)-*m*-Hidroksi- α -[(metilamino)metil] benzil alkohol hidroklorida [61-76-7]

$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

BM 203,67

Fenilefrin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5% $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Kristal putih atau praktis putih; tidak berbau; berasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan etanol.

Baku pembanding *Fenilefrin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Fenilefrin Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan zat (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Jarak lebur <1021> Antara 140° dan 145°.

Rotasi jenis <1081> Antara -42° dan -47,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan 500 mg per 10 ml dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,20%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 50 mg zat dalam 25 ml air, larutan tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Keton Larutkan 200 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan 2 tetes *natrium nitroferisianida LP*, 1 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 0,6 ml *asam asetat glasial P*; warna larutan yang terjadi tidak lebih tua dari warna larutan pembanding yang mengandung 1 ml *aseton P* encer (1 dalam 2000).

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Penampak bercak 1 Larutan jenuh *p-nitrobenzendiazonium tetrafluoroborat P*.

Penampak bercak 2 Larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenilefrin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut 500; 250; 100 dan 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah *fenilefrin hidroklorida*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Fase gerak n-butanol P-air-asam format P (7:2:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara panas. Amati lempeng di bawah

cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Semprot lempeng *Penampak bercak 1* kemudian dengan *Penampak bercak 2*. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku* dan *Enceran Larutan baku*. Jumlah intensitas bercak lain *Larutan uji* setara dengan tidak lebih dari 1,0% senyawa sejenis dan tidak satupun cemarkan lebih dari 0,5%.

Kandungan klorida Tidak kurang dari 17,0% dan tidak lebih dari 17,7%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 5 ml air. Tambahkan 5 ml *asam asetat glasial P* dan 50 ml *metanol P* kemudian *eosin Y LP*. Titrasasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg klorida*

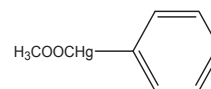
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum, larutkan dalam 20 ml air, tambahkan 50,0 ml *brom 0,1 N LV* dan 5 ml *asam klorida P*, segera tutup, kocok dan biarkan 15 menit. Masukkan segera 10 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10), biarkan selama 5 menit, kocok hati-hati, buka, bilas tutup dan leher labu dengan sedikit air langsung ke dalam labu. Titrasasi iodium yang bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, pada saat mendekati titik akhir tambahkan 3 ml *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml brom 0,1 N
setara dengan 3,395 mg C₉H₁₃NO₂.HCl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

FENILMERKURI ASETAT

Fenilraksa(II) Asetat Phenylmercury(II) Acetate



(Asetato) fenilraksa(II) [62-38-4]
C₈H₈HgO₂

BM 336,74

Fenilraksa(II) Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₈H₈HgO₂.

Pemerian Serbuk hablur atau prisma atau lempeng tipis; putih hingga krem; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam aseton.

Identifikasi

A. Pada 100 mg zat tambahkan 0,5 ml *asam nitrat P*, hangatkan perlahan-lahan sampai berwarna coklat tua dan encerkan dengan air hingga 10 ml: terjadi nitrobenzen yang berbau khas.

B. Pada 100 mg zat tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* dan 1 ml *etanol P*, hangatkan: terjadi etil asetat yang berbau khas.

C. Tambahkan beberapa tetes *natrium sulfida LP* pada 5 ml larutan jenuh zat dalam air: terbentuk endapan putih, bila dididihkan dan didiamkan, berubah menjadi hitam.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Garam raksa dan Logam berat Panaskan lebih kurang 100 mg zat dengan 15 ml air, dinginkan dan saring. Tambahkan beberapa tetes *natrium sulfida LP* ke dalam filtrat: endapan yang terbentuk tidak segera berwarna.

Senyawa benzen poliraksa Tidak lebih dari 1,5%; kocok 2 g zat dengan 100 ml *aseton P* dan saring. Cuci sisa secara bertahap dengan 50 ml *aseton P*, keringkan sisa pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang: bobot sisa tidak lebih dari 30 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukan ke dalam labu 100 ml, tambahkan 15 ml air, 5 ml *asam format P* dan 1 g *serbuk zink P*, refluks selama 30 menit. Dinginkan, saring, cuci kertas saring dan amalgam dengan air hingga air cucian tidak lagi bereaksi asam terhadap *lakmus P*. Larutkan amalgam dengan 40 ml *asam nitrat 8 N*. Panaskan larutan di atas tangas uap selama 3 menit dan tambahkan 500 mg *urea P* dan *kalium permanganat LP* secukupnya sampai terjadi warna merah muda yang stabil. Dinginkan, tambahkan *hidrogen peroksida LP* sampai warna hilang, tambahkan 1 ml *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap ml amonium tiosianat 0,1 N
setara dengan 16,84 mg $C_8H_8HgO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENILMERKURI NITRAT

Fenilraksa(II) Nitrat

Phenylmercury(II) Nitrate

Nitratofenilraksa(II) [55-68-5]

$C_{12}H_{11}Hg_2NO_4$

BM 634,45

Fenilraksa(II) Nitrat adalah campuran Fenilraksa(II) Nitrat dan Fenilraksa(II) Hidroksida. Mengandung tidak kurang dari 87,0% dan tidak lebih dari 87,9% ion

fenilraksa(II) ($C_6H_5Hg^+$) dan tidak kurang dari 62,75% dan tidak lebih dari 63,50% raksa(II) (Hg).

Pemerian Serbuk hablur; putih; dipengaruhi oleh cahaya. Larutan jenuh memberikan reaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan gliserin; lebih mudah larut dengan adanya asan nitrat atau alkali hidroksida.

Identifikasi

A. Pada 100 mg zat tambahkan 3 ml *asam sulfat P*: campuran berwarna kuning dan berbau khas nitrobenzen.

B. Pada 5 ml larutan jenuh zat tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N*: terbentuk endapan putih.

C. Pada 5 ml larutan jenuh zat tambahkan 5 ml *amonium sulfida LP*: dalam keadaan dingin tidak terjadi reaksi, tetapi pada pemanasan di dalam tangas air yang mendidih selama 10 menit, terbentuk endapan hitam.

Jarak lebur <1021> Antara 175° dan 185°.

Sisa pemijaran <311> Tidak lebih dari 0,1%.

Ion raksa(II) Pada 5 ml larutan jenuh zat tambahkan 5 ml *natrium hidroklorida 1 N*: tidak terbentuk endapan kuning (ion raksa(II)) dan larutan tidak menjadi gelap (ion raksa(I)).

Penetapan kadar ion fenilraksa(II) Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutan dalam 90 ml air dan 10 ml *asam nitrat P*. Tambahkan 2 ml *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,05 N*.

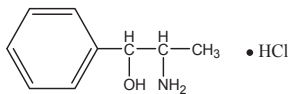
Tiap ml amonium tiosianat 0,05 N
setara dengan 13,88 mg ion fenilraksa(II) $C_6H_5Hg^+$

Penetapan kadar raksa(II) Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 15 ml air, 5 ml *asam format P* dan 1 g *serbuk zink P*, kemudian refluks selama 30 menit. Dinginkan, saring, cuci kertas saring dan amalgam dengan air sampai air cucian tidak lagi bereaksi asam terhadap kertas *lakmus P*. Larutkan amalgam dengan 40 ml *asam nitrat 8 N*. Panaskan larutan di atas tangas uap selama 3 menit, kemudian tambahkan 0,5 g *urea P* dan *kalium permanganat LP* secukupnya sampai berwarna merah muda yang stabil. Dinginkan, buat larutan menjadi tidak berwarna dengan *hidrogen peroksida LP*, tambahkan 1 ml *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap ml amonium tiosianat 0,1 N
setara dengan 10,03 mg Hg

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENILPROPANOLAMIN HIDROKLORIDA Phenylpropanolamine Hydrochloride



(±)-Norefedrin hidroklorida [154-41-6]

C₉H₁₃NO.HCl

BM 187,67

Fenilpropanolamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₉H₁₃NO.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; bau aromatis lemah. Dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *α-Aminopropiofenon Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 2000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 256 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 10 ml larutan jenuh *natrium karbonat P*, campur. Pisahkan endapan dengan hampa udara menggunakan penyaring kaca masir porositas sedang, cuci tiga kali, tiap kali dengan 5 ml air es. Keringkan hablur pada suhu 80° selama 1 jam: Jarak lebur fenil propanolamin antara 101° dan 104°. (seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021>).

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,5: lakukan penetapan menggunakan larutan (3 dalam 100).

Jarak lebur <1021> *Metode I* antara 191° dan 196°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 5 ml air, tambahkan 1 ml *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

α-Aminopropiofenon hidroklorida Tidak lebih dari 0,10%. Masukkan 2,5 g zat ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 120) sampai tanda. Ukur serapan larutan ini (*Larutan uji*) dan *Larutan baku* yang mengandung 100 µg *α-Aminopropiofenon hidroklorida BPFI* per ml pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm menggunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 120) sebagai blanko: serapan larutan uji tidak lebih besar dari larutan baku.

Amfetamin hidroklorida Tidak lebih dari 0,001% Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-asam fosfat P-trietilenamina P* (950:50:8:5). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPFI* dan *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan persediaan amfetamin Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air, hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per ml.

Larutan persediaan fenilpropanolamin Timbang saksama lebih kurang 2,5 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan baku Pipet 4 ml *Larutan persediaan fenilpropanolamin* dan *Larutan persediaan amfetamin*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan fenilpropanolamin dan amfetamin berturut-turut lebih kurang 100 mg per ml dan 1 µg per ml.

Larutan uji Pipet 4 ml *Larutan persediaan fenilpropanolamin*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 206 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk fenilpropanolamin dan amfetamin berturut-turut 1,0 dan 2,1; resolusi, *R*, antara puncak fenilpropanolamin dan puncak amfetamin tidak kurang dari 15,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif amfetamin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak amfetamin. Hitung persentase amfetamin hidroklorida dalam zat dengan rumus:

$$0,2 \left(\frac{171,67}{368,49} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s - r_U} \right)$$

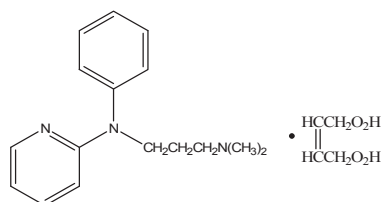
171,67 dan 368,49 berturut-turut adalah bobot molekul amfetamin hidroklorida dan amfetamin sulfat; *C_s* adalah kadar *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar fenilpropanolamin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak amfetamin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan 2 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 18,77 mg *C₉H₁₃NO.HCl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENIRAMIN MALEAT Pheniramine Maleate



Dimetil [3-fenil-3-(2 piridil)propil] amina hidrogen maleat [132-20-7]

C₁₆H₂₀N₂.C₄H₄O₄

BM 356,42

Feniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% *C₁₆H₂₀N₂.C₄H₄O₄*, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; berbau seperti amina.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Feniramin Maleat BPFI*.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Feniramin Maleat BPFI*.

pH <1071> 4,5 sampai 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 %.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 104° dan 109°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 6 jam.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam oktan sulfonat 0,005 M Masukkan 1,08 g *natrium 1-oktan sulfonat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan larutan *asam asetat P* 1,5% sampai tanda, tambahkan 5,0 ml *triethylamin P*, campur dan saring.

Fase gerak Buat campuran *Asam sulfonat oktan 0,005 M-asetonitril P* (39:11), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah feniletal alkohol dan *Feniramin Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 3,6 dan 0,24 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif feniletal alkohol dan feniramin maleat berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak feniletal alkohol dan puncak feniramin maleat tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan

simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran (tidak termasuk puncak pelarut dan asam maleat) dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

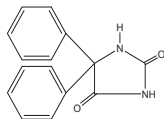
r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan 2 tetes *kristal violet LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 17,82 mg $C_{16}H_{20}N_2 \cdot C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FENITOIN Phenytoin



5,5-Difenilhidantoin [57-41-0]
 $C_{15}H_{12}N_2O_2$

BM 252,27

Fenitoin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 295°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol panas; sukar larut dalam etanol dingin, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pambanding *Fenitoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam campuran 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 20 ml air: larutan jernih dan tidak lebih tua dari kuning pucat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenitoin BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Batas benzofenon Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Larutan uji Buat seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah benzofenon, larutkan dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

Sistem kromatografi Gunakan sistem yang sama seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* kecuali: suntikkan *Larutan baku* tiga kali, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Waktu retensi relatif fenitoin dan benzofenon masing-masing lebih kurang 0,25 dan 1,0. Hitung persentase benzofenon dalam zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar benzofenon dalam µg per ml *Larutan baku*; D adalah kadar fenitoin dalam µg per ml *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak benzofenon yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 0,9%, tidak termasuk benzofenon.

Fase gerak Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji A*, seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan resolusi Buat larutan benzoin dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Larutkan 10 mg *Fenitoin BPFI* dalam 10,0 ml larutan benzoin.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif fenitoin dan benzoïn berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0 dan resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar fenitoin dalam µg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dan *r_s* respons puncak fenitoin *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida *P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air* (55:45), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu sonikasi, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* sampai tanda (*Larutan uji A*). Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml lainnya, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda (*Larutan uji B*).

Larutan resolusi Buat larutan benzoïn dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml. Campur 1,0 ml larutan dengan 9,0 ml *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: waktu retensi relatif fenitoin dan benzoïn masing-masing adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0 dan resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak fenitoin tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin, C₁₅H₁₂N₂O₂, yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak fenitoin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPensi ORAL FENITOIN

Phenytoin Oral Suspension

Suspensi Oral Fenitoin adalah suspensi Fenitoin dalam media yang sesuai. Mengandung Fenitoin, C₁₅H₁₂N₂O₂, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; Tidak boleh di keringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 100 mg fenitoin ke dalam corong pisah, kocok dengan 50 ml campuran *eter P* dan *kloroform P* (1 dalam 2), uapkan ekstrak sampai hampir kering, keringkan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam: fenitoin yang diperoleh melebur pada suhu antara 292° dan 299° disertai dengan peruraian. Lakukan penetapan menurut *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021>.

B. Larutkan 50 mg residu yang diperoleh pada uji *A* dalam 50 ml *kloroform P*, jika perlu dengan sedikit penghangatan. Pada 5 ml larutan ini, tambahkan 0,2 ml larutan *kobalt asetat P* dalam *metanol P* (1 dalam 100) yang dibuat segar dan 1 ml larutan *isopropilamin P* dalam *metanol P* (1 dalam 20) yang dibuat segar, campur: terjadi warna ungu sampai ungu merah.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar tris 0,05 M* yang dibuat dengan melarutkan 36,3 g *tris(hidroksimetil) aminometana P* dan 60 g *natrium lauril sulfat P* dalam 6000 ml air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam klorida P*, awaudarkan.

Alat tipe 2: 35 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Kocok suspensi dengan baik lebih kurang 100 kali pengocokan. Ambil lebih kurang 5 ml suspensi menggunakan siring 5 ml, kemudian timbang saksama. Turunkan posisi dayung, kosongkan hati-hati tiap siring

ke bagian dasar tiap labu disolusi yang berisi *Media disolusi*. Jalankan alat. Timbang kembali tiap siring, hitung jumlah suspensi yang dimasukkan ke dalam tiap labu disolusi. Pada akhir waktu 60 menit, pipet 4 ml dari tiap labu, saring melalui penyaring nilon yang sudah dibasahi dengan *Media disolusi*.

Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{12}N_2O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar natrium fosfat 0,02 M Larutkan 2,76 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air.

Fase gerak Campuran *Dapar natrium fosfat 0,02 M-metanol P-asetonitril P* (50:27:23). Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 70 mg *Fenitoin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dalam 15 ml *metanol P*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5400 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, yang terlarut. [Catatan Tentukan bobot jenis suspensi oral dan gunakan dalam perhitungan jumlah dalam mg, fenitoin yang terlarut.]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P-asetonitril P-trietilamin* 0,5% dalam air-asam asetat 1,74 N (191:100:40:1,3:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,625 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 125 mg fenitoin ke dalam labu tentukur 200-ml, bilas pipet dengan 40 ml *metanol P*, masukkan bilasan ke dalam labu. Tambahkan lebih kurang 50 ml *Fase gerak*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, sonikasi, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 229 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

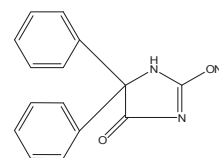
$$200C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Hindari pembekuan.

Penandaan Pada etiket wadah dosis ganda dicantumkan pernyataan bahwa pasien harus menggunakan takaran yang tepat.

FENITOIN NATRIUM Phenytoin Sodium



5,5-Difenilhidantoin garam natrium [630-93-3]

$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$

BM 274,25

Fenitoin Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau; agak higroskopik; secara bertahap menyerap karbondioksida dari udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larutan biasanya agak keruh karena terhidrolisa sebagian dan menyerap karbondioksida; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Fenitoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis B Fenitoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam corong pisah. Larutkan dalam lebih kurang 50 ml air. Tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N* dan ekstraksi tiga kali berturut-turut dengan 100, 60 dan 30 ml campuran *eter P* dan *kloroform P* (1 dalam 2). Uapkan campuran ekstrak dan keringkan residu fenitoin pada suhu 105° selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenitoin BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi nyala api *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml *air bebas karbondioksida P*, tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga diperoleh larutan jernih dan tidak berwarna: diperlukan tidak lebih dari 4,0 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A fenitoin tidak lebih dari 0,9%; Senyawa sejenis B fenitoin tidak lebih dari 0,9%; Benzofenon tidak lebih dari 0,1%; Total cemaran, tidak termasuk benzofenon, tidak lebih dari 0,9%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah benzofenon, *Fenitoin BPFI*, *Senyawa sejenis A Fenitoin BPFI* dan *Senyawa sejenis B Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5, 1, 9 dan 9 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang masing-masing senyawa tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase Senyawa sejenis A Fenitoin, Senyawa sejenis B Fenitoin dan benzofenon dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar analit dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar fenitoin natrium dalam µg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak Senyawa sejenis A Fenitoin, Senyawa sejenis B Fenitoin atau benzofenon yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak Senyawa sejenis A fenitoin, Senyawa sejenis B fenitoin atau benzofenon yang diperoleh dari *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{274,25}{252,27} \right) \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

274,25 dan 252,27 berturut-turut adalah bobot molekul fenitoin natrium dan fenitoin; *C* adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_i* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar amonium fosfat Buat larutan *Dapar amonium fosfat monobasa 0,05 M*. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium fosfat-asetonitril P-metanol P* (45:35:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Fenitoin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan, jika perlu sonikasi dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 75 mg benzoin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 10 ml *metanol P* dan encerkan dengan campuran *Dapar amonium fosfat-asetonitril P* (45:35) sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Larutan kesesuaian sistem persediaan* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk fenitoin dan benzoin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3; efisiensi kolom tidak kurang dari 9400 lempeng teoritis untuk puncak fenitoin; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan resolusi, *R*, antara puncak fenitoin dan puncak benzoin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2000 C \left(\frac{274,25}{252,27} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 274,25 dan 252,27 berturut-turut adalah berat molekul fenitoin natrium dan fenitoin; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI FENITOI NATRIUM

Phenytoin Sodium Injection

Injeksi Fenitoin Natrium adalah larutan steril fenitoin natrium dengan propilen glikol dan etanol dalam air untuk injeksi, mengandung fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Injeksi jangan digunakan jika keruh dan terbentuk endapan.]

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Pipet sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 250 mg fenitoin natrium ke dalam corong pisah yang berisi 25 ml air. Ekstraksi berturut-turut dengan 50 ml, 30 ml dan 30 ml *etil asetat P*. Cuci ekstrak dua kali, tiap kali dengan 20 ml larutan *natrium asetat P* (1 dalam 100). Uapkan gabungan ekstrak etil asetat dan keringkan residu pada suhu 105° sampai bobot tetap. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenitoin BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Nyala* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,3 unit Endotoksin FI per mg Fenitoin natrium.

pH <1071> Antara 10,0 dan 12,3.

Etanol dan Propilenglikol Etanol tidak kurang dari 9,0% dan tidak lebih dari 11,0%; Propilen glikol tidak kurang dari 37,0% dan tidak lebih dari 43,0%. Lakukan penetapan dengan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 8 ml *metanol P* dan 20 ml *etilen glikol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan etanol Pipet 6 ml *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan propilen glikol Pipet 20 ml *propilen glikol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan baku Pipet 10 ml masing-masing *Larutan baku internal*, *Larutan etanol* dan *Larutan propilen glikol* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan uji Pipet 5 ml injeksi dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,8 m x 2,0 mm yang berisi bahan pengisi S3 tersilnasi dengan ukuran partikel 50-80 mesh. Pertahankan suhu kolom pada 140° selama 3 menit, naikan dengan kenaikan 6° per menit, hingga 190° pertahankan selama 6 menit. Fase gerak *helium P* dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor pada 200°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dengan lima kali penyuntikan rekam kromatogram dan ukur respons puncak: resolusi, *R* antara metanol dan etanol tidak kurang dari 2,0; resolusi, *R* antara puncak etilen glikol dan puncak propilen glikol tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Eluat berturut-turut metanol, etanol, etilen glikol dan propilen glikol. Waktu retensi relatif metanol dan etanol, berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,2 sedangkan untuk etilen glikol dan propilen glikol berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,4. Hitung perbandingan respons relatif untuk puncak etanol terhadap puncak metanol dan puncak etilen glikol terhadap puncak propilen glikol. Hitung kadar etanol dalam persen, dengan rumus:

$$12 \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak etanol terhadap metanol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung kadar propilen glikol dalam persen, dengan rumus:

$$40 \left(\frac{R'_U}{R'_S} \right)$$

R'_U dan R'_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak propilen glikol terhadap etilen glikol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 230 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg fenitoin natrium, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar fenitoin natrium lebih kurang 250 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, per ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{274,25}{252,27} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

274,25 dan 252,27 berturut-turut adalah bobot molekul fenitoin natrium dan fenitoin; *C* adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang terkendali.

KAPSUL FENITOIN NATRIUM Phenytoin Sodium Capsule

Kapsul *Fenitoin Natrium* mengandung *Fenitoin Natrium*, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Fenitoin Natrium BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Isi kapsul menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi* cara *A* dalam *Fenitoin Natrium*.

B. Isi kapsul menunjukkan reaksi nyala api *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan larutan baku *Fenitoin Natrium BPFI* yang sudah diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar per ml yang mengandung fenitoin setara dengan 0,009 kali jumlah fenitoin natrium per kapsul yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sebagian dari 55 ml *metanol P*, untuk memindahkan secara kuantitatif isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan sisa metanol ke dalam labu tentukur dan sonikasi selama 5 menit. Tambahkan 40 ml air dan dinginkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring membran porositas 0,45 μm , buang 5 ml filtrat pertama dan gunakan filtrat berikutnya sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{274,25}{252,27} \right) (100C) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (550:450), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,23 mg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan benzoin dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 150 μg per ml. Campur 1,0 ml larutan dengan 9,0 ml *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang isi tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg fenitoin natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 5 ml *metanol P*, goyang dan sonikasi selama 2 menit. Tambahkan 50 ml *Fase gerak*, campur dan sonikasi selama lebih kurang 10 menit dengan sesekali digoyang. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran porositas 0,45 μm , buang 5 ml filtrat pertama dan gunakan filtrat berikutnya sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran 5 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan enam kali penyuntikan ulang *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: resolusi, R , untuk puncak fenitoin dan benzoin tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan untuk puncak fenitoin tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{274,25}{252,27} \right) (400C) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

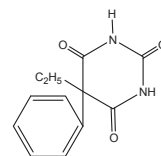
274,25 dan 252,27 berturut-turut adalah bobot molekul fenitoin natrium dan fenitoin; C adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENOBARBITAL

Luminal

Phenobarbital



Asam 5-etil-5-fenilbarbiturat [50-06-6]
 $C_{12}H_{12}N_2O_3$

BM 232,24

Fenobarbital mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kecil atau serbuk hablur; putih berkilat; tidak berbau; tidak berasa; dapat terjadi polimorfisma. Stabil di udara; pH larutan jenuh lebih kurang 5.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam alkali karbonat; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembeding *Fenobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenobarbital BPFI*. Jika ada perbedaan, larutkan masing-masing sejumlah zat dan sejumlah *Fenobarbital BPFI* dalam pelarut yang sesuai, uapkan masing-masing larutan sampai kering dan ulangi pengujian menggunakan residu.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 174° dan 178°, tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 4,5 Larutkan lebih kurang 6,6 g *natrium asetat trihidrat P* dan 3,0 ml *asam asetat glasial P* dalam 1000 ml air; jika perlu, atur pH hingga 4,5±0,1 dengan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 4,5-metanol P* (3:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah kafein, larutkan dalam campuran *metanol P-Dapar pH 4,5* (1:1) hingga kadar lebih kurang 125 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Fenobarbital BPFI*, larutkan dalam 15,0 ml *Larutan baku internal*. Jika perlu sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal*, sonikasi selama

15 menit. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 1,2, faktor ikutan puncak analit dan puncak baku internal tidak lebih besar dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif kafein dan fenobarbital berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot *Fenobarbital BPFI* dalam mg dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET FENOBARBITAL

Tablet Luminal

Phenobarbital Tablet

Tablet Fenobarbital mengandung Fenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Baku pembeding *Fenobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Gerus halus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg fenobarbital, dengan 50 ml *kloroform P*, saring. Uapkan filtrat jernih hingga kering dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam; residu memenuhi *Identifikasi A* seperti tertera pada Fenobarbital.

B. Waktu retensi relatif puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{12}N_2O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *dapar borat basa pH 9,6* dan serapan larutan baku *Fenobarbital BPFI* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{12}N_2O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Dapar pH 4,5, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Fenobarbital*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 20 mg fenobarbital, tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal*, campur dan sonikasi selama 15 menit, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih halus, sebelum digunakan.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Fenobarbital*. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot *Fenobarbital BPFI* dalam mg dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FENOBARBITAL NATRIUM

Luminal Natrium

Phenobarbital Sodium

Natrium 5-etil-5-fenilbarbiturat [57-30-7]

$C_{12}H_{11}N_2NaO_3$

BM 254,22

Fenobarbital Natrium mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur berlapis atau hablur berbentuk granul; putih atau serbuk putih; higroskopik; tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat basa terhadap fenolftalein dan terurai bila dibiarkan.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut Campurkan 1,0 g zat dengan 10 ml *air bebas karbon dioksida P*; setelah 1 menit, larutan jernih dan bebas dari padatan yang tidak larut.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 50 mg zat dalam 15 ml air dalam corong pisah, tambahkan 2 ml *asam klorida P*, kocok, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Saring kumpulan ekstrak ke dalam gelas piala melalui penyaring kapas atau penyaring lain yang sesuai, cuci corong pisah dan penyaring beberapa kali dengan sejumlah volume kecil *kloroform P*. Uapkan 50 ml filtrat di atas tangas uap dengan dialiri udara. Tambahkan 10 ml *eter P*, uapkan kembali dan keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenobarbital BPFI*.

B. Pijarkan lebih kurang 200 mg zat: residu berbuih dengan asam dan menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 9,2 dan 10,2; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat pada uji *Kesempurnaan melarut*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 150° selama 4 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam 52 ml air, tambahkan perlahan-lahan sambil diaduk kuat-kuat 8 ml *asam klorida 1 N* dan saring, buang 5 ml filtrat pertama. Encerkan 20 ml filtrat berikutnya dengan air hingga 25 ml.

Syarat lain Jika pada etiket tertera fenobarbital natrium adalah steril, harus memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Fenobarbital Natrium untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera fenobarbital natrium harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Fenobarbital Natrium untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 4,5, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Fenobarbital.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 22 mg zat, larutkan dalam 15,0 ml Larutan baku internal di dalam labu Erlenmeyer, campur dan sonikasi selama 15 menit. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,5µm atau lebih halus, sebelum digunakan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Fenobarbital. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital natrium, $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, dengan rumus:

$$\left(\frac{254,22}{232,24} \right) W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

254,22 dan 232,24 berturut-turut adalah bobot molekul fenobarbital natrium dan fenobarbital; W adalah jumlah Fenobarbital BPFI dalam mg dalam Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI FENOBARBITAL NATRIUM

Injeksi Luminal Natrium Phenobarbital Sodium Injection

Injeksi Fenobarbital Natrium adalah larutan steril Fenobarbital Natrium dalam pelarut yang sesuai. Untuk pengatur pH, Fenobarbital dapat diganti dengan sejumlah setara Fenobarbital Natrium. Injeksi Fenobarbital Natrium mengandung Fenobarbital Natrium, $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Fenobarbital BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Endotoksin BPFI, [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Pipet sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 50 mg fenobarbital natrium, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 15 ml air, lanjutkan penetapan

seperti tertera pada Identifikasi dalam Fenobarbital Natrium, mulai dari “tambahan 2 ml asam klorida P”.

B. Waktu retensi puncak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,3 unit Endotoksin FI per mg fenobarbital natrium.

pH <1071> Antara 9,2 dan 10,2.

Syarat lain Memenuhi syarat batas kadar seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 4,5, Fase gerak, Larutan baku internal dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Fenobarbital.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg Fenobarbital BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml Fase gerak dan jika perlu sonikasi agar larut. Tambahkan 15,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 65 mg fenobarbital natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 15,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Prosedur Lakukan Prosedur seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Fenobarbital. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital natrium, $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{254,22}{232,24} \right) \left(\frac{4W}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

254,22 dan 232,24 berturut-turut adalah bobot molekul fenobarbital natrium dengan fenobarbital; V adalah volume injeksi dalam ml; W adalah jumlah Fenobarbital BPFI dalam mg dalam Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

FENOBARBITAL NATRIUM UNTUK INJEKSI Luminal Natrium untuk Injeksi Phenobarbital sodium for Injection

Fenobarbital Natrium untuk Injeksi adalah Fenobarbital Natrium yang sesuai untuk penggunaan parenteral.

Baku pembeding *Fenobarbital BPFI*; Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan, simpan pada wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

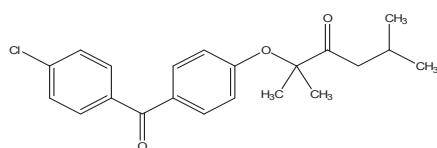
Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,8 unit Endotoksin FI per mg fenobarbital natrium.

Syarat lain Memenuhi syarat batas kadar, *Identifikasi*, *Kesempurnaan melarut*, *pH*, *Susut pengeringan*, *Logam berat* dan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Fenobarbital natrium* dan memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71>, *Keseragaman sediaan* <911>, *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

FENOFIBRAT

Fenofibrate



Isopropil 2-[p-(p-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil propanoat [49562-28-9]

$C_{20}H_{21}ClO_4$

BM 360,83

Fenofibrat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{20}H_{21}ClO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol.

Baku pembeding *Fenofibrat BPFI*; *Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI* [(4-klorofenil)(4-hidroksifenil)metanon]. *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* [2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanoat, atau asam fenofibrat. *Senyawa Sejenis C Fenofibrat BPFI* [1-metiletil 2-[[2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil, propanoat]]oksi]-2-metilpropanoat].

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*

menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenofibrat BPFI*.

Jarak lebur <1021> *Metode III* Antara 79° dan 82°.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode I* Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml *aseton P*; larutan jernih dan warna tidak lebih intensif dari *Larutan padanan G*.

Keasaman Larutkan 1 g zat dalam 50 ml *etanol P* yang telah dinetralkan dengan penambahan 0,2 ml larutan *fenolfalein LP*; diperlukan tidak lebih dari 0,2 ml *natrium hidroksida 0,1 M* untuk mengubah warna menjadi merah muda.

Klorida <361> Tidak lebih dari 1,0%. Timbang 5 g zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25 ml air, panaskan 50° selama 10 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 50 ml, saring; lakukan penetapan dengan menambahkan 10 ml air pada 5 ml larutan.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan 15 ml larutan yang diperoleh pada penetapan *Klorida*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpi. Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60°, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel		
Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A fenofibrat	0,34	0,1
Senyawa sejenis B fenofibrat	0,36	0,1
(3RS)-3-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]butan-2-on	0,50	0,1
Metil 2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil-propanoat	0,65	0,1
Etil 2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil-propanoat	0,80	0,1
(4-klorofenil)[4-(1-metiletoksi)fenil]metanon	0,85	0,1
Senyawa sejenis C fenofibrat	1,35	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Jumlah semua cemaran	-	0,5

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, *Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Fenofibrat BPFI*. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 µg per ml dan untuk senyawa sejenis C fenofibrat lebih kurang 2 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A fenofibrat dan senyawa sejenis B fenofibrat tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak fenofibrat dan puncak-puncak seperti tertera pada *Tabel*. Ukur respons puncak utama dan hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar masing-masing senyawa sejenis dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg fenofibrat dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis fenofibrat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain terhadap fenofibrat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_U* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_S* adalah respons puncak fenofibrat dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air (pH 2,5 yang diasamkan dengan *asam fosfat P*)-asetonitril *P* (30:70). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fenofibrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan tidak lebih dari 1,0%.

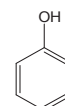
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenofibrat, *C₂₀H₂₁ClO₄*, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya pada suhu ruang.

FENOL Phenol



Fenol [108-95-2]
C₆H₅OH

BM 94,11

Fenol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% *C₆H₅OH*, dihitung terhadap zat anhidrat. Dapat mengandung stabilisator yang sesuai. [Pengeringan Hindari kontak dengan kulit, karena dapat membakar kulit].

Pemerian Hablur bentuk jarum atau masa hablur; tidak berwarna atau putih atau merah muda; bau khas; mencair dengan penghangatan dan dengan penambahan 10% air. Mendidih pada lebih kurang 182°, uapnya mudah terbakar. Oleh pengaruh cahaya dan udara, warna perlahan-lahan berubah menjadi gelap.

Kelarutan Larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, dalam gliserin, dalam kloroform, dalam eter dan

dalam minyak menguap tertentu; agak sukar larut dalam minyak mineral.

Kejernihan larutan dan reaksi larutan (1 dalam 15) jernih dan bereaksi netral atau asam terhadap *kertas lakmus biru P*.

Identifikasi

A. Pada larutan tambahkan *brom LP*: terbentuk endapan putih yang segera larut dan mengendap kembali jika ditambahkan pereaksi lebih.

B. Pada 10 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna violet.

Suhu beku <1101> Tidak kurang dari 39°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5 %.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 5 g zat dalam cawan porselen yang sudah di tara, panaskan di atas tangas uap hingga habis menguap dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu iodium, tambahkan 30,0 ml *brom 0,1 N LV*, tambahkan 5 ml *asam klorida P* segera tutup. Kocok labu berulang-ulang selama 30 menit, diamkan selama 15 menit, tambahkan dengan cepat 5 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 5), hati-hati terhadap uap brom yang dilepaskan segera tutup. Kocok kuat-kuat, buka sumbat, bilas sumbat dan leher labu dengan sedikit air ke dalam labu. Tambahkan 1 ml *kloroform P*, kocok baik-baik dan titrasi iodium bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga terjadi warna kuning muda, tambahkan 3 ml *kanji LP*, sebelum akhir titrasi. Lakukan penetapan blangko. Selisih titran penetapan blangko dan uji adalah jumlah brom yang digunakan.

*Tiap ml brom 0,1 N
setara dengan 1,569 mg C₆H₅OH*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENOL CAIR Phenol Liquid

Fenol Cair adalah Fenol dalam bentuk cair yang mengandung lebih kurang 10% air. Mengandung tidak kurang dari 89,0% C₆H₅OH. Dapat mengandung stabilisator yang sesuai.

[Perhatian Hindarkan kontak dengan kulit, karena dapat membakar kulit.]

[Catatan Bila fenol akan dicampur dengan minyak lemak, minyak mineral atau vaselin putih gunakan Fenol hablur, bukan Fenol cair.]

Pemerian Cairan tidak berwarna sampai merah muda, dapat menjadi merah jika kena udara atau cahaya. Bau khas, sedikit aromatis. Memutihkan dan membakar kulit dan membran mukosa. Bobot jenis lebih kurang 1,065.

Kelarutan Dapat bercampur dengan etanol, eter dan gliserin. Campuran sama banyak fenol cair dan gliserin dapat bercampur dengan air.

Jarak destilasi <1011> *Metode I* Tidak lebih dari 182,5° menggunakan pendingin udara.

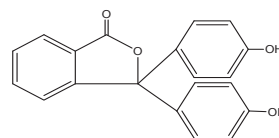
Syarat lain Memenuhi *Identifikasi* dan *Kejernihan larutan dan reaksi* dan *Sisa penguapan* seperti tertera pada *Fenol*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenol*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

FENOLFTALEIN Phenolphthaleine



3,3-bis-(p-hidroksifenil)ftalida [77-09-8]
C₂₀H₁₄O₄

BM 318,33

Fenolftalein mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₀H₁₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih kekuningan lemah; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Fenolftalein BPFI*; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam, sebelum digunakan.

Warna larutan Timbang saksama lebih kurang 3,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan

encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Ukur serapan ultraviolet larutan ini pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 405 nm menggunakan *etanol P* sebagai blangko: serapan kurang dari 0,150.

Identifikasi

A. Mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat panas: cairan berwarna merah. Warna larutan hilang dengan penambahan asam berlebih atau dengan larutan alkali hidroksida pekat.

B. Waktu retensi puncak utama fenolftalein pada kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Tidak kurang dari 258°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 8 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj; lakukan penetapan dengan memanaskan 1,3 g zat dalam 25 ml *asam asetat 1 N* di atas tangas uap selama 5 menit, saring, uapkan filtrat hingga kering. Pada residu tambahkan 1 ml *asam asetat 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Fluoran 500 mg Fenolftalein larut sempurna dalam campuran 4 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 50 ml air.

Cemaran secara kromatografi Tidak lebih dari 1,0% terhadap total luas puncak yang diamati. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dengan penyuntikkan 50 µl *Larutan uji*. Hitung luas semua puncak yang diamati selain puncak pelarut; jumlah luas puncak selain dari puncak utama tidak lebih dari 1,0% terhadap total semua luas puncak yang diamati.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-asam asetat glasial *P* (50:50:1) saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fenolftalein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *metanol P* dan goyang sampai larut. Tambahkan larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg fenolftalein, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, kemudian lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 900 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2% dan faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0.

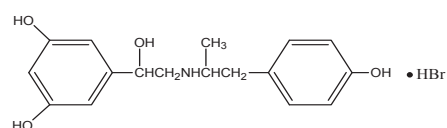
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenolftalein, $C_{20}H_{14}O_4$, yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenolftalein BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenolftalein dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya pada suhu ruang.

FENOTEROL HIDROBROMIDA Phenoterole Hydrobromide



5-[1-hidroksi-2-1[2-(4-hidroksifenil)-metiletil]amino]etil]-1,3-benzendiol hidrobromida [1944-12-3]

$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$

BM 384,3

Fenoterol Hidrobromida adalah campuran (R)-1-(3,5-dihidroksifenil)-2-[(R)-4-hidroksi-(α-metilfenilamino) etanol hidrobromida dan enansiomernya. mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Fenoterol Hidrobromida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenoterol Hidrobromida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,01% dalam asam klorida 0,01 N pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 275 nm dan bahu pada 280 nm; serapan pada 275 nm lebih kurang 0,83.

C. Menunjukkan reaksi *Bromida* cara B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,2; lakukan penetapan menggunakan larutan 4%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0%.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode II* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W7*; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0%.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 4 g zat dan 4 ml *Larutan baku timbal (10 bpj)* sebagai larutan baku.

Besi <331> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Larutkan residu yang diperoleh dari *Sisa pemijaran* dalam asam klorida 0,5 N hingga 10 ml.

Fenon Serapan larutan 4% pada 330 nm tidak lebih dari 0,42.

Enansiomer (SR)- dan (RS)- Tidak lebih dari 4%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran natrium fosfat dibasa 0,067 M-metanol P-kalium fosfat monobasa 0,067 M (105:46:1), atur pH 8,5 dengan asam fosfat P, saring dan awadarkan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 0,25%.

Larutan baku Timbang saksama *Fenoterol Hidrobromida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar 0,25%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, yang dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Dalam kromatogram *Larutan baku* terdapat puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- segera setelah puncak utama. Atur sensitivitas alat hingga tinggi puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- tidak kurang dari 10% dari defleksi skala penuh. Ukur tinggi puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- dengan membuat garis tegak lurus dari puncak ke garis dasar yang menyinggung lembah diantara dua puncak tersebut.

Hitung kadar enansiomer (SR)- dan (RS)- zat uji terhadap enansiomer (SR)- dan (RS)- *Fenoterol Hidrobromida BPFI*. Pengujian memenuhi syarat jika tinggi lembah di antara puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- dari puncak utama kurang dari 4% dari defleksi skala penuh dan waktu retensi puncak utama kurang dari 20 menit.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

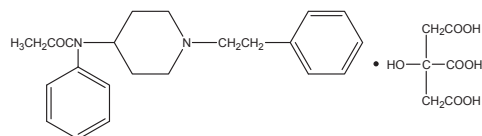
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam air, tambahkan 5 ml asam nitrat 2 N, 25 ml perak nitrat 0,1 N LV dan 2 ml amonium besi(III) sulfat LP. Kocok dan titrasi dengan amonium tiosianat 0,1 N LV hingga warna kuning kemerahan. Lakukan penetapan blanko. Selisih titran penetapan blanko dan uji adalah jumlah perak nitrat yang digunakan.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 38,43 mg C₁₇H₂₁NO₄.HBr*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

FENTANIL SITRAT Phentanyle Citrate



*N-(1-Fenetil-4-piperidil) propionanilida
sitrata (1:1) [990-73-8]*

C₂₂H₂₈N₂O.C₆H₈O₇

BM 528,60

Fentanil Sitrata mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₂H₂₈N₂O.H₈O₇, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Harus hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel Fentanil Sitrata dan kontak dengan kulit].

Pemerian Serbuk hablur; putih dan putih berkilau. Melebur pada suhu 50° disertai penguraian.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Fentanil Sitrata BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fentanil Sitrat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 2000) dalam campuran asam klorida *P-metanol P* (1:9) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fentanil Sitrat BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 150° dan 154°; lakukan penetapan setelah dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <311> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpi.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut campuran kloroform *P-metanol P* (4:1).

Larutan baku Gunakan pelarut campuran kloroform *P-metanol P* (4:1), kecuali larutan dengan kadar 0,01 mg per ml diganti dengan larutan 0,02 mg per ml.

Prosedur Gunakan lempeng kromatografi silika gel dengan pengikat kalsium sulfat *P*.

Fase gerak Gunakan pelarut campuran kloroform *P-metanol P-asam format P* (85:10:5).

Penampak bercak Gunakan uap iodum.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 30 ml asam asetat glasial *P*. Tambahkan 3 tetes *p-naftolbenzein LP* dan titrasi dengan asam perklorat 0,05 *N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,005 *N*
setara dengan 26,43 mg $C_{22}H_{28}N_2O.H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FENTANIL SITRAT Phentanyle Citrate Injections

Injeksi Fentanil Sitrat adalah larutan steril Fentanil Sitrat dalam Air untuk Injeksi. Mengandung Fentanil, $C_{22}H_{28}N_2O$, sebagai sitrat tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fentanil Sitrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama

2 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 33,3 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 4 bagian larutan amonium asetat *P* (1 dalam 100) dan 6 bagian campuran metanol *P-asetonitril P-asam asetat glasial P* (400:200:0,6), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga $6,6 \pm 0,1$ dengan menambahkan tetes demi tetes asam asetat glasial *P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> untuk memperoleh waktu retensi puncak fentanil lebih kurang 5 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fentanil Sitrat BPFI*, larutkan dalam air, hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml.

Larutan uji Jika perlu, encerkan injeksi dengan air hingga kadar fentanil lebih kurang 50 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak fentanil tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg fentanil sitrat, $C_{22}H_{28}N_2O$, tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

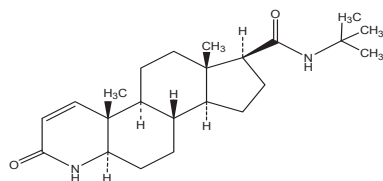
$$\left(\frac{336,48}{528,60} \right) CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

336,48 dan 528,60 berturut-turut adalah bobot molekul fentanil dan fentanil sitrat; *C* adalah kadar *Fentanil Sitrat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran yang digunakan untuk memperoleh *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fentanil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, kaca Tipe I, terlindung dari cahaya.

FINASTERID

Finasteride



N-tert-butyl-3-okso-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -karboksamid [98319-26-7]

C₂₃H₃₆N₂O₂

BM 372,55

Finasterid mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₃H₃₆N₂O₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur padat; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Finasterid BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Finasterid BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -56,0° dan -60,0°; Lakukan penetapan pada 405 nm menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *metanol P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,3%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 257°.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-tetrahidrofuran P*-asetonitril *P* (8:1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *air-asetonitril P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Finasterid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,3.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 15 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-tetrahidrofuran P* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *air-asetonitril P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Finasterid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 200 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 3 cm x 3,0 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3 μ m. Laju alir lebih kurang 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

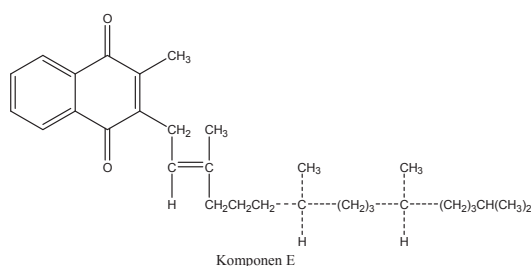
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg finasterid, $C_{23}H_{36}N_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Finasterid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

FITONADION Vitamin K1 Phytomenadione



Filokuinon [84-80-0]
 $C_{31}H_{46}O_2$

BM 450,70

Fitonadion adalah campuran isomer E dan Z, mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{31}H_{46}O_2$. Mengandung isomer Z tidak lebih dari 21,0%.

Pemerian Cairan sangat kental, jernih, kuning sampai kuning sawo; tidak berbau atau praktis tidak berbau; mempunyai bobot jenis lebih kurang 0,967. Stabil di udara; tetapi terurai oleh cahaya matahari.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol mutlak, dalam benzen, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam minyak nabati; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Fitonadion BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat di antara dua cakram natrium klorida menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fitonadion BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *n-heksan P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fitonadion BPFI*; daya serap masing-masing dihitung pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Indeks bias <1001> Antara 1,523 dan 1,526.

Reaksi Larutan (1 dalam 20) dalam *etanol mutlak P* bereaksi netral terhadap kertas *lakmus P*.

Menadion Campurkan lebih kurang 20 mg zat dengan 0,5 ml campuran volume yang sama *amonium hidroksida 6 N* dan *etanol P*, tambahkan 1 tetes *etil sianasetat P*, kocok perlahan-lahan: tidak terjadi warna ungu atau biru.

Kandungan isomer Z [Catatan Lindungi larutan yang mengandung *Fitonadion* dari cahaya].

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali untuk menghitung persentase isomer Z dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_Z}{r_Z + r_E} \right)$$

R_Z adalah luas puncak isomer (Z)-fitonadion dan r_E adalah luas puncak isomer (E)-fitonadion *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan lindungi larutan yang mengandung *fitonadion* dari cahaya.]

Fase gerak Buat campuran *n-heksan P-amil alkohol P* (2000:1,5), saring dan awaudarakan.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah kolesteril benzoat, larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 60 mg *Fitonadion BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20 ml *Fase gerak*, campur dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini dan 7 ml *Larutan baku internal*, ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Lakukan seperti pada *Larutan baku*, menggunakan *Fitonadion* sebagai ganti *Baku pembanding*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyutikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan resolusi, R , antara (Z)-fitonadion dan (E)-fitonadion tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif baku internal, (Z)-fitonadion dan (E)-fitonadion berturut-turut lebih kurang 0,7; 0,9 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, dengan rumus:

$$1,56C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fitonadion BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak relatif *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung R_U dan R_S dengan rumus:

$$\frac{[\text{respons puncak}(Z)\text{-fitonadion} + \text{respons puncak}(E)\text{-fitonadion}]}{\text{Respons puncak baku internal}}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FITONADION Phytomenadione Injections

Injeksi Fitonadion adalah sediaan steril Fitonadion terdispersi dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung zat penambah kelarutan dan atau zat pendispersi yang sesuai.

Baku pembanding *Fitonadion BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 14,0 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada

Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah selama melakukan penetapan kadar dan lindungi larutan terhadap cahaya.]

Fase gerak Buat campuran *etanol mutlak P-air* (95:5), saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fitonadion BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji untuk Injeksi yang mengandung fitonadion 10 mg atau lebih per ml Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg fitonadion ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji untuk Injeksi yang mengandung fitonadion kurang dari 10 mg per ml Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 mg fitonadion ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dalam kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada 5 kali penyutikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$D \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

D adalah 100 jika injeksi mengandung fitonadion 10 mg atau lebih per ml, atau 10 jika injeksi mengandung fitonadion kurang dari 10 mg per ml; C adalah kadar *Fitonadion BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml dari injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, dan terlindungi dari cahaya.

TABLET FITONADION Phytomenadione Tablet

Tablet Fitonadion mengandung Fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fitonadion BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet halus setara dengan lebih kurang 10 mg fitonadion ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 750 ml *etanol mutlak P*, kocok kuat-kuat. Encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda, campur dan saring; spektrum serapan ultraviolet filtrat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Fitonadion BPFI* (1 dalam 100.000) dalam *etanol mutlak P*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Waktu hancur <1251> 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah selama melakukan penetapan kadar dan lindungi larutan terhadap cahaya].

Fase gerak Buat campuran *etanol mutlak P*-air (95:5), saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fitonadion BPFI*, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg fitonadion, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20 ml *etanol mutlak P*, kocok selama 15 menit. Encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda, campur dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 2,0%, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

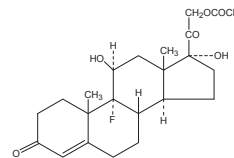
$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fitonadion BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

FLUDROKORTISON ASETAT

Fludrocortisone Acetate



9-Fluoro-11 β ,17,21-trihidroksipregn-4-ena-3,20-dion 21-asetat [514-36-3]

$C_{23}H_{31}FO_6$

BM 422,49

Fludrokortison Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{23}H_{31}FO_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih sampai kuning pucat; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam eter; agak sukar larut dalam etanol dan kloroform.

Baku pembanding *Fludrokortison Asetat BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 2 jam di atas *magnesium perklorat P* sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fludrokortison Asetat BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +126° dan +138°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *aseton P* yang mengandung 50 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 2 jam di atas *magnesium perklorat P*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran secara kromatografi Tidak lebih dari 1,0%; lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Larutkan lebih kurang 100 mg dalam campuran 5 ml *kloroform P* dan 1 ml *aseton P* dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Enceran larutan uji Encerkan 1,0 ml *Larutan uji* dengan *kloroform P* hingga 100 ml.

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-air (85:14:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* dengan jarak yang sama pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: kecuali bercak utama, tidak ada bercak dari *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fludrokortison Asetat BPFI*, larutkan dalam kloroform P hingga 250 ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan kloroform P sampai tanda.

Larutan uji Buat larutan seperti pada *larutan baku* menggunakan zat uji.

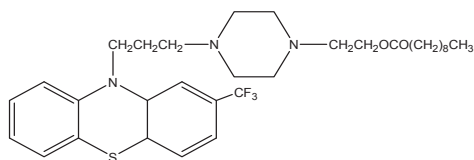
Prosedur Pipet masing-masing 10 ml *Larutan uji*, *Larutan baku* dan kloroform P (sebagai blangko), masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml yang terpisah. Tambahkan ke dalam masing-masing labu 1,0 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg *biru tetrazolium P* dalam 10 ml *metanol P*. Tambahkan 1,0 ml campuran *tetrametilamonium hidroksida LP* dan *metanol P* (1:4) dan diamkan selama 10 menit. Encerkan dengan larutan *asam klorida P* dalam *methanol P* (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 525 nm terhadap pereaksi sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg *fludrokortison asetat*, $C_{23}H_{31}FO_6$, dengan rumus:

$$1,25C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Fludrokortison Asetat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

FLUFENAZIN DEKANOAT Fluphenazine Decanoate



2-[4-[3-(2-Trifluoro-metilfenotiazin-10-il)-propil] piperazin-1-il] etil dekanoat [5002-47-1]

$C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$

BM 591,8

Flufenazin Dekanoat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Cairan kental kuning pucat atau hablur kuning; padat berminyak; bau lemah seperti ester.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; tidak tercampur dengan etanol mutlak, kloroform dan eter; larut dalam minyak lemak.

Baku pembanding *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, Baku Pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 50 mg zat dan 50 mg *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPFI* masing-masing ke dalam tabung sentrifuga kecil bersumbat kaca dan perlakukan tiap tabung sebagai berikut: Tambahkan 1,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) dan campur. Tambahkan 2 ml *karbon disulfida P*, kocok kuat selama 2 menit dan sentrifus. Keringkan bagian bawah berupa lapisan bening dengan menyaring melewati 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. Spektrum serapan inframerah zat dalam sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Timbang saksama zat uji, larutkan dalam etanol P hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPFI*, larutkan dalam etanol P hingga kadar 20 mg per ml.

Fase gerak Campuran *metanol P-air* (9:1).

Prosedur Totolkan masing-masing 1 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang telah diimpregnasi dengan larutan *tetradekana P* dalam *heksan P* (1 dalam 20). Totolkan 1,0 µl *natrium hidroksida 0,1 N* pada totolan *Larutan baku*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Volume penotolan Gunakan 10 µl.

Fase gerak Buat campuran *toluene P-etil asetat P-etanol P* (6:2:2) dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1, kemudian semprot lempeng dengan *asam sulfat P* 50%.

Interpretasi Tidak ada cemaran umum yang diamati lebih dari 1,0% dan total cemaran umum yang diamati tidak lebih dari 2,0%.

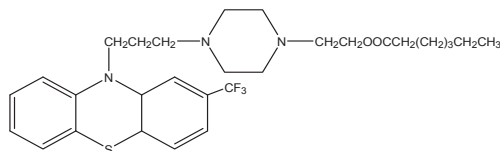
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna biru-hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 29,59 mg C₂₉H₃₈F₃N₃O₂S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FLUFENAZIN ENANTAT

Fluphenazine Enantate



2-[4-[3-[2-(Trifluorometil) fenotiazin-10-il]-propil]-1-piperazinil]etil heptanoat [2746-81-8]
C₂₉H₃₈F₃N₃O₂S BM 549,69

Flufenazin Enantat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₉H₃₈F₃N₃O₂S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Cairan kental; jernih sampai sedikit keruh, kuning pucat sampai kuning jingga; bau khas; tidak stabil terhadap cahaya kuat, stabil di udara pada suhu kamar.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter.

Baku pembanding *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I*, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, Baku pembanding dan larutan yang

mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 50 mg zat dan lebih kurang 50 mg *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI* secara terpisah ke dalam tabung sentrifus kecil bersumbat kaca yang berbeda. Perlakukan tiap tabung sebagai berikut: Tambahkan 1,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) dan campur. Tambahkan 2 ml *karbon disulfida P*, kocok kuat selama 2 menit dan sentrifus. Keringkan bagian bawah berupa lapisan bening dengan menyaring melewati 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. Spektrum serapan inframerah zat dalam sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam campuran *asam klorida P-metanol P* (8,5 dalam 1000), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI*; daya serap molar masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%. [Catatan Bobot molekul *flufenazin enantat dihidroklorida*, C₂₉H₃₈F₃N₃O₂S.2HCl adalah 622,62].

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *etanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *etanol P*.

Fase gerak Buat campuran *etanol P-asam asetat glasial P-air* (3:1:1).

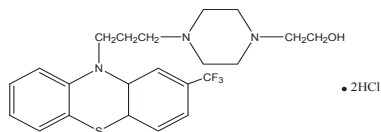
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *indikator 0,1 N LV* sampai titik akhir biru-hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 27,49 mg C₂₉H₃₈F₃N₃O₂S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FLUFENAZIN HIDROKLORIDA Fluphenazine Hydrochloride



4-[3-[2-(Trifluorometil)fenotiazin-10-il] propil]-
1-piperazinetanol dihidroklorida [146-56-5]

$C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$

BM 510,44

Flufenazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau. Melebur dalam rentang suhu 5° pada suhu di atas 225°.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam aseton, etanol dan kloroform; praktis tidak larut dalam benzen dan eter.

Baku pembanding *Flufenazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam metanol P (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Flufenazin Hidroklorida BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 259 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

C. Larutan zat menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan larutan zat dalam pelarut natrium hidroksida 0,1 M dalam metanol P.

Larutan baku Gunakan larutan zat dalam pelarut natrium hidroksida 0,1M dalam metanol P.

Fase gerak Buat campuran aseton P-sikloheksan P-dietilamin P (40:15:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran Kalium fosfat monobasa 0,05 M (atur pH 2,5 dengan penambahan asam fosfat P)-asetonitril P-metanol P (40:30:30) saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran yang mengandung 0,2% trietilamin P dalam Pengencer.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flufenazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam Pengencer, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 120 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda dan campur. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda dan campur. Saring, buang 5 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm dan berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$, yang digunakan dengan rumus:

$$2000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Flufenazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET FLUFENAZIN HIDROKLORIDA Fluphenazine Hydrochloride Tablet

Tablet Flufenazin Hidroklorida mengandung Flufenazin Hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Flufenazin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya [*Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini lindungi zat uji, Baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.*]

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak aseton *P*-sikloheksan *P*-dietilamin *P* (40:15:1).

Larutan uji Masukkan dalam sebuah corong pisah sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 10 mg flufenazin hidroklorida, pada corong pisah kedua masukkan 10 mg *Flufenazin Hidroklorida BPFI*, tambahkan 5 ml air dan 20 ml *asam klorida encer P* (1 dalam 120) pada masing-masing corong pisah, kocok selama 10 menit. Ke dalam setiap campuran tambahkan 20 ml larutan kloroform jenuh natrium karbonat (1 dalam 10). Ekstraksi masing-masing campuran lima kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, goyang perlahan untuk mencegah pembentukan emulsi. Masukkan ekstrak ke dalam gelas piala 150 ml melalui penyaring yang diberi kapas yang telah dibasahi kloroform. Uapkan ekstrak pada penangas uap sampai kering dan larutkan residu dalam 0,5 ml campuran *metanol P*-air (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 10 mg *Flufenazin Hidroklorida BPFI*, lakukan prosedur seperti pada *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng kromatografi ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot dengan semprotan ringan larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (2 dalam 5), amati bercak. Harga R_f dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$ yang terlarut, menggunakan prosedur yang tertera pada *Penetapan kadar*, dengan perbedaan sebagai berikut: *Fase gerak* menggunakan 0,3% *trietilamin P*; *Larutan uji*, encerkan larutan zat dengan sejumlah volume sama *Fase gerak*; *Larutan baku*, gunakan kadar dan komposisi yang sama dengan *Larutan uji*; *Sistem kromatografi* laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit; *Prosedur* suntikkan sejumlah volume lebih kurang 100 μ l.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Flufenazin Hidroklorida*.

Larutan uji Masukkan 6 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan pengencer*, kocok selama 1 jam dan sonikasi selama 10 menit atau hingga diperoleh suspensi yang merata. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar flufenazin hidroklorida 0,06 mg per ml. Saring, buang 5 ml filtrat pertama.

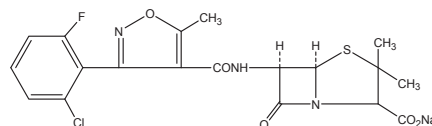
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100CT\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Flufenazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; T adalah jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida dalam tablet; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

FLUKLOKSASILIN NATRIUM Flucloxacillin Sodium



Natrium (6R)-6-[3-(2-kloro-6-fluorofenil)-5-metilisoksazol-4-karboksamido] penisilinat monohidrat [1847-24-1]

$C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S.H_2O$

BM 493,9

Flukloksasilin Natrium mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih; higroskopik.

Kelarutan Larut dalam 1 bagian air, 2 bagian metanol, 8 bagian etanol 96% dan 8 bagian aseton.

Baku pembanding *Flukloksasilin Natrium BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flukloksasilin Natrium BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10%.

Rotasi jenis <1081> Antara +158° dan +168°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; jika digunakan untuk sediaan parenteral lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg bobot kelinci yang mengandung flukloksasilin natrium 6 mg per ml dalam *air untuk Injeksi P*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral.

Diklorometan Tidak lebih dari 0,2% b/b; lakukan penetapan secara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, menggunakan larutan dalam air yang mengandung (1) diklorometan 0,020% dan 1,2-dikloroetana 0,020% sebagai larutan baku internal, (2) zat uji 10%, (3) zat uji 10 % dan larutan baku internal 0,020%. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom kaca 1,5 m x 4 mm berisi bahan penyangga tanah diatome yang tersilanisasi dan dicuci dengan asam, berukuran 100 sampai 120 mesh, disalut dengan *polietilen glikol 1000 P* 10% dan pertahankan suhu pada 60°. Hitung persentase diklorometan menggunakan bobot 1,325 g per ml pada suhu 20°.

Senyawa penyerap iodum Tidak lebih dari 5,0%, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 125 mg zat dalam *dapar fosfat pH 7,0* hingga volume 25 ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 10 ml *dapar fosfat pH 4,0* dan 10 ml *iodum 0,02 N LV* dan titrasi segera dengan *natrium tiosulfat 0,01 N LV* menggunakan indikator *kanji LP*, yang ditambahkan mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,01 N setara dengan 0,524 mg senyawa penyerap iodum

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 4,3%; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Flukloksasilin Natrium BPFI*; lakukan penetapan seperti tertera pada *Larutan uji*.

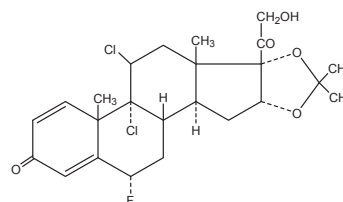
Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda. Pipet masing-masing 2 ml larutan di atas ke dalam dua tabung bersumbat. Ke dalam salah satu tabung tambahkan 10 ml *raksa(II)-imidazol LP*, tutup, campur dan masukkan ke dalam tangas air suhu 60° selama 25 menit, sambil sesekali digoyang. Keluarkan dari tangas air dan dinginkan dengan cepat hingga suhu 20° (larutan A). Ke dalam tabung ke dua tambahkan 10 ml air dan kocok (larutan B).

Prosedur Ukur segera serapan larutan A dan larutan B dari masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 346 nm terhadap blangko campuran 2 ml air dan 10 ml *raksa(II)-imidazol LP* untuk larutan A dan air untuk larutan B. Hitung jumlah dalam mg flukloksasilin natrium, $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, menggunakan selisih serapan antara larutan A dan larutan B dari masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari kelembapan, suhu tidak lebih dari 25°. Jika akan digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral, wadah harus steril dan disegel sedemikian rupa hingga dapat mencegah masuknya mikroba.

FLUKLOROLON ASETONIDA

Flucloroloni Acetonidum



9α,11β-Dikloro-6α-fluoro-21-hidroksi-16α,17α-iso-propilidena-dioksipregna-1,4-diena-3,20-dion [3693-39-9]
 $C_{24}H_{29}Cl_2FO_5$ BM, 487,4

Fluklorolon Asetonida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{29}Cl_2FO_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih krem; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol 96% dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding Fluklorolon Asetonida BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fluklorolon Asetonida BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,003% dalam metanol P pada panjang gelombang antara 220 nm dan 350 nm, menunjukkan maksimum hanya pada 236 nm: serapan pada 236 nm lebih kurang 0,96.

Rotasi jenis <1081> Antara +148° dan +158°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Steroid asing dan cemaran lainnya Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji 1 Campur zat uji dalam volume sama metanol P dan kloroform P hingga kadar 2,0%.

Larutan uji 2 Campur zat uji dalam volume sama metanol P dan kloroform P hingga kadar 0,020%.

Larutan uji 3 Campur zat uji dalam volume sama metanol P dan kloroform P hingga kadar 0,010%.

Fase gerak Campuran toluen P-etanol mutlak P (97:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2* dan *Larutan uji 3* pada lempeng kromatografi silika gel G. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan sampai kering di udara, kembalikan ke dalam bejana kromatografi dan biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot dengan tetrazolium biru basa LP. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 2* dan tidak lebih dari satu bercak yang lebih intensif dari bercak *Larutan uji 3*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° pada tekanan tidak lebih dari 5,22 mmHg selama 3 jam, menggunakan 1 g.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

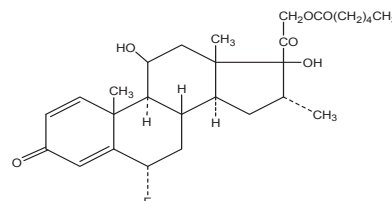
Fase gerak Buat campuran metanol P-air (62:38). Buat larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung (1) Fluklorolon Asetonida BPFI 0,0025% dan propil-4-hidroksibenzoat 0,00030% (baku internal), (2) zat uji 0,0025% dan (3) zat uji 0,0025% dan baku internal 0,00030%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah larutan (1), (2) dan (3) ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan

kolom 30 cm x 3,9 mm dengan fase diam C (10 µm) (yang sesuai menggunakan µBondapak C 18). Dengan laju aliran 2 ml per menit, ukur serapan pada panjang gelombang 254 nm. Hitung jumlah dalam mg, C₂₄H₂₉Cl₂FO₅.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

FLUOKORTOLON HEKSANOAT Fluocortolone Hexanoate



6α-Fluoro-11β,21-dihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-heksanoat [303-40-2]

C₂₈H₃₉FO₅

BM 474,60

Fluokortolon Heksanoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₈H₃₉FO₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih krem; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan eter; sangat sukar larut dalam etanol dan metanol; sukar larut dalam aseton dan 1,4-dioksan; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembandng Fluokortolon Heksanoat BPFI; Prednison BPFI; Prednisolon Asetat BPFI; Kortison Asetat BPFI; Deoksikorton Asetat BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fluokortolon Heksanoat BPFI.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Penjerap Impregnasi lempeng kromatografi kering Kieselguhr G dengan cara memasukkan ke dalam bejana berisi campuran propena-1,2-diol P-aseton P (1:9) sebagai pelarut impregnasi, biarkan pelarut menguap. Gunakan dalam waktu 2 jam, dengan arah rambat *Fase gerak* sama dengan rambat pelarut impregnasi.

Larutan uji Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung zat uji 0,25%.

Larutan baku Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung Fluokortolon Heksanoat BPFI 0,25%.

Campuran larutan uji dan larutan baku Campuran kloroform *P*-metanol *P* (9:1) yang mengandung campuran volume sama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Fase gerak Campuran sikloheksan *P*-toluen *P* (80:20).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Campuran larutan uji dan larutan baku*. Gunakan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, panaskan pada suhu 120° selama 15 menit dan semprot lempeng panas dengan *asam sulfat P* 20% dalam *etanol P*. Panaskan pada suhu 120° selama 10 menit lagi, biarkan dingin dan amati di bawah cahaya biasa dan cahaya ultraviolet (365 nm). Bercak utama pada kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak dari *Larutan baku*. Bercak utama dari *Campuran larutan uji dan larutan baku* tampak sebagai bercak tunggal dan kompak.

C. Pada 1 mg zat, tambahkan 2 ml campuran *asam sulfat P*-*asam asetat glasial P* (3:2) dan panaskan di atas tangas air selama 1 menit: terjadi warna merah. Tambahkan 5 ml air: warna berubah menjadi merah ungu.

D. Panaskan 0,5 ml larutan jenuh *kromium trioksida P* dalam *asam sulfat P* dalam tabung reaksi kecil pada nyala api bebas hingga timbul asap putih pada bagian atas tabung: larutan membasahi dinding tabung reaksi dan tidak berminyak. Tambahkan 2 - 3 mg zat uji dan panaskan lagi pada api bebas hingga timbul asap putih: larutan tidak membasahi dinding tabung reaksi dan tidak mudah dituang dari tabung reaksi.

E. Panaskan 50 mg zat dengan 2 ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N* dalam tangas air selama 5 menit. Tambahkan 3 ml air dan uapkan etanolnya. Tambahkan 2 ml *asam sulfat P* 50% dan panaskan di atas tangas air: terjadi bau asam heksanoat.

F. Penetapan *Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021> *Metode II* Lebih kurang 244°.

Serapan cahaya Perbandingan serapan larutan yang dibuat dengan cara seperti tertera dalam *Penetapan kadar*, pada panjang gelombang serapan maksimum 242 nm terhadap 263 nm adalah antara 2,15 dan 2,35.

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +103°, lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *1,4-dioksan P* yang dibuat dengan bantuan pemanasan.

Steroid asing sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Prosedur Totolkan secara terpisah pada lempeng silika gel *G* 3 µl larutan dalam *aseton P* yang mengandung (1) zat uji 0,50% dan 1 µl dari masing-masing larutan dalam campuran *kloroform P* dan *metanol P* (9:1) yang mengandung (2) *Fluokortolon Heksanoat BPFI* 1,5% dan (3) *Prednison BPFI*; *Prednisolon Asetat BPFI*; *Kortison Asetat BPFI*; *Deoksikorton Asetat BPFI*, masing-masing 0,030%. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *1,2-dikloroetana P*-*metanol P*-air (95:5:0,2) hingga merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat

lempeng, biarkan fase gerak menguap, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, dinginkan dan semprot dengan *biru tetrazolium alkali LP*. Harga *R_f* warna dan intensitas bercak utama larutan (1) sesuai dengan larutan (2). Tidak ada bercak lain selain bercak utama dari larutan (1) yang lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada larutan (3).

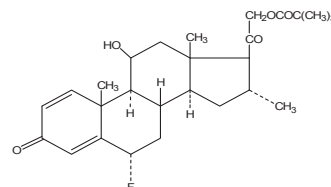
Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung jumlah dalam mg $C_{28}H_{39}FO_5$; serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm adalah 340.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

FLUOKORTOLON PIVALAT Fluocortolone Pivalate



6α-Fluoro-11β,21-dihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-pivalat [29205-06-9]

$C_{27}H_{37}FO_5$

BM 460,60

Fluokortolon Pivalat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{37}FO_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih krem; tidak atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam eter; agak sukar larut dalam etanol dan metanol; mudah larut dalam kloroform dan 1,4-dioksan.

Baku pembanding *Fluokortolon Pivalat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan

gelombang yang sama seperti pada *Fluokortolon Pivalat BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi B* dalam *Fluokortolon Heksanoat* menggunakan *Fluokortolon Pivalat BPFI* sebagai baku pembandingan.

C. Pada 1 mg zat, tambahkan 2 ml campuran *asam sulfat P-asam asetat glasial P* (3:2) dan panaskan di atas tangas air selama 1 menit: terjadi warna merah. Tambahkan 5 ml air: warna berubah menjadi merah lembayung.

D. Panaskan 0,5 ml larutan jenuh *kromium trioksida P* dalam *asam sulfat P* dalam tabung reaksi kecil pada api langsung hingga timbul asap putih, larutan akan membasahi dinding tabung reaksi dan tidak berminyak. Tambahkan 2 sampai 3 mg zat uji dan panaskan lagi pada api langsung hingga timbul asap putih: larutan tidak membasahi dinding tabung reaksi dan tidak mudah tertuang dari tabung reaksi.

E. Panaskan 50 mg zat dengan 2 ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N* dalam tangas air selama 5 menit. Tambahkan 2 ml air dan uapkan etanolnya. Tambahkan 2 ml *asam sulfat P 50%*, ekstraksi dengan 5 ml *eter P* dan uapkan eternya: terjadi bau asam pivalat.

Titik lebur <1021> *Metode I* Lebih kurang 187°.

Serapan cahaya Perbandingan serapan larutan yang dibuat dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar* pada panjang gelombang serapan maksimum 242 nm terhadap 263 nm adalah antara 2,15 sampai 2,35.

Rotasi optik <1081> Antara +100° dan +105°, lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *1,4-dioksan P*.

Steroid asing sejenis Lakukan seperti tertera pada *Fluokortolon Heksanoat*, menggunakan 1 µl larutan 1,5% dalam pelarut campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

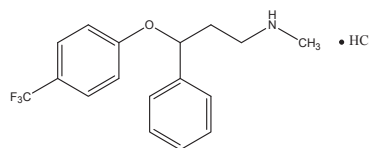
Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung jumlah dalam mg fluokortolon pivalat, C₂₇H₃₇FO₅; serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm adalah 350.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

FLUOKSETIN HIDROKLORIDA Fluoxetine Hydrochloride



(±)-*N*-metil-3-fenil-3-[(α, α, α-trifluoro-*p*-tolil)oksi]
propilamin, hidroklorida [59333-67-4]

C₁₇H₁₈F₃NO.HCl

BM 345,79

Fluoksetin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₇H₁₈F₃NO.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan diklorometan; mudah larut dalam etanol dan metanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembandingan *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Fluoksetin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI*; berupa larutan yang mengandung lebih kurang 2 mg senyawa sejenis B fluoksetin dalam larutan *asam klorida P* (lebih kurang 0,01 N). Simpan dalam lemari pendingin. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A fluoksetin tidak lebih dari 0,15%, α-[2-(metilamino)etil] benzenmetanol tidak lebih dari 0,25%; senyawa sejenis B fluoksetin tidak lebih dari 0,25% dan cemaran lain tidak lebih dari 0,1%. Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 56 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 2 ml *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 22 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam 10 ml *asam sulfat 1 N* dan panaskan hingga suhu 85° selama 3 jam. Dinginkan, masukkan 0,4 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml yang berisi lebih kurang 28 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, 1 mg *Senyawa Sejenis A Fluoksetin BPFI* dan 1 mg *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir kurang lebih 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif α-[2-(metilamino)etil] benzenmetanol (jika ada), senyawa sejenis B fluoksetin (jika ada), senyawa sejenis A fluoksetin, fluoksetin dan 4-trifluorometilfenol berturut-turut lebih kurang 0,24; 0,27; 0,94; 1,0 dan 2,17. Perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis A fluoksetin terhadap kedalaman lembah antara puncak fluoksetin dan puncak senyawa sejenis A fluoksetin (diukur dari tinggi puncak senyawa sejenis A fluoksetin) tidak lebih dari 1,1.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu eluasi fluoksetin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A fluoksetin dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_A}{r_A + r_U} \right)$$

r_A adalah respons puncak senyawa sejenis A fluoksetin dari *Larutan uji 2* dan r_U adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan uji 2*. Hitung persentase cemaran lain dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s + 5r_U} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji 1*; r_s adalah jumlah semua respons puncak, tidak termasuk fluoksetin dari *Larutan uji 1* dan r_U adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan uji 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar trietilamin Pipet 10 ml *trietilamin P*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan lebih kurang

980 ml air dan atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar trietilamin-tetrahidrofuran P* bebas stabilisator-metanol *P* (6:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,11 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 11 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L7* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir kurang lebih 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksetin hidroklorida, $C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL FLUOKSETIN

Fluoxetine Capsule

Kapsul Fluoksetin mengandung Fluoksetin Hidroklorida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg fluoksetin, masukkan dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 10 ml *metanol P* dan saring. Bilas wadah dengan 5 ml *metanol P* dan saring bilasan, uapkan kumpulan filtrat dengan bantuan aliran udara dan

pemanasan ringan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fluoksetin Hidroklorida BPFI.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Suspensi dietilamin fosfat Masukkan 250 ml asetonitril P ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1,0 ml dietilamin P, campur dan atur pH hingga 3,5 dengan penambahan asam fosfat P [Catatan Dietilamin fosfat akan mengendap, karena itu simpan dalam keadaan tercampur baik.]

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-dietilamin P (600:400:4). Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan asam fosfat P. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Buat larutan Fluoksetin Hidroklorida BPFI dengan kadar lebih kurang sama dengan Larutan uji. Pipet 5 ml larutan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 ml Suspensi dietilamin fosfat dan campur.

Larutan uji Saring lebih kurang 20 ml alikuot. Pipet 5 ml filtrat ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 ml Suspensi dietilamin fosfat dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L10. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 C \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Fluoksetin Hidroklorida BPFI dalam μ g per ml Larutan baku; 309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{17}H_{18}F_3NO$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25%; total cemaran tidak lebih dari 0,80%. Lakukan penetapan dengan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar trietilamin Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Fluoksetin Hidroklorida.

Fase gerak Buat campuran Dapar trietilamin-asetonitril P (65:35), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Fluoksetin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak, hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul secara sempurna dan campur. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, setara dengan lebih kurang 20 mg fluoksetin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem selama tidak kurang dari 22 menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 1100 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 μ l) Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar trietilamin, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Fluoksetin Hidroklorida.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg fluoksetin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET FLUOKSETIN Fluoxetine Tablet

Tablet Fluoksetin mengandung Fluoksetin Hidroklorida, $C_{17}H_{18}F_3NO$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI*; berupa larutan yang mengandung lebih kurang 2 mg senyawa sejenis fluoksetin B dalam larutan *asam klorida P* (lebih kurang 0,01 N). Simpan dalam lemari pendingin. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 10 ml *kloroform P* dan saring. Bilas wadah dengan 5 ml *kloroform P* dan saring, uapkan kumpulan filtrat dalam lemari asam dengan bantuan aliran udara dan pemanasan pada suhu rendah sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml *asam klorida 0,1 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{18}F_3NO$ yang terlarut dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan pasangan ion, *Fase gerak* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Buat larutan *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan 20 ml alikuot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 7,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak fluoksetin dan puncak α, α, α -trifluoro-p-kresol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak fluoksetin tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, yang terlarut dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{17}H_{18}F_3NO$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25% dan total cemaran tidak lebih dari 0,80%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan pasangan ion Larutkan 6,5 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 1000 ml air, tambahkan 2,9 ml *asam fosfat P* dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5).

Fase gerak Buat campuran *Larutan pasangan ion-asetonitril P* (57:43), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan resolusi Timbang lebih kurang 1 mg *Senyawa sejenis B Fluoksetin BPFI* dan lebih kurang 13,5 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu bertukur 100-ml. Tambahkan 2 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan lebih kurang 22 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam 10 ml *asam sulfat 1 N*, panaskan pada suhu lebih kurang 85° selama 3 jam dan dinginkan sampai suhu ruang. Encerkan dengan *Fase*

gerak sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan sensitivitas detektor Encerkan *Larutan resolusi* dengan *Fase gerak* (1 dalam 100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,0135 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur dengan ukuran yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar fluoksetin lebih kurang 2 mg per ml. Saring sebagian larutan melalui penyaring yang sesuai dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi secara berturut-turut terhadap *Fase gerak*, *Larutan sensitivitas detektor* dan *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif α-[2-(metilamino)etil] benzenmetanol, senyawa sejenis B fluoksetin dan fluoksetin berturut-turut lebih kurang 0,19; 0,26 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak α-[2-(metilamino)etil] benzenmetanol dan puncak senyawa sejenis B fluoksetin tidak kurang dari 4,5 dan perbandingan “signal to noise” untuk *Larutan sensitivitas detektor* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tiga kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; *C_s* adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar fluoksetin dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion Larutkan 7,1 g *natrium 1-pentansulfonat P* dalam 1000 ml air, tambahkan 2,9 ml *asam asetat glasial P* dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5).

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan pasangan ion* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg α,α,α-trifluoro-p-kresol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 11 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan lebih kurang 500 ml *Fase gerak* dan kocok untuk menghancurkan tablet. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan sonikasi selama 10 menit. Pipet sejumlah volume larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar fluoksetin lebih kurang 0,1 mg per ml. Saring dengan penyaring yang sesuai dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 7,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fluoksetin dan puncak α,α,α-trifluoro-p-kresol tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan untuk puncak fluoksetin tidak lebih dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksetin, C₁₇H₁₈F₃NO, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

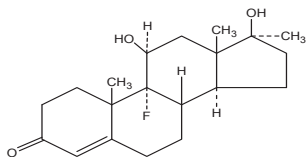
$$1000CD \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji*; 309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; *r_U* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan dalam suhu ruang terkontrol.

FLUOKSIMESTERON

Fluoxymesterone



9-Fluoro-11β,17β-dihidroksi-17-metilandro-4-en-3-on

[76-43-7]

C₂₀H₂₉FO₃

BM 336,45

Fluoksimesteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₀H₂₉FO₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 240° disertai penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Fluoksimesteron BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluoksimesteron BPFI*. Apabila terdapat perbedaan, larutkan masing-masing sejumlah zat uji dan baku pembanding dalam *etanol mutlak P*, uapkan hingga kering dan ulangi pengujian menggunakan sisa penguapan.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) dalam *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Fluoksimesteron BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +104° dan +112°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 100 mg dalam 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Volume penotolan Gunakan 10 µl.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-etil asetat P-etanol P* (6:2:2) dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>

Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan metilprednisolon dalam campuran *kloroform P-metanol P* (95:5) hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 200 µg per ml.

Fase gerak Buat larutan campuran *butil klorida P-butyl P* jenuh air-*tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (475:475:70:35:30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksimesteron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fluoksimesteron*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar 0,25 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 30 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L3*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Faktor resolusi antara puncak *Fluoksimesteron* dan baku internal, tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Hitung jumlah dalam mg fluoksimesteron, C₂₀H₂₉FO₃, dalam contoh yang digunakan dengan rumus:

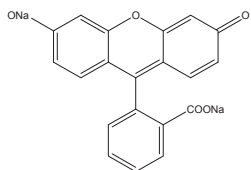
$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluoksimesteron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fluoksimesteron dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

FLUORESEIN NATRIUM

Fluorescein Sodium



Garam dinatrium fluorescein [518-47-8]

$C_{20}H_{10}Na_2O_5$

BM 376,28

Fluorescein Natrium mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{10}Na_2O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; merah jingga; tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Diasetilfluorescein BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan berfluoresensi kuat, meskipun dalam larutan yang sangat encer. Fluoresensi tidak tampak jika larutan diasamkan dan timbul lagi jika larutan dibasakan.

B. Sisa setelah pembakaran, memberikan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Teteskan satu tetes larutan (1 dalam 2000) pada kertas saring: terjadi bercak kuning dan jika selagi basah dipaparkan terhadap uap brom selama 1 menit dan kemudian pada uap amoniak akan terjadi warna merah muda intensif.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 17,0%.

Seng Larutkan 100 mg dalam 10 ml larutan *natrium klorida P* jenuh, Tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*, kocok saksama, saring dan Tambahkan 1 ml *kalium besi(II) sianida LP* ke dalam filtrat: tidak terjadi kekeruhan.

Akriflavin Larutkan 10 mg dalam 5 ml air dan tambahkan beberapa tetes larutan *natrium salisilat P* (1 dalam 10): tidak terbentuk endapan.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diasetilfluorescein BPFI*, larutkan dalam 10 ml *etanol P* dalam labu tentukur 100-ml. [Catatan 110,7 mg *Diasetilfluorescein BPFI* anhidrida setara dengan 100,0 mg *fluorescein natrium*.] Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 2,5 N*, panaskan di atas tangas uap pada suhu

dididh selama 20 menit sambil sering digoyang. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan sejumlah larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar fluorescein natrium 1 µg per ml. Masukkan 3,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang telah berisi 20 ml *dapar borat alkali pH 9,0* dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan baku mengandung *Fluorescein Natrium BPFI* 0,03 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam air dan encerkan secara bertahap dengan air hingga kadar 1 µg per ml. Masukkan 3,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang telah berisi 20 ml *dapar borat alkali pH 9,0*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Tentukan intensitas fluorescein *Larutan baku* dan *Larutan uji*, menggunakan fluorometer pada panjang gelombang eksitasi 485 nm dan panjang gelombang emisi 515 nm. Hitung jumlah dalam mg fluorescein natrium, $C_{20}H_{10}Na_2O_5$, yang digunakan dengan rumus:

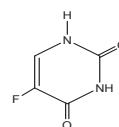
$$3333C \left(\frac{I_U}{I_S} \right)$$

C adalah kadar fluorescein natrium dalam µg per ml *Larutan baku*; *I_U* dan *I_S* berturut-turut adalah harga fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FLUOROURASIL

Fluorouracil



5-Fluorourasil [51-21-8]

$C_4H_3FN_2O_2$

BM 130,08

Fluorourasil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_4H_3FN_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Penanganan harus hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel fluorourasil dan hindari pemaparan terhadap kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; praktis tidak berbau; terurai pada suhu lebih kurang 282°.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter.

Baku pembanding *Fluorourasil BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum

digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluorourasil BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *Dapar asetat pH 4,7* (dibuat dari 8,4 g *natrium asetat P* dan 3,35 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml); menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 5 ml larutan (1 dalam 100) Tambahkan 1 ml *air brom LP*: warna brom hilang.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kandungan fluor Tidak kurang dari 13,9% dan tidak lebih dari 15,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Catatan Semua alat-alat laboratorium yang digunakan harus benar-benar bersih dan bebas residu fluorida. Dianjurkan menggunakan alat yang terbuat dari plastik untuk membuat, menyimpan larutan dan mengukur potensial.]

Larutan isopropanol Encerkan 295 ml *isopropanol P* dengan air hingga 500 ml.

Dapar Masukkan 55 g *natrium klorida P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 500 mg *natrium sitrat P*, 255 g *natrium asetat P* dan 300 ml air. Kocok hingga larut, Tambahkan 115 ml *asam asetat glasial P*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 300 ml *isopropanol P* dan encerkan dengan air sampai tanda. pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan blangko Pipet 15 ml *1,2-dimetoksietana P* ke dalam labu refluks alas datar 500-ml dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Tambahkan *natrium bifenil P* dari vial 15 ml".

Elektrode kalomel yang dimodifikasi Campur 70 ml larutan segar *kalium klorida P* jenuh dengan 30 ml *isopropanol P*, isi elektrode dengan beningan dan biarkan terendam dalam sisa larutan selama tidak kurang dari 2 jam sebelum digunakan. Jika elektrode tidak digunakan, simpan dengan cara merendam dalam campuran *kalium klorida P-isopropanol P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama 2,211 g *natrium fluorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 150° selama 4 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan larutkan dalam 200 ml air. Tambahkan 1 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25),

encerkan dengan air sampai tanda. Simpan dalam wadah plastik. Satu ml setara dengan 1 mg fluorida.

Kurva baku Encerkan 10,0 ml *Larutan baku persediaan* dengan air hingga 100 ml. Pipet ke dalam 4 buah labu tentukur 100-ml, masing-masing 0,8; 1,0 ; 1,2 dan 1,6 ml larutan di atas. Tambahkan ke dalam tiap labu 15 ml *Larutan blangko*, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Gunakan berturut-turut larutan tersebut yang mengandung 0,8; 1,0; 1,2 dan 1,6 µg per ml untuk membuat kurva baku: Tentukan potensial tiap larutan seperti tertera pada *Prosedur*. Pada kertas grafik semilogaritmik, buat kurva dengan kadar fluor dalam mg per 100 ml sebagai absis dan potensial sebagai ordinat. Tarik garis lurus melalui titik yang diperoleh.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 150 ml *1,2-dimetoksietana P*, kocok hingga larut, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu refluks alas datar 500 ml, tambahkan *natrium bifenil P* dari vial 15 ml melalui corong bertangkai panjang untuk mencegah percikan, goyangkan labu dengan hati-hati dan tutup dengan kaca arloji, biarkan pada suhu kamar selama 20 menit. Dengan hati-hati, tambahkan 50,0 ml *isopropanol P*, sambil digoyang, tambahkan 10,0 ml *hidrogen peroksida P* 30%, 4,0 ml *natrium hidroksida I N*, hubungkan labu dengan pendingin balik yang sebelumnya telah dibilas dengan air dan *isopropanol P* kemudian dikeringkan. Letakkan labu pada lempeng pemanas dengan suhu lebih kurang 245° dan refluks selama 1 jam. Dinginkan hingga suhu ruang, bilas pendingin balik dengan 15 ml *Larutan isopropanol*, pindahkan isi labu ke dalam labu tentukur 250-ml dengan *Larutan isopropanol* sebagai pembilas, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Prosedur Ukur potensi *Larutan uji* dalam mV menggunakan pH meter dengan reproduibilitas minimum ±0,2 mV yang dilengkapi dengan elektrode ion fluorida spesifik dan *Elektrode pembanding kalomel yang termodifikasi* terbungkus kaca. Pada pengukuran, rendam elektrode dalam larutan yang telah dimasukkan ke dalam gelas piala plastik 100 ml berisi batang pengaduk berlapis plastik yang sesuai, letakkan gelas piala di atas pengaduk magnetik, hati-hati jangan sampai timbul panas, aduk selama 2 menit sebelum membaca hasil. Keringkan elektrode sebelum pengukuran berikutnya, hati-hati jangan menggores permukaan elektrode ion spesifik. Hitung jumlah fluor dalam mg per 100 ml *Larutan uji* menggunakan *Kurva baku*. Hasil dalam persen diperoleh dengan mengalikan jumlah fluor di atas dengan faktor 138,9.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan air yang telah diawaudarakan dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluorourasil BPFI*, larutkan dalam air. Jika perlu encerkan hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluorourasil, $C_4H_3FN_2O_2$, dengan rumus:

$$2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluorourasil BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fluorourasil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FLUOROURASIL

Fluorouracil Injection

Injeksi Fluorourasil adalah larutan steril Fluorourasil dalam *Air untuk Injeksi*, dibuat dengan penambahan natrium hidroksida. Tiap ml mengandung tidak kurang dari 45 mg dan tidak lebih dari 55 mg $C_4H_3FN_2O_2$. [Catatan Jika terbentuk endapan pada suhu rendah, larutkan kembali dengan pemanasan hingga suhu 60° sambil dikocok kuat dan biarkan dingin hingga suhu tubuh sebelum digunakan.]

Baku pembeding *Fluorourasil BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari.

Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Asamkan secara hati-hati sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg fluorourasil dengan *asam asetat glasial P*. Aduk dan dinginkan sebentar hingga diperoleh endapan fluorourasil, kumpulkan endapan, cuci dengan 1 ml air dan keringkan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam: sisa menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *fluorourasil*.

C. Menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi C* dalam *Fluorourasil*.

pH <1071> Antara 8,6 dan 9,4.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg fluorourasil.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fluorourasil*.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg fluorourasil ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluorourasil, $C_4H_3FN_2O_2$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

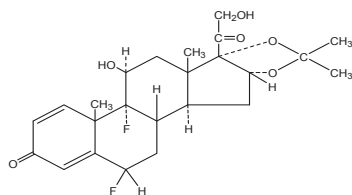
$$5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluorourasil BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fluorourasil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang, terhindar dari pembekuan dan cahaya.

FLUOSINOLON ASETONIDA

Fluocinolone Acetonide



6 α ,9-Difluoro-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidrospregna-1,4-di-ena-3,20-dion, siklik 16,17-asetat dengan aseton [67-73-2]

C₂₄H₃₀F₂O₆

BM 452,50

Dihidrat

BM 488,53

Fluosinolon Asetonida berbentuk anhidrat atau mengandung 2 molekul air; mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₄H₃₀F₂O₆, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur dalam air; putih atau praktis putih; tidak berbau; stabil. Meleleh pada suhu 270° dengan perubahan komposisi.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam eter dan kloroform.

Baku pembanding *Fluosinolon Asetonida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluosinolon Asetonida BPFI*. Jika timbul perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembanding dalam etil asetat *P*, uapkan larutan sampai kering dan ulangi pengujian dengan menggunakan residu.

B. Memenuhi Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Larutan uji kadar 5 mg per ml dalam aseton *P*

Larutan baku kadar 5 mg per ml dalam aseton *P*

Penjerap Lempeng silika gel *P*.

Fase gerak Campuran nitrometana *P*-diklorometana *P*-metanol *P* (50:50:1)

Penampak bercak Cahaya ultraviolet.

Rotasi jenis <1081> Antara +98° dan +108°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam metanol *P* yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 8,5% untuk

bentuk hidrat; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P*-tetrahidrofuran *P* (77:13:10) dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Fluosinolon Asetonida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 23 ml campuran asetonitril *P*-tetrahidrofuran *P* (13:10) dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 23 ml campuran asetonitril *P*-tetrahidrofuran *P* (13:10) dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,5 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir diatur hingga waktu retensi fluosinolon asetonida antara 9 dan 13 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluosinolon asetonida, C₂₄H₃₀F₂O₆, dengan rumus:

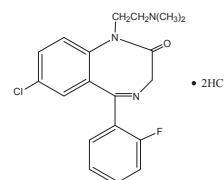
$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluosinolon Asetonida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FLURASEPAM HIDROKLORIDA

Flurazepam Hydrochloride



7-Kloro-1-[2-(diethylamino)etil]-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on dihidroklorida [1172-18-5]

C₂₁H₂₃ClFN₃O.2HCl

BM 460,81

Flurasepam Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{21}H_{23}ClFN_3O$. 2HCl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; agak putih sampai kuning; tidak berbau. Larutan dalam air bereaksi asam terhadap lakmus. Melebur pada lebih kurang 212° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan etanol; sukar larut dalam isopropanol dan kloroform.

Baku pembanding *Flurasepam Hidroklorida BPFI*; terlindung cahaya. Lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. *Senyawa sejenis C Flurasepam BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Senyawa sejenis F Flurasepam BPFI*. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *Silika gel P* pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flurasepam Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Flurasepam Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan masing-masing 10 μ l larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 3 mg per ml dan (2) *Flurasepam BPFI* 3 mg per ml. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *etil asetat P-amonium hidroksida P* (200:1) dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat panjang lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati dan tandai bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

D. Pada 2 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*: larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, menggunakan 5 tetes *perak nitrat LP*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° di atas *Silika gel P* selama 4 jam. Lindungi terhadap cahaya.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Batas ion fluorida Tidak lebih dari 0,05%. [*Catatan Lakukan penetapan menggunakan peralatan dari plastik.*]

Dapar pH 5,25 Timbang lebih kurang 110 g *natrium klorida P* dan 1 g *natrium sitrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dalam 700 ml air. Tambahkan dengan hati-hati 150 g *natrium hidroksida P*, kocok hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan dengan hati-hati 450 ml *asam asetat glasial P* sambil diaduk dan dinginkan. Tambahkan 600 ml *isopropil alkohol P* dan encerkan dengan air sampai tanda: pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 221 mg *natrium fluorida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 20 ml air. Tambahkan 1,0 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 1 mg ion fluorida per ml. Simpan dalam wadah plastik tertutup rapat.

Enceran larutan baku Encerkan bertahap sejumlah *Larutan baku* dengan *Dapar pH 5,25* hingga diperoleh masing-masing 100 ml larutan dengan kadar 1, 3, 5 dan 10 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 5,25* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrimetri* <711> ukur secara bersamaan potensial dalam mV *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan pH meter dengan reproduktibilitas minimum $\pm 0,2$ mV, dilengkapi dengan sistem elektroda ion spesifik kalomel fluorida berlapis kaca [*Catatan Pada saat pengukuran, celupkan elektroda dalam larutan dengan pengaduk magnetik yang dilapisi politetrafluoroetilen dalam gelas piala 150 ml, aduk dengan pengaduk yang diisolasi bagian atas sampai tercapai keseimbangan (1 - 2 menit) dan catat voltase. Bilas dan keringkan elektroda diantara pengukuran dengan hati-hati untuk mencegah kerusakan kristal elektroda ion spesifik.*] Gambarkan hubungan logaritma kadar ion fluorida *Larutan baku* dalam μ g per ml terhadap voltase dalam mv. Dari hasil pengukuran voltase *Larutan uji* dan kurva baku, tentukan kadar ion fluorida larutan uji dalam μ g per ml.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Larutan pembanding I Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis C Flurasepam BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 100 μ g per ml.

Larutan pembanding II Timbang sejumlah *Senyawa sejenis F Flurasepam BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 100 µg per ml.

Fase gerak Campuran eter *P-dietilamin P* (150:4).

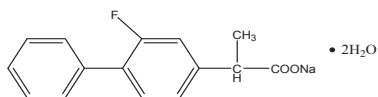
Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan pembanding I* dan *Larutan pembanding II* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan telah dijenuhkan dengan *Fase gerak eter P-dietilamin P* (150:4), (buang *Fase gerak*, ganti dengan *Fase gerak* segar, kemudian lempeng dimasukkan) hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang 16 cm. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap tidak lebih dari 5 menit. Ganti *Fase gerak* dengan *Fase gerak* segar dengan komposisi yang sama, lakukan pengembangan ulang. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Ukuran dan intensitas tiap bercak *Larutan uji* tidak lebih besar dari ukuran bercak *Larutan pembanding* dengan harga R_f yang sesuai [tidak lebih besar dari 0,1 % 5-kloro-2-(2-dietilamino-etilamino)-2'-fluorobenzofenonhidroklorida (*Senyawa sejenis C Flurasepam*) dan tidak lebih besar dari 0,1% 7-kloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepin-2-on (*Senyawa sejenis F Flurasepam*).]

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, larutkan dengan 80 ml *asam asetat glasial P* dan tambahkan 20 ml *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan sistem elektroda kalomel kaca. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 23,04 mg $C_{21}H_{23}ClFN_3O_2 \cdot 2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

FLURBIPROFEN NATRIUM Flurbiprofen Sodium



Natrium (±)-2-[2-Fluoro-4-bifenilil] propionat dihidrat
 $C_{15}H_{12}FNaO_2 \cdot 2H_2O$ BM 302,28
Anhidrat BM 266,25

Flurbiprofen Natrium mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{15}H_{12}FNaO_2 \cdot 2H_2O$.

Baku pembanding *Flurbiprofen BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, di atas *fosfor pentoksida P* dalam tabung pengering pada suhu 55° selama 2 jam sebelum digunakan. *Flurbiprofen Natrium BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 1 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* dalam tabung pengering pada suhu 60° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. *Asam 2-(4-Bifenilil)Propionat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flurbiprofen Natrium BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam dapar pH 6,0 yang mengandung 2,42 g *natrium fosfat monobasa P* dan 660 mg *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Flurbiprofen Natrium BPFI*. Daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Residu hasil pembakaran menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Rotasi jenis <1081> Antara -0,45° dan +0,45°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 500 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak kurang dari 11,3% dan tidak lebih dari 12,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 1 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* dalam tabung pengering pada suhu 60° selama 18 jam, menggunakan lebih kurang 300 mg zat.

Logam berat <371> *Metode I* 10 bpj.

Penetapan kadar dan batas asam 2-(4-bifenilil) propionat

Pelarut Buat campuran *metanol P*-air (2:1).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*asam asetat glasial P* (500:490:10), saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan I Timbang saksama sejumlah *Flurbiprofen BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet 5,0 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Larutan mengandung flurbiprofen 0,05 mg per ml.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Asam 2-(4-Bifenilil)Propionat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan baku 2 Masukkan 5,0 ml *Larutan baku persediaan 2* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Larutan mengandung asam 2-(4-bifenilil)propionat 0,75 µg per ml.

Larutan resolusi Masukkan 5,0 ml *Larutan baku persediaan 1* dan 2,0 ml *Larutan baku persediaan 2* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam 2-(4-bifenilil)propionat dan flurbiprofen tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{15}H_{12}FNaO_2 \cdot 2H_2O$ dalam natrium flurbiprofen yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{302,28}{244,26} \right) \left(\frac{200.000 C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

302,28 dan 244,26 berturut-turut adalah bobot molekul flurbiprofen natrium dihidrat dan flurbiprofen anhidrat; *C* adalah kadar flurbiprofen BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg flurbiprofen natrium yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak flurbiprofen *Larutan uji* dan *Larutan baku 1*. Hitung persentase asam 2-(4-bifenilil)propionat dalam flurbiprofen natrium yang digunakan dengan rumus:

$$200.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam 2(4-bifenilil)propionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; *W* adalah bobot dalam mg natrium flurbiprofen yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak asam 2-(4-bifenilil)propionat *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*: tidak lebih dari 1,5%.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FRAKSI FAKTOR VIII KERING

Antihemophily Fraction Factor VIII

Dried Human Antihemophily Fraction

Fraksi Faktor VIII Kering dibuat dari plasma darah manusia yang berasal dari donor sehat, sedapat mungkin disertai uji klinik, uji laboratorium dan telah diketahui riwayat mediknya, bebas dari infeksi yang dapat ditularkan melalui tranfusi darah atau derivat darah. Pemeriksaan dan pengujian ditetapkan oleh instansi yang berwenang; terutama untuk uji terhadap antigen permukaan hepatitis B dan antibodi HIV dengan metode peka dan memberikan hasil negatif.

Metode pembuatan dirancang untuk dapat mencegah penularan atau inaktivasi organisme penyebab infeksi. Fraksi antihemofili dibuat dengan teknik fraksionasi yang sesuai, fraksi yang diperoleh dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, dibagikan ke dalam wadah steril dan segera dibekukan. Sediaan dibuat beku kering, wadah ditutup kedap dengan hampa udara atau diisi gas nitrogen bebas oksigen atau gas inert lain, sebelum ditutup kedap untuk mencegah kontaminasi mikroba. Tidak boleh ditambahkan pengawet antimikroba. Zat antivirus dapat ditambahkan tetapi tidak merusak produk dan tidak menyebabkan efek merugikan pada manusia. Dapat ditambahkan heparin. Pembuatan dapat dilakukan dengan berbagai cara tergantung aktivitas yang diharapkan dan tingkat kemurniannya.

Bila dilarutkan dalam air sejumlah volume sama dengan *Air untuk injeksi* yang tertera pada etiket, mengandung tidak kurang dari 3,0 unit per ml dan tidak kurang dari 0,1 unit per mg protein.

Pemerian Serbuk atau padatan rapuh; putih atau kuning pucat.

Identifikasi

A. Menyebabkan pengurangan waktu jendal bila dilakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan reaksi pengendapan menggunakan antiserum khas terhadap protein plasma manusia dan antiserum khas terhadap protein plasma dari setiap galur hewan domestik yang umum digunakan untuk pembuatan sediaan biologik. Sediaan yang mengandung protein asal manusia memberikan reaksi negatif dengan antiserum khas terhadap protein plasma galur lain.

Keasaman atau kebasaan <1071> pH 6,8 sampai 7,4; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Kelarutan dalam air Lakukan penetapan dengan cara menambahkan air suhu 20° - 25° perlahan-lahan ke dalam sediaan uji suhu sama. Campur sambil diputar, hindari terbentuk busa; sediaan uji larut sempurna dalam waktu 30 menit, terbentuk larutan tidak berwarna atau agak kuning, jernih atau sedikit opalesen. Tidak terbentuk koagulasi bila disimpan pada suhu 20° - 25° selama 3 jam setelah konstitusi.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih 0,02 mmHg selama 24 jam, menggunakan 0,5 mg zat.

Hemaglutinin, anti-A dan anti-B Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air dengan metode tidak langsung yang sesuai seperti tertera di bawah ini. Larutan 1 dalam 64 tidak menunjukkan aglutinasi. Encerkan sejumlah larutan dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga mengandung 3 unit per ml. Buat dua seri pengenceran yang sama dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*. Pada tiap larutan dari satu seri pengenceran tambahkan volume sama suspensi sel darah merah golongan A₁ 5% v/v, yang sebelumnya telah dicuci tiga kali dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*. Pada masing-masing enceran seri yang lain tambahkan volume sama suspensi sel darah merah golongan B 5% v/v yang sebelumnya telah dicuci tiga kali dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*. Inkubasi pada suhu 37° selama 30 menit dan cuci sel tiga kali dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*. Tambahkan anti globulin manusia polivalen, biarkan kontak dengan sel selama 30 menit. Tanpa disentrifus amati aglutinasi dari setiap suspensi di bawah mikroskop.

Antigen permukaan Hepatitis B Tidak mengandung antigen permukaan Hepatitis B. Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air dengan metode yang peka seperti penetapan secara radio-imuno.

Toksisitas abnormal Memenuhi syarat Uji toksisitas abnormal seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>. Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *Air untuk Injeksi P* dengan sejumlah volume mengandung 1,5 unit pada tiap mencit dan sejumlah volume mengandung 15 unit pada tiap marmut.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air untuk injeksi P* dengan sejumlah volume yang mengandung 10 unit per kg bobot kelinci.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air.

Protein total Lakukan penetapan dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>. Bila perlu encerkan dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga diperoleh larutan yang mengandung 15 mg protein per 2 ml. Masukkan 2 ml larutan ke dalam tabung sentrifuga alas bulat, tambahkan 2 ml larutan *natrium molibdat P 7,5%* dan 2 ml campuran *asam sulfat bebas nitrogen P* dan air (1:30). Kocok, sentrifus selama 5 menit, tuang beningan dan letakkan tabung sentrifus di atas kertas saring dalam posisi terbalik, biarkan dalam posisi terbalik hingga kering. Tetapkan kadar nitrogen dalam residu. Hasil yang diperoleh kalikan 6,25 untuk memperoleh kadar protein.

Fibrinogen Tidak lebih dari 80% protein total terdiri dari fibrinogen. Encerkan 1 ml larutan dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga 10 ml. Pada sejumlah volume larutan yang mengandung 15 mg fibrinogen tambahkan trombin secukupnya untuk mengkoagulasi protein dan biarkan selama 2 jam. Kumpulkan jendalan, cuci dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*, tetapkan kadar nitrogen dalam residu dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>. Hasil yang diperoleh kalikan 6,25 untuk memperoleh kadar fibrinogen.

Potensi Potensi perkiraan tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari yang tertera pada etiket. Batas keyakinan tidak kurang dari 64% dan tidak lebih dari 156% dari potensi yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Fraksi Faktor VIII* <141>.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu di bawah 8° terlindung cahaya. Dengan kondisi penyimpanan seperti di atas, potensi diharapkan memenuhi syarat selama 2 tahun sejak tanggal penetapan potensi. Fraksi faktor VIII kering setelah dikonstitusi harus diberikan hanya dengan alat yang dilengkapi dengan penyaring.

FRAKSI FAKTOR IX KERING

Fraction Factor IX Desiccate

Fraksi Faktor IX Kering banyak mengandung faktor penjendalan II, IX dan X juga dapat mengandung faktor penjendalan VII. Dibuat dari plasma darah manusia dari donor sehat. Sedapat mungkin disertai uji klinik, uji laboratorium dan dengan riwayat medik telah diketahui, bebas dari infeksi yang dapat ditularkan melalui transfusi darah atau derivat darah. Pemeriksaan dan pengujian ditetapkan oleh instansi yang berwenang, terutama uji antigen permukaan hepatitis B dan antibodi HIV dengan metode peka, dan memberikan hasil negatif.

Metode pembuatan terutama bertujuan untuk memperkecil trombogenesis dan mencegah penularan atau menginaktifkan organisme penyebab infeksi.

Fraksi faktor IX dibuat dengan teknik fraksionasi dari plasma yang telah dipisahkan dari komponen selular dengan cara yang sesuai. Fraksi yang diperoleh dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan disterilkan dengan cara penyaringan, dibagikan ke dalam wadah steril dan dibekukeringkan. Kemudian wadah ditutup kedap dengan hampa udara atau dapat diisi gas *nitrogen bebas oksigen P* atau gas inert lain yang sesuai sebelum di tutup kedap untuk mencegah kontaminasi mikroba.

Bila isi wadah dilarutkan dalam air volume sama dengan *Air untuk Injeksi* yang tertera pada etiket, larutan mengandung faktor jendal IX tidak kurang dari 20 unit per ml, tidak kurang dari 0,2 unit faktor jendal IX per mg protein, tidak lebih dari 300 mmol ion natrium per liter, tidak lebih dari 60 mmol sitrat per liter dan tidak lebih dari 50 mmol ion fosfat per liter. Dapat mengandung heparin tidak lebih dari 0,15 unit Heparin per unit faktor jendal IX.

Pemerian Serbuk atau padatan rapuh; putih atau agak berwarna.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan metode khas untuk faktor jendal IX, menggunakan larutan segar dalam air; dapat memperbaiki abnormalitas penjendalan pada plasma yang kekurangan faktor jendal IX.

pH <1071> Antara 6,7 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Kelarutan dalam air Lakukan penetapan dengan menambahkan air secara perlahan-lahan pada suhu 18° - 22° ke dalam sediaan uji pada suhu sama. Campur sambil diputar, hindari terbentuknya busa: sediaan uji larut sempurna dalam waktu 10 menit dan jernih.

Faktor jendal teraktivasi Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air. Bila sediaan mengandung heparin, netralkan heparin terlebih dahulu dengan penambahan sejumlah *Injeksi Protamin Sulfat* seperti tertera pada uji *Heparin*. Masukkan ke dalam tabung plastik 0,1 ml *plasma sedikit platelet P* dan 0,1 ml larutan *sefalin P* dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* dengan jumlah yang sesuai. Masukkan dalam tangas air pada suhu 37° (*Larutan sefalin P* yang sesuai adalah yang dapat memberikan waktu jendal kontrol antara 200 dan 300 detik; sebagai perkiraan pengenceran awal dapat dicoba 50 hingga 200 kali). Setelah tepat 1 menit tambahkan 0,1 ml *dapar tris-klorida pH 7,5*; kemudian segera tambahkan 0,1 ml *kalsium klorida 0,025 M* dan catat waktu jendal (kontrol). Ulangi percobaan menggunakan masing-masing larutan berikut sebagai pengganti *dapar tris-klorida pH 7,5*. Larutan 1) *Larutan uji*; Larutan 2) encerkan 1 bagian volume Larutan 1 hingga 10 bagian volume dengan *dapar tris-klorida pH 7,5*; Larutan 3) encerkan 1 bagian Larutan 1 hingga 100 bagian volume dengan *dapar tris-klorida pH 7,5*. Catat waktu jendal. Waktu jendal kontrol tidak

kurang dari 200 detik dan waktu jendal masing-masing dari 3 larutan uji tidak kurang dari 150 detik.

Heparin Untuk sediaan yang mengandung heparin lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air. Buat beberapa campuran masing-masing mengandung 0,5 ml larutan uji dan 10 µl dari satu seri pengenceran *Injeksi Protamin Sulfat* mengandung antara 0 dan 5 mg protamin sulfat per ml. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Faktor jendal teraktivasi* mulai dari kata "Masukkan ke dalam tabung plastik" dan berakhir pada kata "catat waktu jendal (kontrol)". Ulangi percobaan, sebagai pengganti *dapar tris-klorida pH 7,5* gunakan masing-masing campuran larutan uji dan larutan protamin sulfat, catat waktu jendal. Jumlah protamin sulfat yang memberikan waktu jendal tersingkat sebanding dengan jumlah protamin sulfat yang diperlukan untuk menetralkan heparin yang terdapat dalam 0,5 ml larutan uji. Hitung kadar heparin dalam unit per ml berdasarkan anggapan bahwa 10 µg protamin sulfat menetralkan 1 unit heparin. Uji tidak abash kecuali bila waktu jendal kontrol tidak kurang dari 200 detik. Dari hasil penetapan kadar untuk potensi hitung unit heparin per unit faktor jendal IX.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 0,02 mmHg selama 24 jam, menggunakan tidak kurang dari 100 mg zat.

Toksitas abnormal Memenuhi syarat uji toksisitas abnormal seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>; lakukan penetapan menggunakan dosis uji sejumlah volume larutan yang mengandung 150 unit per kg bobot tubuh, dengan melarutkan dalam *air untuk injeksi P*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji sejumlah volume larutan yang mengandung 50 Unit per kg bobot kelinci, dengan melarutkan dalam *Air untuk injeksi P*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air.

Protein total Lakukan penetapan dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>.

Ion natrium Lakukan penetapan dengan *Spektrofotometri atom: emisi dan serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Pada 10 ml larutan uji tambahkan sejumlah air hingga 100 ml, encerkan 10 ml dengan air hingga 500 ml. Ukur serapan pada 589 nm dan gunakan larutan natrium sebagai larutan baku yang dibuat dengan melarutkan 508,4 mg *natrium klorida P* yang sebelumnya telah

dikeringkan hingga bobot tetap pada suhu 130°, encerkan dalam air hingga 1000 ml. Larutkan dengan sejumlah air hingga mengandung 200 µg per ml.

Ion sitrat Encerkan 1 ml sediaan uji dengan sejumlah air hingga mengandung lebih kurang setara dengan 2 mM ion sitrat, tambahkan volume sama larutan *asam trikloroasetat P 10%*, panaskan dalam tangas air pada suhu 60° selama 5 menit. Sentrifus, pipet 1 ml beningan ke dalam tabung bersumbat kaca, tambahkan 1,3 ml *piridin P* dan 5,7 ml *anhidrida asetat P*. Campur dan masukkan segera ke dalam tangas air pada suhu 31°, biarkan selama 35 menit hingga terjadi warna. Ukur serapan pada 425 nm. Lakukan penetapan blangko menggunakan 1 ml larutan *asam trikloroasetat P 5%*, dengan cara yang sama mulai dari “tambahkan 1,3 ml *piridin P*”. Hitung kadar ion sitrat dari kurva kalibrasi yang dibuat menggunakan satu seri larutan mengandung berbagai kadar *trinatrium sitrat P* dalam larutan *asam trikloroasetat P 5%* dengan cara yang sama, dapat digunakan kadar ion sitrat yang sesuai dari kadar 0,5 - 1,5 mM.

Ion fosfat Encerkan 1 ml sediaan uji dengan sejumlah larutan *asam trikloroasetat P 5%* hingga mengandung lebih kurang 1 mM ion fosfat. Panaskan campuran dalam tangas air pada suhu 60° selama 5 menit. Sentrifus dan pipet 1 ml beningan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan 0,05 ml *fenoltalein LP*, *natrium hidroksida I N* hingga tepat netral dan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml yang lain, tambahkan 4 ml air, 1 ml *asam sulfat 5 M*, 1 ml larutan *amonium molibdat P 2,5%* dan 1 ml larutan *kalium iodida P 20%*, campur pada tiap penambahan. Tutup labu, panaskan dalam tangas air selama tepat 15 menit, dinginkan. Tambahkan sejumlah larutan *natrium sulfat P 0,5%* hingga terjadi warna biru dan tambahkan 0,2 ml berlebih, kemudian tambahkan air secukupnya sampai tanda. Ukur serapan maksimum larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 830 nm. Lakukan penetapan blangko menggunakan 1 ml larutan *asam trikloroasetat P 5%* dengan cara yang sama. Hitung kadar ion fosfat dari kurva kalibrasi yang dibuat menggunakan satu seri larutan *natrium fosfat dibasa P* dalam larutan *asam trikloroasetat P 5%* dari kadar 0,5 - 1,5 mM.

Potensi Tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari potensi yang tertera pada etiket. Batas keyakinan tidak kurang dari 64% dan tidak lebih dari 156% dari potensi yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Fraksi Faktor IX <151>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril berisi gas *nitrogen P* atau hampa udara, tertutup kedap yang dapat mencegah kontaminasi mikroba dan uap air, terlindung cahaya, pada suhu di bawah 8°.

FRAKSI PROTEIN PLASMA

Larutan Protein Plasma

Plasma Protein Fraction

Larutan Protein Plasma adalah larutan air isotonik protein plasma atau serum mengandung albumin dan globulin yang distabilkan sedemikian sehingga dapat mempertahankan kelarutannya setelah dipanaskan.

Plasma atau serum diperoleh dari donor sehat yang secara klinis, uji laboratorium terhadap darah dan riwayat medik, bebas dari zat yang dapat menularkan infeksi melalui transfusi darah atau derivat darah.

Pemeriksaan dan pengujian yang dilakukan ditetapkan oleh instansi yang berwenang, terutama uji antigen permukaan hepatitis B dan antibodi HIV dengan metode yang peka dan memberikan hasil negatif terhadap kedua hal tersebut.

Pemisahan protein dilakukan dengan kondisi terkendali terutama pH, kekuatan ion dan suhu, sehingga produk akhir tidak kurang dari 85% protein total adalah albumin.

Larutan protein plasma tersedia sebagai larutan isotonik mengandung 4,0% - 5,0% protein total. Untuk mengatasi pengaruh pemanasan dapat ditambahkan stabilisator yang sesuai, seperti natrium kaprilat dengan kadar tertentu, tetapi tidak boleh ditambahkan pengawet antimikroba pada setiap tahap pembuatan. Larutan disterilkan dengan penyaringan, dibagikan secara aseptik ke dalam wadah steril dan ditutup untuk mencegah kontaminasi mikroba. Larutan dalam wadah akhir dipanaskan pada suhu 60° selama 10 jam. Kemudian diinkubasi pada suhu 30° - 32° selama tidak kurang dari 14 hari atau pada suhu 20° - 25° selama tidak kurang dari 4 minggu dan amati secara visual adanya kontaminasi mikroba.

Pemerian Cairan jernih berwarna kuning pucat dapat terbentuk sedikit endapan pada waktu penyimpanan, endapan hilang bila dikocok.

Baku pembeding *Larutan Protein Plasma Manusia untuk Elektroforesis BPF1*.

Identifikasi

A. Lakukan reaksi pengendapan menggunakan antiserum spesifik terhadap protein plasma manusia dan antiserum spesifik terhadap protein plasma dari setiap galur hewan domestik yang umum digunakan untuk pembuatan sediaan biologik. Sediaan mengandung protein asal manusia dan memberikan reaksi negatif terhadap antiserum spesifik terhadap protein plasma galur lain.

B. Lakukan penetapan dengan cara imunoelektroforesis yang sesuai, bandingkan serum manusia normal dan sediaan uji menggunakan antiserum, keduanya diencerkan hingga mengandung 1% protein. Komponen utama sediaan uji sesuai dengan serum manusia normal.

Larutan dapat mengandung sejumlah kecil protein plasma lain.

C. Elektroforetogram yang diperoleh dari uji komposisi protein dapat dibedakan dari larutan albumin.

Keasaman atau kebasaaan pH 6,7 - 7,3; lakukan penetapan dengan mengencerkan zat uji dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga mengandung 1% protein.

Alkalin fosfatase Tidak lebih dari 0,1 unit protein per g. Pada campuran 0,5 ml larutan uji dan 0,5 ml *dapar dietanolamin pH 10,0* dalam kuvet spektrofotometer pada suhu 36,8° - 37,2°; tambahkan 0,1 ml *nitrofenil fosfat LP*. Ukur serapan pada 405 nm terus menerus selama tidak kurang dari 30 detik sejak penambahan *nitrofenil fosfat LP*. Hitung aktivitas alkalin fosfatase pada suhu 37° dalam unit per g protein dengan rumus:

$$\frac{118,3x}{P}$$

P adalah kandungan protein dalam g per liter yang diperoleh dari *Penetapan kadar*; *x* adalah kenaikan serapan per menit.

Haem Encerkan zat dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga mengandung 1% protein. Ukur serapan larutan pada 403 nm: tidak lebih dari 0,15. Gunakan air sebagai blangko.

Polimer dan agregat Fraksi mengandung tidak lebih dari 10% nitrogen total. Lakukan penetapan seperti pada *Polimer dan agregat* yang tertera pada *Larutan albumin*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Eksklusi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> menggunakan 2 ml larutan uji. Kromatograf pada suhu ruang menggunakan (a) kolom (1 m x 25 mm) diisi dekstran saling silang yang sesuai untuk fraksionasi butiran protein dengan rentang bobot molekul antara 5000 dan 350.000 (Sephadex G150) (b) *Fase gerak dapar fosfat campuran pH 7,0 mengandung azida*, laju alir lebih kurang 20 ml (4 ml per cm² luas potongan kolom) per jam dan (c) pengukuran pada 280 nm. Kumpulkan eluat dalam fraksi lebih kurang 4 ml dan gabungkan fraksi yang memberikan puncak sama. Untuk masing-masing fraksi gabungan lakukan *Kadar Nitrogen* <581>. Tidak lebih dari 10% nitrogen total terdapat dalam fraksi gabungan dengan protein yang tidak tersisa.

Kalium <351> Tidak lebih dari 50 µmol K per g protein. Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Gunakan larutan 1,144 g *kalium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 130° dalam air hingga 1000 ml sebagai blangko.

Natrium <351> Mengandung 95% - 105% dari yang tertera pada etiket, untuk hal tertentu, tidak lebih dari

160 mmol Na per liter. Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Gunakan larutan 508,4 mg *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 130° dalam air hingga 1000 ml sebagai blangko.

Komposisi protein Lakukan penetapan dengan *Metode II Elektroforesis selulosa asetat* seperti tertera pada *Elektroforesis* <831> menggunakan larutan sebagai berikut:

Larutan 1 Encerkan sediaan uji dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga mengandung 2% protein.

Larutan 2 Encerkan *Larutan Protein Plasma Manusia untuk Elektroforesis BPFI* dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga mengandung 2% protein. Pita bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* mengandung tidak lebih dari 15%. Uji tidak absah kecuali perbandingan protein dalam pita bercak utama yang diperoleh dari *Larutan (2)* dalam batas yang tertera pada *Larutan Protein Plasma Manusia untuk Elektroforesis BPFI*.

Toksisitas abnormal Memenuhi syarat uji Toksisitas abnormal seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi In-vivo* <251>.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan dosis uji 3 ml per kg bobot kelinci.

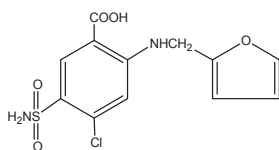
Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Mengandung 95% - 105% protein dari jumlah tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Darah* <591>. Encerkan sediaan uji dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 15 mg protein per 2 ml. Masukkan 2 ml larutan ke dalam tabung sentrifuga beralas bulat, tambahkan 2 ml larutan *natrium molibdat P* 7,5% dan 2 ml campuran air-asam sulfat bebas nitrogen *P* (30:1). Kocok dan sentrifus selama 5 menit, tuang beningan, letakkan tabung terbalik pada kertas saring hingga kering. Lakukan penetapan kadar nitrogen dari residu dan hasil yang diperoleh kalikan 6,25 untuk memperoleh kadar protein.

Wadah dan penyimpanan Pada suhu 2° - 25°, terlindung cahaya. Bila disimpan pada suhu 2° - 8° diharapkan memenuhi syarat selama 5 tahun sejak sediaan dipanaskan pada suhu 60° selama 10 jam. Bila disimpan pada suhu tidak lebih dari 25° diharapkan memenuhi syarat selama 3 tahun sejak sediaan dipanaskan pada suhu 60° selama 10 jam.

FUROSEMIDA

Furosemide



Asam 4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilat [54-31-9]
 $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ BM 330,74

Furosemida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir kuning; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dimetilformamida dan larutan alkali hidroksida; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter; sangat sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding Furosemida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. Asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Furosemida BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 125.000) dalam natrium hidroksida 0,02 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Furosemida BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 271 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam 10 ml metanol P. Masukkan 1 ml larutan ke dalam labu, tambahkan 10 ml asam klorida 2,5 N dan refluks di atas tangas uap selama 15 menit. Dinginkan, tambahkan 15 ml natrium hidroksida 1 N dan 5 ml larutan natrium nitrit P (1 dalam 1000). Biarkan selama 3 menit, tambahkan 5 ml larutan amonium sulfamat P (1 dalam 200), campur dan tambahkan 5 ml larutan N-1-naftiletildiamina dihidroklorida P (1 dalam 1000) yang dibuat segar; terjadi warna merah sampai merah ungu.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat tidak lebih dari 0,5% dan asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat tidak lebih dari 0,5%. [Catatan Lindungi larutan Furosemida dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P (70:30:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan pengencer Larutkan 1,92 g natrium 1-pentanasulfonat P dalam 22 ml asam asetat glasial P dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan campuran asetonitril P-air (50:50) sampai tanda.

Larutan baku Buat larutan dalam Larutan pengencer hingga diperoleh larutan masing-masing mengandung Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat BPFI dan Asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat BPFI 5,0 µg per ml.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah Furosemida BPFI dan Asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat BPFI dalam Larutan pengencer sehingga diperoleh larutan yang mengandung berturut-turut 20 dan 12 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dalam Larutan pengencer hingga tanda untuk memperoleh kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 dan 272 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. [Catatan Cemaran asam 2,4-dikloro-5-sulfamoilbenzoat tidak memberikan respons pada 272 nm dan cemaran asam 2,4-bis (furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat memberikan serapan sangat kuat pada 254 nm.] Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan penyuntikan Larutan resolusi beberapa kali, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur. [Catatan Furosemida memberikan respons pada 254 nm dengan waktu retensi lebih kurang 10 menit]; Simpangan baku relatif luas puncak furosemida tidak lebih dari 1,0% dan resolusi, R, antara furosemida dan asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat tidak kurang dari 2,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak [Catatan Waktu eluasi tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi puncak furosemida.] Jumlah luas puncak pada 254 nm sebelum puncak furosemida

dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dari luas puncak asam 4-kloro-5-sulfamoiilantranilat dari kromatogram *Larutan baku* pada 254 nm. Jumlah luas puncak pada 272 nm setelah puncak furosemda dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dari luas puncak asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoiilbenzoat dari kromatogram *Larutan baku* pada 272 nm.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 50 ml *dimetilformamida P* yang telah ditambah 3 tetes *biru bromotimol LP* dan sebelumnya telah dinetralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 33,07 mg C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FUROSEMIDA

Furosemide Injection

Injeksi Furosemda adalah larutan steril Furosemda dalam *Air untuk Injeksi*, dibuat dengan penambahan *natrium hidroksida P*. Mengandung Furosemda, C₁₂H₁₁ClN₂O₅S tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Larutan jernih, tidak berwarna.

Baku pembanding *Furosemda BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. *Asam 4-kloro-5-sulfamoiilantranilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoiilbenzoat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 40 mg furosemda, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 ml larutan ini dengan *natrium hidroksida 0,02 N* dalam labu tentukur 100-ml kedua sampai tanda. Larutkan lebih kurang 10 mg *Furosemda BPFI* dalam 6,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dalam labu tentukur

25-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif 2,0 ml larutan dengan *natrium hidroksida 0,02 N* untuk memperoleh larutan baku dengan kadar 8 µl per ml. Ukur spektrum serapan ultraviolet kedua larutan: spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,6 unit Endotoksin FI per mg furosemda.

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,3.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Asam 4-kloro-5-sulfamoiilantranilat Tidak lebih dari 1,0%. [Catatan Lindungi larutan furosemda dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Furosemda*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam 4-kloro-5-sulfamoiilantranilat BPFI*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar 10,0 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 10 mg furosemda, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Larutan pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak yang diperoleh dari *Larutan baku* masing-masing pada 254 nm.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar [Catatan Lindungi larutan furosemda dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi buat seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Furosemda*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Furosemda BPFI*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg furosemda, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Larutan pengencer* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada uji batas *Asam 4-kloro-5-sulfamoiilantranilat*. Ukur respons puncak pada 254 nm. Hitung jumlah dalam mg

furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dalam tiap injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Furosemida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tidak tembus cahaya, dari kaca Tipe I.

TABLET FUROSEMIDA

Furosemide Tablet

Tablet Furosemida mengandung Furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Furosemida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. *Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg furosemida ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, biarkan selama 30 menit, dengan sekali-kali dikocok. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang 10 ml filtrat pertama, pipet 2,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml kedua. Tambahkan *natrium hidroksida 0,02 N* sampai tanda, lanjutkan seperti uji Identifikasi yang tertera pada *Injeksi Furosemida*, mulai dari "Larutkan lebih kurang 10 mg *Furosemida BPFI*".

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 5,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Furosemida BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang titik isosbestik lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada tiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat Tidak lebih dari 0,8%. [*Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam 4-Kloro-5-sulfamoilantranilat BPFI*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar 8,0 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 10 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Larutan pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak yang diperoleh dari *Larutan baku* masing-masing pada 254 nm.

Penetapan kadar [*Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Buat menurut cara penetapan *Senyawa sejenis* seperti tertera pada *Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Furosemida BPFI*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 50 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30 ml *Larutan pengencer*, sonikasi selama 10 menit. Tambahkan *Larutan pengencer* sampai tanda, saring, buang 10 ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* dalam uji *Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat* seperti tertera pada *Injeksi furosemida*. Hitung jumlah dalam mg furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

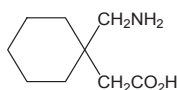
$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Furosemida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

GABAPENTIN

Gabapentin



Asam 1-(Aminometil)sikloheksanasetat [60142-96-3]
 $C_9H_{17}NO_2$ BM 171,24

Gabapentin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_{17}NO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Padatan hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larutan basa dan larutan asam.

Baku pembanding *Gabapentin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* [2-aza-spiro[4,5]dekan-3-on] ($C_9H_{15}NO$, BM 153,22), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFI* [asam (1-siano-sikloheksil)-asetat] ($C_9H_{13}NO_2$, BM 167,21). *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPFI* [asam (1-(3-okso-2-aza-spiro[4,5]dek-2-ilmetil)-sikloheksil)-asetat] ($C_{18}H_{29}NO_3$, BM 307,43). *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFI* [asam karboksimetil sikloheksan karboksilat], ($C_9H_{14}O_4$, BM 186,21).

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Gabapentin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,0. Lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

A. *Batas cemaran yang tereluasi awal*. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif ¹	Faktor Respons Relatif ²	Batas (%)
Senyawa sejenis E Gabapentin	2,9	1,0	0,10
Senyawa sejenis A Gabapentin	3,5	5,3	0,1
Senyawa sejenis B Gabapentin	3,8	0,35	0,06
Cemaran yang tidak dikenal	-	0,41	0,10

¹Waktu retensi relatif dihitung terhadap waktu retensi gabapentin [Catatan: Hanya untuk identifikasi]

² Faktor respons relatif dihitung terhadap respons senyawa sejenis E gabapentin berdasarkan serapan jenis rendah dari gabapentin pada monitoring panjang gelombang (215 nm)

Pengencer, Larutan dapar, Fase gerak, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan cemaran Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFI* dalam metanol *P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,4 dan 0,84 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Gabapentin BPFI* dalam *Pengencer*, tambahkan sejumlah volume *Larutan cemaran* hingga kadar *Gabapentin BPFI*, *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI*, *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFI* berturut turut lebih kurang 14,0; 0,014 dan 0,0084 mg per ml.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFI* dalam *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 8,4 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak-puncak utama dengan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* dan puncak *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFI* tidak kurang dari 2,3 dan simpangan baku relatif respons puncak gabapentin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif dari cemaran (relatif terhadap senyawa sejenis E gabapentin), seperti pada *Tabel*; *C_s* adalah kadar *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah

respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak *Senyawa Sejenis E Gabapentin* dalam *Larutan baku*.

B. *Batas cemaran yang tereluasi akhir* Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran (termasuk cemaran yang didapat dari *Batas cemaran yang tereluasi awal*) tidak lebih dari 0,5%.

Pengencer, Larutan dapar dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P-metanol P* (35:35:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPFI*, larutkan dalam sejumlah kecil *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,8 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak *Senyawa sejenis D gabapentin* tidak kurang dari 13.600 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 7,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. [Catatan Abaikan semua puncak yang mempunyai waktu retensi relatif 0,35 atau lebih kecil terhadap senyawa sejenis *D gabapentin*, karena puncak tersebut sudah dihitung pada batas cemaran yang tereluasi lebih awal.] Hitung persentase dari masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif dari cemaran (relatif terhadap senyawa sejenis *D gabapentin*) dengan nilai 1,0 untuk senyawa sejenis *D gabapentin* dan 0,025 untuk semua cemaran yang lain; C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar *gabapentin* dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak senyawa sejenis *D gabapentin* dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Timbang 2,32 g amonium fosfat monobasa *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan

dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 2,0 dengan penambahan asam fosfat *P*.

Dapar Timbang 0,58 g amonium fosfat monobasa *P* dan 1,83 g natrium perklorat *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 1,8 dengan penambahan asam perklorat *P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar - asetonitril P* (76:24). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI*, larutkan dengan *Pengencer*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 14,0 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak *gabapentin* tidak kurang dari 1900 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak *gabapentin* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase *gabapentin*, $C_9H_{17}NO_2$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s dan C_U berturut-turut adalah kadar *gabapentin* dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *gabapentin* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu ruang.

KAPSUL GABAPENTIN

Gabapentin Capsule

Kapsul Gabapentin mengandung Gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gabapentin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* [2-aza-spiro[4,5]dekan-3-on] ($C_9H_{15}NO$ BM 153,22), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Keluarkan isi tidak kurang dari 10 kapsul dan haluskan. Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan 2 mg gabapentin, dispersikan dengan 200 mg *kalium bromida P*. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gabapentin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,06 N* yang dibuat dengan menambahkan 51 ml *asam klorida P* ke dalam 10.000 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_9H_{17}NO_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 1,1 g per ml.

Larutan baku kerja

Untuk kapsul yang mengandung 100 mg gabapentin. Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Untuk kapsul yang mengandung 300 mg gabapentin. Pipet 30 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Untuk kapsul yang mengandung 400 mg gabapentin. Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 μm .

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali menggunakan *Larutan baku kerja* sebagai pengganti *Larutan baku*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μl) *Larutan baku kerja* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\frac{r_U \times C_S \times 900 \times 100}{r_S \times L}$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku kerja*; C_S adalah kadar *Gabapentin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku kerja*; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor persentase; L adalah kadar yang tertera pada etiket dalam mg.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_9H_{17}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak spesifik tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi*, seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Larutkan 1,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 940 ml air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*, tambahkan 60 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Larutkan 1,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 700 ml air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*, tambahkan 300 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan haluskan isi tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg gabapentin, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam *Pengencer*, jika perlu sonikasi lebih kurang 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0,0-4,0	100	0	Isokratik
4,0-45,0	100→0	0→100	Gradien linier
45,0-45,1	0→100	100→0	Gradien linier
45,1-50,0	100	0	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak gabapentin tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif gabapentin dan senyawa sejenis gabapentin A pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A gabapentin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan kadar gabapentin yang tertera pada etiket; r_U dan r_s berturut turut adalah respons puncak senyawa sejenis gabapentin A yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran yang tidak spesifik relatif terhadap gabapentin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Gabapentin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan kadar gabapentin yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak setiap cemaran tidak spesifik dalam *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak gabapentin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Pengencer Larutkan 1,2 g kaliumfosfat monobasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan kalium hidroksida 5 N.

Fase gerak Larutkan 1,2 g kalium fosfat monobasa P dalam 940 ml air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan kalium hidroksida 5 N, tambahkan 60 ml asetonitril P, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 4,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul, campur dan haluskan. Bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg gabapentin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu sonikasi lebih kurang 60 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi*<931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 7000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

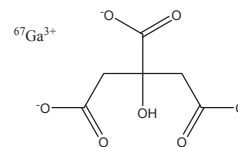
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$ dari yang tertera pada etiket, dalam serbuk kapsul dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Gabapentin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan kadar gabapentin yang tertera pada etiket; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang.

INJEKSI GALIUM ⁶⁷Ga SITRAT Gallium Citrate Ga⁶⁷ Injection



*Gallium*⁶⁷Ga sitrat (1:1) [41183-64-6; 52260-70-5]
 $C_6H_5^{67}GaO_7$

Injeksi Galium ⁶⁷Ga Sitrat adalah larutan steril radioaktif galium ⁶⁷Ga sitrat bebas pembawa dalam air untuk pemberian intravena. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah galium ⁶⁷Ga sebagai sitrat yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (µCi atau mCi) per ml, pada saat kalibrasi

dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 3,0% dari total radioaktivitas. Dapat mengandung pengawet atau penstabil.

Baku pembanding Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri*; mengandung tidak lebih dari 175/ V unit Endotoksin FI per ml injeksi; V adalah jumlah dosis total maksimum yang dianjurkan, dalam ml pada waktu dan tanggal kadaluwarsa.

pH <1071> Antara 4,5 dan 8,0.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 93,3; 184,6 dan 300,2 KeV yang sama seperti galium ^{67}Ga yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian yang diketahui.

Kemurnian radionuklida Tidak kurang dari 99% dari total radioaktivitas sebagai galium ^{67}Ga pada saat kalibrasi; lakukan penetapan dengan menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Kemurnian radiokimia Tidak kurang dari 97,0% total radioaktivitas pada galium sitrat bila diukur pada titik awal fase gerak (harga R_F sama atau lebih besar dari 0,9). Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan 10 μl - 20 μl injeksi pada lebih kurang 3 cm dari ujung kertas kromatografi ukuran 550 mm x 30 mm. Bila totolan basah, eluasi secara kromatografi kertas menaik hingga 14 cm, pada suhu ruang menggunakan fase gerak yang dibuat dengan mencampur larutan natrium asetat 1,36% dalam air dan larutan asam asetat glasial 0,58% dalam air masing-masing sebanyak 100 ml. Biarkan hingga agak kering, tutup dengan plester bening dan tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatograf menggunakan detektor terkolimasi radiasi yang sesuai.

Syarat lain Memenuhi syarat *Injeksi*, kecuali bahwa injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi dan tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi atau mCi) per ml Injeksi galium ^{67}Ga sitrat menggunakan alat pencacah yang

sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada etiket harus juga tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah galium ^{67}Ga sebagai galium sitrat yang dinyatakan dalam total MBq (μCi atau mCi) dan kadar dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Tanggal dan waktu kadaluwarsa, (4) Pernyataan "Awas Bahan Radioaktif", (5) Dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) Waktu paro galium ^{67}Ga adalah 78,26 jam.

GARAM ORALIT Oral Rehydration Salt

Garam Oralit adalah campuran kering dari natrium klorida, kalium klorida, natrium bikarbonat dan dekstrosa (anhidrat). Sebagai alternatif dapat digunakan natrium sitrat (anhidrat atau dihidrat) untuk menggantikan natrium bikarbonat. Sebagai pengganti dekstrosa anhidrat dapat digunakan dekstrosa monohidrat. Natrium bikarbonat atau natrium sitrat dikemas terpisah. Garam oralit mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah ekuivalen natrium Na^+ , kalium K^+ , klorida Cl^- dan bikarbonat HCO_3^- atau sitrat $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ dihitung dari jumlah natrium klorida, kalium klorida dan natrium bikarbonat atau natrium sitrat (anhidrat atau dihidrat) yang tertera pada etiket. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dekstrosa anhidrat $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ atau dekstrosa monohidrat $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung penambah rasa yang sesuai.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Identifikasi

A. Larutan menunjukkan reaksi nyala untuk *Natrium* dan *Kalium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Bila mengandung natrium bikarbonat, pada waktu melarut membentuk gelembung dan gas yang menunjukkan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Bila mengandung *natrium sitrat* menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>: gunakan 3 hingga 5 tetes larutan yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket dan 20 ml campuran *piridin P* dan *anhidrida asetat P*.

E. Bila mengandung dekstrosa: Tambahkan beberapa tetes larutan yang dikonstitusikan seperti tertera pada

etiket pada 5 ml *tembaga(II) tartrat alkalis LP* panas: terbentuk endapan merah tembaga(II) oksida (menunjukkan adanya dekstrosa).

F. Bila dipanaskan serbuk akan meleleh, mengembang dan gosong, menimbulkan bau gula terbakar.

Keseragaman bobot Timbang saksama isi 20 kemasan yang dipilih secara acak, tentukan bobot rata-rata isi kemasan. Perbedaan dalam persen bobot isi tiap kemasan terhadap bobot rata-rata tiap isi kemasan, tidak satupun lebih dari 10% dan tidak lebih dari 2 kemasan lebih dari 5%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 50° hingga bobot tetap.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,8; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dikonsitusikan seperti tertera pada etiket.

Isi minimum <861> Dengan persyaratan sebagai berikut: Bobot bersih rata-rata isi dari 10 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket dan bobot bersih isi dari 10 wadah masing-masing tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari jumlah yang tertera pada etiket. Jika tidak lebih dari satu wadah yang bobot bersih isi kurang dari 95% tapi tidak kurang dari 90% atau lebih dari 105%, tetapi tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket, lakukan penetapan bobot bersih isi dari 20 wadah tambahan. Bobot bersih rata-rata dari 30 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket dan tidak lebih dari satu wadah yang bobot bersihnya kurang dari 95% tapi tidak kurang dari 90% atau lebih dari 105% tetapi tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Dalam melakukan penetapan kadar natrium dan kalium, klorida, bikarbonat dan sitrat dihitung dari jumlah total natrium klorida, kalium klorida, natrium bikarbonat atau natrium sitrat yang tertera pada etiket setara dengan jumlah ekivalen natrium Na^+ , kalium K^+ , klorida Cl^- dan bikarbonat HCO_3^- , atau sitrat $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$.] [Lihat Tabel].

Komponen	mg ekivalen dari masing-masing gram komponen				
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$
Natrium klorida	393,4	-	606,6	-	-
Kalium klorida	-	524,4	475,6	-	-
Natrium bikarbonat	273,6	-	-	726,4	-
Komponen	mg ekivalen dari masing-masing gram komponen				
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$
Natrium sitrat anhidrat	267,2	-	-	-	732,8
Natrium sitrat dihidrat	234,5	-	-	-	643,0

Penetapan kadar dekstrosa

Larutan persediaan Masukkan isi dari satu atau lebih wadah dosis satuan garam oralit atau timbang saksama sejumlah isi dari satu wadah satuan ganda, setara dengan lebih kurang 20 g dekstrosa dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 50,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Simpan larutan persediaan untuk penetapan kadar natrium dan kalium, penetapan kadar klorida, bikarbonat dan sitrat.]

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Rotasi Optik* <1081>. Ukur rotasi sudut dalam tabung polarimeter yang sesuai pada 25°. Hitung jumlah dalam g dekstrosa anhidrat, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ dalam wadah dosis satuan atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk yang diambil dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$\left(\frac{200}{52,7} \right) \left(\frac{a}{l} \right)$$

52,7 adalah rotasi jenis dekstrosa anhidrat; a adalah rotasi dari hasil pengamatan yang telah dikoreksi, dalam derajat dan l adalah panjang tabung polarimeter, dalam dm. Jika yang dipakai dekstrosa monohidrat, hitung jumlah dekstrosa monohidrat, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ dengan rumus yang sama, dengan mengganti nilai rotasi jenis untuk dekstrosa monohidrat menjadi 47,9.

Penetapan kadar natrium dan kalium

Larutan persediaan natrium Timbang saksama 14,61 g *natrium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda dan campur.

Larutan persediaan kalium Timbang saksama 18,64 g *kalium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda dan campur.

Larutan litium encer Masukkan 1,04 g *litium nitrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan surfaktan nonionik yang sesuai, kemudian tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Masukkan 5,0 ml *Larutan persediaan natrium* dan 5,0 ml *Larutan persediaan kalium* ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan litium encer* sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 11,50 μg natrium, Na^+ dan 19,55 μg kalium, K^+ .

Larutan uji 1 Ukur saksama sejumlah volume sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa*, jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,23 mg natrium, Na^+ per ml. Masukkan

5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan litium encer* sampai tanda.

Larutan uji 2 Ukur saksama sejumlah volume sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa*, jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,39 mg kalium, K^+ per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan litium encer* sampai tanda.

Prosedur Gunakan fotometer nyala yang sesuai, atur hingga pembacaan nol dengan *Larutan litium encer*, ukur bersamaan emisi nyala natrium *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* pada panjang gelombang emisi maksimum lebih kurang 589 nm. Hitung jumlah dalam mg Na^+ dalam wadah dosis satuan, atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$0,23 \left(\frac{L_{Na}}{D_{Na}} \right) \left(\frac{R_{U,Na}}{R_{S,Na}} \right)$$

L_{Na} adalah jumlah dalam mg natrium, Na^+ dalam wadah dosis satuan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda, dihitung dari jumlah natrium klorida dan natrium bikarbonat (atau natrium sitrat) yang tertera pada etiket; D_{Na} adalah kadar natrium dalam mg per ml *Larutan uji 1*, berdasarkan volume dari sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* yang digunakan dan faktor pengenceran; $R_{U,Na}$ dan $R_{S,Na}$ berturut-turut adalah emisi nyala natrium dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku*. Dengan cara yang sama ukur emisi nyala kalium dari *Larutan baku* dan *Larutan uji 2* pada panjang gelombang emisi maksimum lebih kurang 766 nm. Hitung jumlah K^+ dalam mg dalam wadah dosis satuan atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk yang diambil dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$0,391 \left(\frac{L_K}{D_K} \right) \left(\frac{R_{U,K}}{R_{S,K}} \right)$$

L_K adalah jumlah dalam mg kalium, K^+ dalam wadah dosis satuan, wadah yang digunakan atau dalam serbuk yang diambil dari wadah satuan ganda, dihitung dari jumlah kalium klorida yang tertera pada etiket; D_K adalah kadar kalium dalam mg per ml *Larutan uji 2*, berdasarkan volume dari sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* yang digunakan dan faktor pengenceran; $R_{U,K}$ dan $R_{S,K}$ berturut-turut adalah emisi nyala kalium dari *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar klorida Ukur saksama sejumlah volume sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* setara dengan lebih kurang 55 mg klorida (Cl^-), masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terbentuk endapan perak klorida dan larutan berwarna merah muda pucat dengan menggunakan *kalium kromat LP* sebagai indikator. Hitung jumlah dalam mg Cl^- dalam wadah

dosis satuan, wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$354,5 \left(\frac{T}{V} \right)$$

T adalah volume dalam ml *perak nitrat 0,1 N* yang dibutuhkan; V adalah volume dalam ml *Larutan persediaan* yang digunakan.

Penetapan kadar bikarbonat (jika ada) Ukur saksama sejumlah volume *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* setara dengan lebih kurang 100 mg bikarbonat (HCO_3^-), masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 25 ml air dan 3 tetes *jingga metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*. Hitung jumlah dalam mg HCO_3^- , dalam wadah dosis satuan, wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$610,2 \left(\frac{T}{V} \right)$$

T adalah volume dalam ml *asam klorida 0,1 N LV* yang dibutuhkan; V adalah volume dalam ml *Larutan persediaan* yang digunakan.

Penetapan kadar sitrat (jika ada) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 20 g amonium sulfat *P* dalam campuran air-asetonitril *P* (980:20). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah natrium sitrat yang telah dikeringkan pada suhu 180° selama 18 jam, larutkan dalam air hingga kadar natrium sitrat anhidrat lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* setara dengan lebih kurang 180 mg sitrat ($C_6H_5O_7^{-3}$), masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 20 cm x 4,8 mm berisi bahan pengisi *L8*, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak sitrat lebih kurang 3 menit, efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Kondisikan kolom beberapa jam sebelum digunakan dengan melakukan serangkaian suntikan larutan baku. Jika faktor ikutan lebih dari 2, kondisikan kolom beberapa jam dengan laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit dengan

menambahkan 1 g natrium sitrat P pada tiap 1000 ml Fase gerak. Kemudian cuci kolom dengan Fase gerak selama beberapa menit sebelum digunakan.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sitrat ($C_6H_5O_7^{3-}$), dalam wadah dosis satuan, atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$\left(\frac{189,12}{258,07}\right)\left(10.000\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

189,12 dan 258,07 berturut-turut adalah bobot molekul sitrat ($C_6H_5O_7^{3-}$), dan natrium sitrat anhidrat; *C* adalah kadar natrium sitrat anhidrat, dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml, dari *Larutan persediaan* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak sitrat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak lebih dari 30°. Natrium bikarbonat atau natrium sitrat dapat dipisahkan dari campuran dan dikemas dalam wadah terpisah dalam satu kemasan.

Penandaan Mencantumkan nama dan jumlah dalam g setiap komponen dalam wadah dosis satuan atau jumlah dalam g garam dalam wadah satuan ganda, serta berat bersih setiap wadah dan petunjuk untuk konstitusi. Sisa larutan tidak digunakan setelah 24 jam dari konstitusi. Pada etiket kemasan dosis tunggal, mencantumkan tidak dibuka sampai waktu digunakan.

GELATIN

Gelatin

Gelatin adalah suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin yang berasal dari prekursor yang diasamkan dikenal sebagai Tipe A dan yang berasal dari prekursor yang dibasaskan dikenal sebagai Tipe B.

Gelatin yang digunakan dalam pembuatan kapsul atau untuk penyalut tablet dapat diwarnai dengan pewarna yang diijinkan; dapat mengandung sulfur dioksida tidak lebih dari 0,15% dan dapat mengandung natrium lauril sulfat dengan kadar yang sesuai serta zat antimikroba yang sesuai.

Pemerian Lembaran, kepingan atau potongan, atau serbuk kasar sampai halus; kuning lemah atau coklat terang; warna bervariasi tergantung ukuran partikel. Larutannya berbau lemah seperti kaldu. Jika kering stabil di udara, tetapi mudah terurai oleh mikroba jika lembab atau dalam bentuk larutan. Gelatin Tipe A

menunjukkan titik isoelektrik antara pH 7 dan pH 9, gelatin Tipe B menunjukkan titik isoelektrik antara pH 4,7 dan pH 5,2.

Kelarutan Tidak larut dalam air dingin; mengembang dan lunak bila dicelup dalam air; menyerap air secara bertahap sebanyak 5 - 10 kali beratnya; larut dalam air panas, dalam *asam asetat* 6 *N* dan dalam campuran panas *gliserin* dan dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap.

Identifikasi

A. Pada larutan (1 dalam 100) tambahkan *trinitrofenol LP* atau larutan *kalium dikromat P* (1 dalam 15) yang sebelumnya telah dicampur dengan *asam klorida* 3 *N* lebih kurang seperempat volume: terbentuk endapan kuning.

B. Pada larutan (1 dalam 5000) tambahkan *asam tanat LP*: terjadi kekeruhan.

Batas mikroba <51> Jumlah bakteri tidak lebih dari 1000 per g; uji terhadap *Salmonella sp* dan *Escherichiacoli* memberikan hasil negatif.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 5,0 g zat, tanpa penambahan *asam sulfat P*, tetapi tambahkan 1,5 sampai 2,0 g *parafin P* untuk menghindari kehilangan zat akibat pengembangan. Lanjutkan pengabuan dalam tanur pada suhu 550° selama 15 sampai 20 jam.

Bau dan zat tak larut dalam air Panaskan larutan (1 dalam 40): tidak tercium bau tidak enak dan larutan setebal 2 cm hanya menunjukkan sedikit opalesensi.

Sulfur dioksida Larutkan 20,0 g zat dalam 150 ml air panas dalam labu alas bulat leher panjang, tambahkan 5 ml *asam fosfat P* dan 1 g *natrium bikarbonat P*, segera hubungkan labu dengan pendingin. [Catatan Busa yang berlebihan dapat dikurangi dengan penambahan beberapa tetes zat anti busa yang sesuai.] Destilasi hingga diperoleh 50 ml destilat yang ditampung di bawah permukaan 50 ml *iodum 0,1 N*. Asamkan destilat dengan beberapa tetes *asam klorida P*, tambahkan 2 ml *barium klorida LP* dan panaskan di atas tangas uap hingga cairan hampir tidak berwarna. Saring endapan barium sulfat bila ada, cuci dan pijarkan; bobot tidak lebih dari 3 mg setara dengan tidak lebih dari 0,004% sulfur dioksida. Lakukan penetapan blangko. Gelatin yang digunakan dalam pembuatan kapsul atau untuk penyalut tablet, memberikan tidak lebih dari 109,3 mg barium sulfat yang setara dengan tidak lebih dari 0,15% sulfur dioksida.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 0,8 bpj.

Larutan pepsin Larutkan 500 mg *pepsin P* dalam 80 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai 100 ml.

Larutan baku Masukkan 3,0 ml *Larutan baku Arsen* ke dalam labu generator arsin, encerkan dengan *Larutan pepsin* hingga 52 ml, tambahkan 3 ml *asam klorida P* dan 4 ml *isopropanol P*, campur.

Larutan uji Campur 3,75 g zat dengan 40 ml *Larutan pepsin* dalam labu generator arsin. Panaskan hati-hati hingga suhu antara 65° dan 70°, pertahankan suhu selama 30 menit sambil disonikasi selama 2 menit setiap 10 menit. Dinginkan, cuci dinding labu generator dengan *Larutan pepsin* dan encerkan dengan *Larutan pepsin* hingga 52 ml. Tambahkan 3 ml *asam klorida P* dan 4 ml *isopropanol P*, campur.

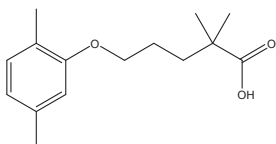
Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur dalam Uji Batas Arsen <321> Metode I* tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N* dan 1 ml *isopropanol P*, pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Pada sisa yang diperoleh dari *Sisa pemijaran* tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan 0,5 ml *asam nitrat P*, uapkan di atas tangas uap hingga kering. Pada sisa tambahkan 1 ml *asam klorida 1 N* dan 15 ml air, hangatkan selama beberapa menit. Saring dan cuci dengan air hingga diperoleh filtrat sebanyak 100 ml. Encerkan 8 ml larutan tersebut dengan air hingga 25 ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, di tempat kering.

GEMFIBROSIL

Gemfibrozil



Asam 2,2-Dimetil-5-(2,5-xililoksi)valerat [25812-30-0]
C₁₅H₂₂O₃ BM 250,33

Gemfibrosil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₅H₂₂O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur padat serupa lilin; putih.

Kelarutan Larut dalam etanol, metanol dan kloroform; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Gemfibrosil BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gemfibrosil BPFI*, [2,2-dimetil-5-

[2,5-dimetil-4-(propen-1-il)fenoksi] asam valerat] (C₁₈H₂₆O₃ BM 290,40); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gemfibrosil BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 58° dan 61°.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 0,25%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A gemfibrosil tidak lebih dari 0,1%; cemaran tidak spesifik tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P* ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 750 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda dan saring.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI*, *Senyawa Sejenis A Gemfibrosil BPFI* dan *2,5-dimetilfenol*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,05 dan 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing 10 mg *Gemfibrosil BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Gemfibrosil BPFI*. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml masing-masing larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk 2,5 dimetilfenol; gemfibrosil dan senyawa sejenis A gemfibrosil berturut-turut adalah lebih kurang 0,35; 1,0 dan 2,1; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram untuk paling sedikit tiga kali waktu retensi gemfibrosil dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A gemfibrosil dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa sejenis A Gemfibrosil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot zat dalam mg dari *Larutan uji*; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A gemfibrosil *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C_s}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Gemfibrosil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot zat dalam mg, dari *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak gemfibrosil dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P* pada 800 ml *metanol P* dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur, saring melalui penyaring membran.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 5 ml larutan tersebut ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan tersebut ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan lebih kurang 0,2 mg *Gemfibrosil BPFI* dan 0,05 mg 2,5-xilenol per ml dalam *Fase gerak*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap lebih kurang 10 µl *Larutan kesesuaian sistem*: resolusi, R , antara gemfibrosil dan 2,5-xilenol tidak kurang dari 8,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Gemfibrosil BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL GEMFIBROSIL Gemfibrozil Capsule

Kapsul Gemfibrosil mengandung gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gemfibrosil BPFI*; lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang saksama sejumlah tertentu isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil, kocok dengan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Saring ke dalam tabung sentrifuga 50 ml dan asamkan filtrat dengan *asam sulfat 3 N* hingga diperoleh endapan yang sangat banyak. Sentrifus dan buang larutan jernih. Cuci endapan dengan sedikit air dan biarkan kering di udara. Keringkan di atas *Silika gel P* selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah endapan yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gemfibrosil BPFI* yang diperlakukan sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,2 M pH 7,5* yang dibuat dengan melarutkan 545 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 5 liter air, tambahkan 131 g *natrium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga lebih kurang 19,5 liter, dan campur. Atur pH 7,5 dengan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air sampai 20 liter.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per ml. [Catatan Mula-mula larutkan baku pembanding dalam sedikit *metanol* yang tidak lebih 1% dari volume *Larutan baku persediaan*.]

Larutan baku Masukkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur dan encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* hingga kadar kurang lebih sama seperti *Larutan uji* yang telah disaring dan diencerkan.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{22}O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{22}O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Gemfibrosil*.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *metanol P*, kocok sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring. Pindahkan 5,0 ml larutan jernih ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Gemfibrosil*. Hitung jumlah dalam mg gemfibrosil, ($C_{15}H_{22}O_3$), dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus :

$$500 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Gemfibrosil BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GEMFIBROSIL

Gemfibrozil Tablet

Tablet Gemfibrosil mengandung gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gemfibrosil BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Memenuhi uji seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Gemfibrosil*, menggunakan serbuk tablet setara dengan 100 mg gemfibrosil.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,2 M pH 7,5* yang dibuat dengan melarutkan 545 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 5000 ml air, tambahkan 131 g *natrium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga lebih

kurang 19,5 liter dan campur. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 20 liter.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI*, larutkan dalam sesedikit mungkin *metanol P*. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per ml. [Catatan Larutkan baku pembanding dalam sejumlah *metanol* tidak lebih dari 1% terhadap volume *Larutan baku persediaan*.]

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dengan larutan *natrium hidroksida 1 N* hingga diperoleh larutan yang memberikan serapan sesuai dengan alikuot.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{22}O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{22}O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Gemfibrosil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *metanol P*, kocok hingga larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring. Pipet 5 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Gemfibrosil*. Hitung jumlah dalam mg gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

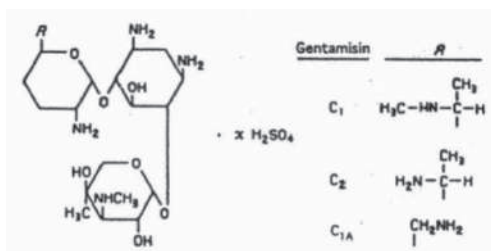
$$500 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Gemfibrosil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

GENTAMISIN SULFAT

Gentamycin Sulfate



Gentamisin sulfat [1405-41-0]

Gentamisin Sulfat adalah garam sulfat atau campuran garamnya dari antibiotik yang dihasilkan oleh pembiakan *Micromonospora purpurea*. Potensi setara dengan tidak kurang dari 590 µg per mg gentamisin, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai kekuning-kuningan.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gentamisin Sulfat BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +107° dan +121°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 25).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 18,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%.

Metanol Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 2,5 ml *n-propil alkohol P*, ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung *n-propil alkohol* 0,50% (v/v).

Larutan baku Pipet 1,25 ml *metanol P* dan 1,25 ml *n-propil alkohol P*, ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung *metanol* 0,25% (v/v) dan *n-propil alkohol* 0,25% (v/v).

Larutan kontrol Timbang lebih kurang 500 mg zat dan larutkan dalam 2 ml air.

Larutan uji Timbang lebih kurang 500 mg zat dan larutkan dalam 1 ml *Larutan baku internal* dan tambahkan 1 ml air.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,5 m x 4 mm berisi bahan pengisi S3. Pertahankan suhu kolom pada suhu tetap antara 120° dan 140°, suhu injektor dan detektor dipertahankan pada suhu tetap tidak kurang dari 50° lebih tinggi dari suhu kolom. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan alir tetap, antara 30 dan 40 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kontrol*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *n-propil alkohol* dan *metanol* tidak kurang dari 1,0; jika ada puncak dengan waktu retensi yang sesuai dengan waktu retensi *n-propil alkohol* dari *Larutan kontrol*, gunakan respons puncak tersebut untuk mengoreksi respons puncak *n-propil alkohol* dari *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah, menggunakan siring dengan pengisap politef, sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak *n-propil alkohol* dan *metanol*. Hitung persentase *metanol* dalam zat dengan rumus:

$$1,58 \left(\frac{P}{M} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

P adalah persentase (v/v) *metanol* dalam *Larutan baku*; *M* adalah bobot zat dalam g dari *Larutan uji*; *R_U* adalah perbandingan respons puncak *metanol* terhadap baku internal dari *Larutan uji* (jika perlu lakukan koreksi melalui pengurangan respons puncak baku internal dengan respons puncak pada waktu retensi yang sama dari *Larutan kontrol*); *R_S* adalah perbandingan respons puncak *metanol* terhadap baku internal dari *Larutan baku*.

Kandungan gentamisin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan o-faldehida Larutkan 1,0 g o-faldehida P dalam 5 ml metanol P, tambahkan 95 ml larutan asam borat 0,4 M yang sebelumnya telah ditambah dengan kalium hidroksida 8 N sampai pH 10,4, kemudian tambahkan 2 ml asam tioglikolat P. Atur pH larutan hingga 10,4 menggunakan kalium hidroksida 8 N.

Fase gerak Buat campuran 700 ml metanol P, 250 ml air dan 50 ml asam asetat glasial P. Larutkan 5 g natrium-1-heptansulfonat P dalam campuran tersebut. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Gentamisin Sulfat BPFI, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,65 mg per ml. Masukkan 10 ml larutan ini ke dalam tabung reaksi yang sesuai, tambahkan 5 ml isopropanol P dan 4 ml Larutan o-faldehida, campur, tambahkan isopropanol P hingga 25 ml. Panaskan pada 60° di atas tangas air selama 15 menit, dinginkan.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada Larutan baku menggunakan zat uji.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 330 nm dan kolom 10 cm x 5 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur. Faktor kapasitas yang ditentukan dari puncak gentamisin C_1 antara 2 dan 7, efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak gentamisin C_2 tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; resolusi, R , antara setiap dua puncak tidak kurang dari 1,25 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan tinggi puncak jika disebutkan respons puncak.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Urutan elusi adalah gentamisin C_1 , gentamisin C_{1a} , gentamisin C_{2a} dan gentamisin C_2 . Hitung persentase kandungan gentamisin C_1 , gentamisin C_{1a} , gentamisin C_{2a} dan gentamisin C_2 dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_f}{r_s} \right)$$

r_f adalah respons puncak gentamisin tertentu; r_s adalah jumlah respons keempat puncak. Kandungan gentamisin C_1 antara 25% dan 50%, kandungan gentamisin C_{1a} antara 10% dan 35%, jumlah kandungan gentamisin C_{2a} dan gentamisin C_2 adalah antara 25% dan 55%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera gentamisin sulfat steril, memenuhi syarat uji Sterilitas <71> dan Endotoksin bakteri <201> seperti tertera pada Injeksi Gentamisin. Jika pada etiket tertera gentamisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan

injeksi, memenuhi syarat uji Endotoksin bakteri <201> seperti tertera pada Injeksi Gentamisin.

Penetapan potensi Lakukan penetapan potensi seperti tertera pada Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika Gentamisin sulfat digunakan untuk penyediaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI GENTAMISIN SULFAT Gentamycin Sulfate Injection

Injeksi Gentamisin Sulfat adalah larutan steril dari gentamisin sulfat dalam Air untuk Injeksi. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung dapar, pengawet dan sekuestran yang sesuai, kecuali jika ditujukan untuk penggunaan intratekal, hanya boleh mengandung zat tonisitas yang sesuai.

Pemerian Larutan jernih; agak kuning; bau lemah.

Baku pembanding Gentamisin Sulfat BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. Endotoksin BPFI; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran kloroform P-larutan amonium hidroksida P (1 dalam 3,5)-metanol P (20:10:13).

Penjerap Lempeng silika gel P dengan ketebalan lempeng 0,25 mm dan ukuran pori rata-rata 6 nm.

Larutan baku Timbang sejumlah Gentamisin Sulfat BPFI larutkan hingga diperoleh larutan yang setara dengan 20 µg gentamisin.

Larutan uji Gunakan sediaan injeksi.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama Larutan baku dan Larutan uji [Catatan Jika perlu encerkan injeksi dengan air hingga diperoleh larutan uji yang mengandung gentamisin 1000 µg per ml; jika injeksi mengandung kurang dari 1000 µg per ml, totolkan beberapa kali, tiap kali penotolan tidak lebih dari 20 µl hingga setara dengan 20 µg gentamisin.

Biarkan kering sebelum penotolan berikutnya.] Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak di lapisan bawah. Eluasi hingga Fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan di udara, paparkan lempeng pada uap iodum dari kristal iodum dalam bejana: intensitas dan harga R_f ketiga bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari Larutan baku.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,71 unit Endotoksin FI per mg gentamisin.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi Antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap menggunakan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh enceran *Larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku (gentamisin 0,1 µg per ml).

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya wadah kaca Tipe I.

KRIM GENTAMISIN SULFAT **Gentamycin Sulfate Cream**

Krim Gentamisin Sulfat mengandung Gentamisin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. Segera gunakan zat yang telah kering secara cepat pada udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Kocok sejumlah krim setara dengan lebih kurang 5 mg gentamisin dengan campuran 200 ml *kloroform P* dan 5 ml air. Biarkan memisah, saring lapisan air: filtrat memenuhi uji *Identifikasi* dalam *Injeksi Gentamisin Sulfat*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Salep Gentamisin Sulfat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat ditekan atau dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebihan.

SALEP GENTAMISIN SULFAT **Gentamycin Sulfate Ointment**

Salep Gentamisin Sulfat mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% Gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam, sebelum digunakan. Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Kocok sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg gentamisin dengan campuran 200 ml *kloroform P* dan 5 ml air. Biarkan memisah, saring lapisan air: filtrat memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada injeksi *Gentamisin Sulfat*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; gunakan 20 ml campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi Antibiotik secara mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 1 mg gentamisin, kocok dengan lebih kurang 50 ml *eter P* dalam corong pemisah, ekstraksi empat kali, setiap kali dengan 20 ml *Dapar nomor 3*. Kumpulkan ekstrak air, encerkan bertahap dengan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube dan hindarkan dari panas yang berlebihan.

SALEP MATA GENTAMISIN SULFAT **Gentamycin Sulfate Ophthalmic Ointment**

Salep Mata Gentamisin Sulfat mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% Gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak

lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Kocok sejumlah salep mata yang setara dengan lebih kurang 5 mg gentamisin dengan campuran 200 ml *kloroform P* dan 5 ml air. Biarkan memisah, saring lapisan air: filtrat memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Injeksi Gentamisin Sulfat*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Air* dan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Salep Gentamisin Sulfat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube salep mata dan hindarkan dari panas yang berlebihan.

TETES MATA GENTAMISIN SULFAT Gentamycin Sulfate Ophthalmic Solution

Tetes Mata Gentamisin Sulfat adalah larutan Gentamisin Sulfat steril yang didapar dan mengandung pengawet. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% Gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

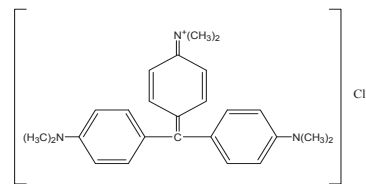
pH <1071> Antara 6,5 dan 7,5.

Syarat lain Memenuhi syarat *Identifikasi* seperti tertera pada *Injeksi Gentamisin Sulfat* dan memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, jika diuji seperti tertera pada *Penyaring membran*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Injeksi Gentamisin Sulfat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas yang berlebih.

GENTIAN VIOLET Gentian Violet



[4-[Bis(p-(dimetilamino)fenil)metilen]-2,5-sikloheksadien-1-ilidan]-dimetilamonium klorida
[548-62-9]

C₂₅H₃₀ClN₃

BM 407,99

Gentian Violet mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₂₅H₃₀ClN₃, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; hijau gelap atau kepingan berkilau hijau; mengkilat metalik; bau lemah.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam gliserin dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Tambahkan lebih kurang 1 mg zat dalam 1 ml *asam sulfat P*: larut dalam asam disertai terjadinya warna jingga atau merah coklat. Bila larutan diencerkan secara hati-hati dengan air, warna berubah menjadi coklat, kemudian hijau dan akhirnya biru.

B. Larutkan 20 mg zat dalam 10 ml air dan tambahkan 5 tetes *asam klorida P*. Pada 5 ml larutan tersebut teteskan *asam tanat LP*: terbentuk endapan biru tua.

C. Pada sisa larutan yang diperoleh pada uji *Identifikasi B*, tambahkan lebih kurang 500 mg serbuk *zink P*, hangatkan campuran: larutan segera tidak berwarna. Tambahkan 1 tetes larutan tidak berwarna tersebut ke atas kertas saring yang ditetesi *amonium hidroksida 6 N*: terjadi warna biru pada daerah kontak kedua tetesan.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,5%.

Zat tidak larut dalam etanol Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1,0 g zat, dididihkan dengan 50 ml *etanol P* menggunakan pendingin balik selama 15 menit. Saring melalui krus penyaring yang telah ditara, cuci residu pada penyaring dengan *etanol P* panas hingga cairan pencuci tidak berwarna ungu, keringkan krus pada suhu 105° selama 1 jam.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Campur 300 mg zat dengan masing-masing

2,5 g serbuk *kalium nitrat P* dan *natrium karbonat anhidrat P*, panaskan campuran dalam krus hingga zat organik teroksidasi sempurna. Larutkan residu yang telah dingin dalam 15 ml *asam sulfat 2 N* dan uapkan larutan dengan pemanasan hingga timbul uap putih berlebihan, larutkan residu dalam 35 ml air.

Timbal <401> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji sebagai berikut: Masukkan 1,0 g kedalam labu Kjeldahl kecil, tambahkan 5 ml *asam sulfat P* dan masukkan corong kecil ke dalam labu. Putar labu perlahan-lahan hingga asam sulfat membasahi gentian violet dengan sempurna, kemudian panaskan perlahan-lahan hingga karbonisasi sempurna. Dinginkan residu dan tambahkan 5 ml *asam nitrat P*, panaskan perlahan-lahan hingga timbul asap putih berlebihan. Biarkan dingin dan tambahkan 5 ml *asam nitrat P*, panaskan kembali hingga terjadi asap putih. Dinginkan, kemudian tambahkan 25 ml air dengan hati-hati dan didihkan beberapa menit. Setelah dingin, netralkan larutan terhadap kertas lakmus dengan *amonium hidroksida P*, tambahkan 5 ml *asam nitrat P*. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air secukupnya sampai tanda. Gunakan 20 ml larutan sebagai larutan uji. Lakukan penetapan blangko.

Zink Tidak lebih dari 0,05%

Larutan baku induk zink Timbang saksama 1 g *zink P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml *asam nitrat P*, campur sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku induk zink* dengan air hingga kadar zink 0,50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat dalam krus yang telah ditara. Abukan dalam alat pengabuan suhu rendah hingga bobot tetap. Pipet 10 ml *asam nitrat 6 N* ke dalam krus, panaskan hingga abu larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat larutan blangko pereaksi.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji* dan larutan blangko pada pita emisi zink 213,9 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu tabung katoda zink dan nyala udara-asetilen, menggunakan air sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku* yang masing-masing telah dikoreksi terhadap larutan blangko.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lapisan atas yang dipisahkan dari campuran air-butir alkohol *P*-asam asetat glasial *P* (100:80:20).

Larutan uji Larutkan 10 mg zat dalam 10 ml metanol *P*.

Enceran larutan uji Masukkan 1,0 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran silika gel *P* yang telah dioktadesilsilanisasi setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati bercak: bercak utama. Jika ada bercak lain, tidak lebih dari satu bercak *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 300 ml, tambahkan 25 ml air dan 10 ml *asam korida P*. Ganti udara dalam labu dengan karbon dioksida *P*, alirkan gas karbon dioksida *P* melalui labu selama pengujian. Tambahkan 50,0 ml *titan(III) klorida 0,1 N LV*, panaskan hingga mendidih, lanjutkan pendidihan perlahan-lahan selama 10 menit sambil sesekali digoyang. Dinginkan larutan, tambahkan 5 ml larutan *amonium tiosianat P* (1 dalam 10) dan titrasi dengan *besi(III) amonium sulfat 0,1 N LV* sampai terjadi warna merah lemah. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml titan(III) klorida 0,1 N setara dengan 20,40 mg C₂₅H₃₀ClN₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GIPS PEMBALUT Plaster of Paris Bandage

Gips Pembalut terdiri dari kasa katun linen yang dikelantang, diimpregnasi secara rata dengan kalsium sulfat yang telah didehidrasi sehingga sebagian besar mengandung bentuk hemihidrat $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, dapat ditambahkan perekat dan bahan pengatur waktu mengeras. Praktis bebas dari serbuk yang lepas. Pembalut yang panjangnya kurang dari 5 meter, tidak ada sambungan; sambungan pada pembalut lebih panjang, terbuat dari perekat yang sesuai, bukan dengan cara dijahit. Mengandung tidak kurang dari 88,0% kalsium sulfat dihitung sebagai $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$.

Identifikasi serat <841> Memenuhi syarat *Uji katun*; lakukan penetapan menggunakan kain yang telah dibebaskan dari kalsium sulfat yang diperoleh pada penetapan *Bobot per satuan luas*.

Jumlah benang per 10 cm <871> *Metode I* dan *Metode II* Jumlah benang arah melebar: antara 71 dan 79. Jumlah benang arah memanjang: antara 143 dan 157; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembalut tidak meregang Metode I* dan *Metode II* dalam *Jumlah Benang per Satuan Panjang* <871> menggunakan kain yang

telah dibebaskan dari kalsium sulfat dengan cara merontokkan.

Bobot per satuan luas

Kain Tidak kurang dari 24 g per m²; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 25 g, hitung luasnya. Cuci baik-baik dengan air dingin, peras dengan tangan setelah tiap pencucian, saring melalui pengayak dengan ukuran nominal lubang 106 µm, kembalikan benang atau serat yang terlepas pada pengayak ke kain semula. Tambahkan 400 ml air pada bahan, panaskan perlahan dan didihkan selama 1 menit. Dinginkan dengan penambahan lebih kurang 400 ml air, enaptuahkan cairan melalui pengayak dengan ukuran nominal lubang 106 µm dan peras dengan tangan untuk mengeluarkan air sebanyak mungkin dari bahan. Ulangi pendidihan dan pencucian seperti di atas lima kali, tiap kali dengan 400 ml air. Masukkan bahan dan benang atau serat yang terlepas ke dalam gelas piala. Tambahkan larutan *diastase P* 0,5% secukupnya hingga bahan terendam, panaskan pada suhu 70° hingga bebas pati. Ulangi pendidihan dan pencucian dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Pembalut Tidak kurang dari 340 g per m²; lakukan penetapan seperti tertera pada *Sediaan tanpa perekat Metode III* dalam *Bobot per Satuan Luas* <771>.

Waktu mengeras Massa gips masih dapat dibentuk selama tidak kurang dari 1 menit setelah pembalut diangkat dari air dan harus mengeras setelah 8 menit. Pada saat mengeluarkan gulungan gips dari batang logam tidak boleh remuk karena tekanan jari. Lakukan penetapan menggunakan seluruh pembalut, jika sediaan berbentuk lembaran atau gulungan, gunakan satu potong berukuran 2,7 m x 7,5 cm, gulung pembalut secara longgar pada batang plastik yang sesuai dan celupkan dengan sudut 45° dalam air pada suhu 30°, biarkan terendam sampai basah tidak lebih lama dari 15 detik. Angkat dari air, tekan untuk mengeluarkan kelebihan air, tetapi hindari kehilangan banyak gips dan gulung pembalut secara konsentrik pada batang logam silindris halus yang tidak menyerap dengan diameter 5 cm, usahakan agar setiap lapisan berikutnya tergulung di atas lapisan sebelumnya untuk menjamin agar cukup menjadi satu.

Penetapan kadar kalsium sulfat hemihidrat Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama pembalut seluas lebih kurang 75 cm² dan keringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml berisi 200 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, kocok hingga kalsium sulfat larut, netralkan dengan *amonium hidroksida 5 M*, tambahkan 10 ml larutan *dapar ammonia pH 10,0* encerkan dengan air sampai tanda, saring. Netralkan 50,0 ml filtrat dengan *asam klorida 2 N* dan tambahkan 5 ml campuran larutan yang mengandung *amonium klorida P* 6,75%, *amonium hidroksida P* 65,0% v/v, *magnesium sulfat P* 0,0616% dan *dinatrium edetat P* 0,093%. Tambahkan 1 ml larutan

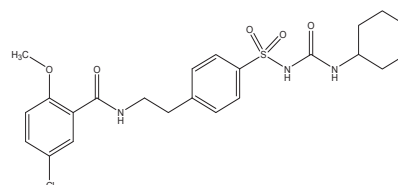
natrium dietil ditiokarbamat P 0,1% dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* menggunakan 0,25 - 0,30 ml larutan indikator yang mengandung *hitam eriokrom P* 0,5% dan *hidroksilamina hidroksida P* 4,5% dalam *metanol P*.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,1M*
setara dengan 14,52 mg *CaSO₄.H₂O*

Cuci kain sisa dengan air dingin, lewatkan cairan cucian melalui pengayak dengan ukuran nominal lubang 106 µm, satukan benang atau serat yang terlepas dengan kain, keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Hitung kadar dalam persen *CaSO₄.H₂O* dalam kalsium sulfat.

GLIBENKLAMIDA

Glibenclamide



1-[4-{2-(5-kloro-2-metoksibenzamido) etil} benzen sulfonil] 3-sikloheksilurea [10238-21-8]

$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

BM 494,0

Glibenklamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol dan metanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Glibenklamida BPFI*; *Cemaran A Glibenklamida BPFI*; *Cemaran B Glibenklamida BPFI*; *Glikazida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glibenklamida BPFI*; Jika ada perbedaan, basahkan sejumlah zat dengan *metanol P*, gerus dan lakukan pengeringan pada 100°-105°. Ulangi penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

B. Buat larutan 1 mg per ml dalam *metanol P*. Pipet 10 ml larutan dan tambahkan 1 ml *asam klorida P* (103 g per 1000 ml). Encerkan dengan *metanol P* sampai 100 ml. Ukur serapan pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm. Serapan maksimum tercapai pada

panjang gelombang 275 dan 300 nm. Serapan jenis maksimum berturut-turut adalah 61 - 65 dan 27 - 32.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etanol P-asam asetat glasial P-sikloheksan P-metilen klorida P* (5:5:45:45).

Pelarut Campuran *metanol P-metilen klorida P* (1:1).

Larutan uji Timbang sejumlah zat dan larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang sejumlah *Glibenklamida BPFI* dan larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* lempeng kromatografi campuran *silika gel GF₂₅₄*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Ukuran dan harga *R_F* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

D. Larutkan 20 mg zat dalam 2 ml *asam sulfat P*. Larutan tidak berwarna dan menunjukkan fluoresensi biru pada cahaya ultraviolet 365 nm. Larutkan 0,1 g *kloral hidrat P* dalam larutan tersebut. Dalam waktu lebih kurang 5 menit, warna berubah menjadi kuning dan setelah 20 menit berubah menjadi kecoklatan.

Jarak lebur <1021> Antara 169° dan 174°.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 20 bpj; Lakukan pengujian menggunakan 1,0 g zat yang diperlakukan sebagai berikut: Masukkan zat dalam krus silika, campur dengan 0,5 g *magnesium oksida P*. Pijarkan hingga warna putih homogen atau massa putih keabuan. Jika setelah 30 menit pemijaran massa masih berwarna, biarkan dingin, aduk menggunakan batang pengaduk dan ulangi pemijaran. Jika perlu lakukan pengulangan mulai dari pengadukan. Panaskan pada 800° selama lebih kurang 1 jam. Larutkan residu menggunakan dua kali 5 ml campuran *asam klorida P* dan air (1:1). Tambahkan 0,1 ml *larutan fenolfalein LP* dan *amonium hidroksida P* hingga terbentuk warna merah muda. Dinginkan, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga larutan tidak berwarna dan tambahkan 0,5 ml *asam asetat glasial P*. Saring jika perlu, cuci penyaring dan encerkan dengan air hingga 20 ml.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran 20 ml larutan *trietilamin P* (101,8 g/l yang baru didestilasi dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*) dan 50 ml *asetonitril P*. Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan B Buat campuran *Larutan A*-air-asetonitril *P* (20:65:15).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Buat larutan dalam *metanol P* yang mengandung 2,5 mg zat per ml. Gunakan segera.

Larutan baku 1 Timbang lebih kurang 5 mg *Cemaran A Glibenklamida BPFI* dan 5 mg *Cemaran B Glibenklamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 20-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Encerkan 2 ml *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga 100 ml. Pipet 5 ml larutan ini dan encerkan dengan *metanol P* hingga 50 ml.

Larutan baku 3 Timbang 5 mg *Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan *metanol P* dan tambahkan 2 ml *Larutan uji*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini dan encerkan dengan *metanol P* hingga 10 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa dan “*endcapped*” dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-15	45	55
15-30	45→5	55→95
30-40	5	95
40-41	5→45	95→55
41-55	45	55

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 3*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak glibenklamida lebih kurang 5 menit; waktu retensi relatif cemaran A glibenklamida dan cemaran B glibenklamida berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 0,6; resolusi, *R*, antara puncak glibenklamida dan gliklazida lebih kurang 5,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Tidak lebih dari 0,5% cemaran A atau respons puncak cemaran A *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran A *Larutan baku 1*; tidak lebih dari 0,5% cemaran B atau respons puncak cemaran B *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran B *Larutan baku 1*; tidak lebih dari 0,2% cemaran lain dihitung terhadap *Larutan baku 2* atau respons puncak cemaran lain *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran lain *Larutan baku 2*; tidak lebih dari 2 puncak *Larutan uji* mempunyai respons yang lebih besar dari setengah respons puncak utama *Larutan baku 2* atau tidak lebih dari 0,1%. Tidak lebih dari 0,5% total cemaran atau tidak lebih dari 2,5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2*; abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,25 respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,05%).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 100 ml *etanol P* dan lakukan pemanasan untuk melarutkan. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan indikator *fenolftalein LP* sampai terjadi warna merah muda.

*Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 49,40 mg C₂₃H₂₈ClN₃O₅S*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GLIBENKLAMIDA

Glibenclamide Tablet

Tablet Glibenklamida mengandung Glibenklamida, C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding 4-[2-(5-Kloro-2-metoksi benzamido)etil]benzensulfonamida BPFI; Metil N-4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil] benzensulfonil karbamat BPFI; Glibenklamida BPFI.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Pada pengujian *Senyawa sejenis*, bercak utama dari *Larutan baku 1* sesuai dengan *Larutan baku 4*.

Senyawa sejenis

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah serbuk tablet mengandung 20 mg glibenklamida, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 5 ml campuran diklorometan *p*-aseton *P* (20:10). Uapkan kumpulan ekstrak sampai kering pada suhu tidak lebih dari 40° pada tekanan (2kPa) 15,04 mmHg. Larutkan residu dalam 4 ml campuran kloroform *P*-metanol *P* (1:1).

Larutan baku 2 Larutan 4-[2-(5-Kloro-2-metoksi benzamido)etil]benzensulfonamida BPFI 0,012% dalam campuran kloroform *P*-metanol *P* (1:1).

Larutan baku 3 Larutan Metil N-4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil] benzene sulfonil karbamat BPFI 0,0020% dalam campuran kloroform *P*-metanol *P* (1:1).

Larutan baku 4 Larutan Glibenklamida BPFI 0,5% dalam campuran kloroform *P*-metanol *P* (1:1).

Fase gerak Campuran kloroform *P*-sikloheksan *P*-etanol *P*-asam asetat glasial *P* (45:45:5:5).

Prosedur Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>. Totolkan secara

terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan *Larutan baku 4* pada lempeng kromatografi *Silika gel GF₂₅₄*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan mengering di udara, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tiap bercak yang sesuai dengan 4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil] benzensulfonamida dan metil N-4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil] benzensulfonilkarbamat dari *Larutan baku 1* tidak lebih intensif dari masing-masing bercak yang diperoleh dari *Larutan baku 2* dan *Larutan baku 3*.

Keseragaman kandungan Tablet yang mengandung glibenklamida 5 mg atau kurang, memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*: Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Serbukkan satu tablet, tambahkan dengan campuran 2,0 ml air dan 20,0 ml *metanol P*, campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

Larutan baku Pada 20,0 ml larutan Glibenklamida BPFI 0,025% dalam *metanol P*, tambahkan 2,0 ml air, campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung kandungan C₂₃H₂₈ClN₃O₅S dalam tiap tablet dengan membandingkan terhadap kadar Glibenklamida BPFI.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml campuran dinatrium hidrogen fosfat anhidrat 0,8134% dan kalium dihidrogen fosfat 0,1350%.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₂₃H₂₈ClN₃O₅S yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran kalium dihidrogen fosfat *P* (atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat *P*)-asetonitril *P* (40:60). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama Glibenklamida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Filtrat alikuot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit, pertahankan suhu kolom pada suhu ruang.

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-larutan kalium fosfat monobasa *P* 1,36% yang sebelumnya diatur pH hingga 3,0 dengan *asam fosfat P* (47:53).

Larutan baku Larutkan 50 mg *Glibenklamida BPFI* dalam 10,0 ml *metanol P*, sonikasi selama 20 menit, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga 50,0 ml. Encerkan 1 bagian larutan menjadi 4 bagian dengan *metanol P*. Pada 20,0 ml larutan tambahkan 2,0 ml air, campur.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg *glibenklamida*, tambahkan campuran 2,0 ml air dan 20,0 ml *metanol P*, campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom baja tahan karat 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama lebih kurang 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dalam zat uji dengan rumus:

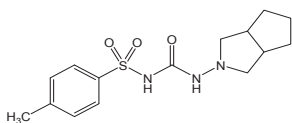
$$22C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Glibenklamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GLIKLAZIDA

Gliclazide



1-(heksahidrosiklopenta[c]pirol-2(1H)-il)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl] urea [21187-98-4]

$C_{15}H_{21}N_3O_3S$

BM 323,4

Gliklazida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam metilen klorida; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Gliklazida BPFI*, *Cemaran B Gliklazida BPFI* (2-nitroso-oktahidrosiklopenta [c]pirol), *Cemaran F Gliklazida BPFI* (1-(heksahidrosiklopenta[c]pirol-2(1H)-il-3-(2-metilfenil)sulfonyl]urea).

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gliklazida BPFI*.

Logam berat <371>Metode *V* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan pada suhu antara 100° hingga 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]

Fase gerak Buat campuran *trietilamin P*-*asam trifluoroasetat P*-*asetonitril P*-air (0,1:0,1:45:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 23 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Pelarut Buat campuran *asetonitril P*-air (45:55).

Larutan baku 1 Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat dan 15 mg *Cemaran F Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dengan 23 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Cemaran F Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dengan 45 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan

ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara 2 puncak utama tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 3* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Lanjutkan kromatografi terhadap *Larutan uji* selama dua kali waktu retensi gliklazida, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak yang sesuai dengan respons cemaran F gliklazida dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran F gliklazida dalam *Larutan baku 3* (0,1%); respons puncak selain puncak utama dan puncak yang sesuai dengan cemaran F gliklazida tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,1%); jumlah semua respons puncak tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,2%); Abaikan semua puncak yang mempunyai respons puncak kurang dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan baku 1*.

Cemaran B gliklazida Tidak lebih dari 2 bpj; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Cemaran B Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 12 ml *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, tambahkan 12 ml *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan 2,5 ml *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Kocok selama 10 menit, simpan pada suhu 4° selama 30 menit dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons semua puncak yang sesuai dengan Cemaran B Gliklazida dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak yang sesuai dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat anhidrat P*. Titrasi

dengan *asam perklorat 0,1 M LV* dan tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 M setara dengan 32,34 mg C₁₅H₂₁N₃O₃S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GLIKLAZIDA

Gliclazide Tablet

Tablet Gliklazida mengandung Gliklazida, C₁₅H₂₁N₃O₃S, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gliklazida BPFI*. 1-(3-azabisiklo [3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonilurea BPFI.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,16 g gliklazida dengan 20 ml *diklorometan P*, sentrifus dan uapkan beningan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gliklazida BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,4*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan uji Pipet 10 ml alikuot dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm. Encerkan sejumlah filtrat dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 62 mg *Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dalam 20 ml *metanol P* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan, masukkan dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah gliklazida, C₁₅H₂₁N₃O₃S, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan lebih kurang 226 dan 290 nm. Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Buat koreksi nilai serapan dengan cara mengurangi nilai serapan pada 226 nm dengan nilai serapan pada 290 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) C₁₅H₂₁N₃O₃S dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]

Fase gerak Buat campuran *trietilamin P-asam trifluoroasetat P-asetonitril P-air* (0,1:0,1:45:55), saring

dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran *asetonitril P*-air (45:55).

Larutan uji 1 Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 800 mg gliklazida dengan 200 ml *asetonitril P* selama 1 jam dan saring. Encerkan 10,0 ml filtrat dengan campuran *asetonitril P*-air (1:2) hingga 50 ml.

Larutan uji 2 Encerkan 1,0 ml *Larutan uji 1* dengan *Pelarut* hingga 500 ml.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Gliklazida BPFI* dan 15 mg *1-(3-azabisiklo [3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonilurea BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 8 mg *1-(3-azabisiklo [3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonil urea BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antar puncak tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2* dan *Larutan baku 2* ke dalam kromatograf. Untuk *Larutan uji 1* lanjutkan elusi sampai dua kali waktu retensi puncak utama, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons setiap puncak yang sesuai dengan *1-(3-azabisiklo[3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonilurea* dalam *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,2%). Respons puncak lain selain puncak utama tidak lebih besar dari puncak utama *Larutan uji 2* (0,2%) dan jumlah semua respons puncak selain puncak utama tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan uji 2* (0,4%). Abaikan puncak yang mempunyai respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak yang sesuai dengan gliklazida dalam *Larutan uji 2* (0,05%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]

Fase gerak, *Larutan baku 1* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet

setara dengan lebih kurang 800 mg gliklazida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Kocok selama 1 jam dan saring. Pipet 10 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (2:3) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dalam 10 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (2:3) sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg gliklazida, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

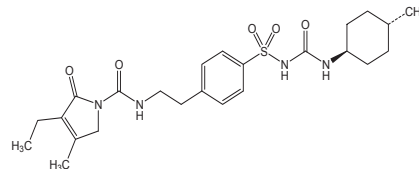
$$4000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Gliklazida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

GLIMEPIRIDA

Glimepiride



1-[[p-[2-(3-Etil-4-metil-2-okso-3-pirolin-1-karboksamido)etil]fenil]sulfonil]-3-(trans-4-metilsikloheksil)urea
[93479-97-1]

$C_{24}H_{34}N_4O_5S$

BM 490,62

Glimepirida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam metanol; agak sukar larut dalam metilen klorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Glimepirida BPFI*, *Senyawa Sejenis A Glimepirida BPFI* [isomer cis-glimepirida], *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI* [glimepirida sulfonamida], *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI* [glimepirida uretan], *Senyawa Sejenis D Glimepirida BPFI* [isomer 3-glimepirida].

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Glimepirida BPFI.

Air <1031> Metode Ic Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara menimbang saksama 0,25 g zat, keringkan diatas penyaring molekuler (2 mm, porositas 0,4 nm), larutkan dan encerkan dengan dimetilformamida P hingga 5,0 ml. Gunakan 1,0 ml larutan ini dan lakukan penetapan blangko menggunakan 1,0 ml pelarut.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Isomer-cis (Senyawa Sejenis A Glimepirida) Tidak lebih dari 0,8% Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Masukkan 100 ml isopropil alkohol P ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 1 ml asam asetat glasial P, encerkan dengan heksan P sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Larutkan lebih kurang 1 mg Senyawa Sejenis A Glimepirida BPFI dalam 1 ml metilen klorida P. Tambahkan 3 ml Fase gerak, dan campur.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg Glimepirida BPFI masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, dan larutkan dalam 5 ml metilenklorida P. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 50 µl Larutan kesesuaian sistem persediaan, dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, dan larutkan dalam 5 ml metilen klorida P. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 15 cm x 3 mm berisi bahan pengisi L20 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. [Catatan Penetapan dapat juga dilakukan dengan menggunakan kolom 15 cm x 4,6 mm, 25 cm x 4,6 mm, 12,5 cm x 4 mm, atau 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L20. Disarankan laju alir lebih kurang 1,1 ml per menit untuk kolom 4,6 mm dan lebih kurang 0,8 ml permenit untuk kolom 4,0 mm.] Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif glimepirida dan isomer-cis glimepirida berturut-turut adalah tidak lebih dari 1,0 dan 0,9; perbandingan "signal to noise" puncak isomer-cis glimepirida tidak kurang dari 15.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak isomer-cis glimepirida dan glimepirida. Hitung persentase isomer-cis glimepirida dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \frac{r_{cis}}{(r_{cis} + r_G)}$$

r_{cis} dan r_G berturut-turut adalah respons puncak isomer-cis glimepirida dan glimepirida.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel		
Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis B Glimepirida	0,2	0,4
Senyawa Sejenis C Glimepirida	0,3	0,1
Senyawa Sejenis D Glimepirida	1,1	0,2
Cemaran tidak spesifik	-	0,1
Jumlah semua cemaran	-	0,5

Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Enceran larutan uji 1 Pipet 5 ml Larutan uji ke dalam labu tentukur 100-ml, dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Larutan mengandung glimepirida lebih kurang 1 µg per ml.

Enceran larutan uji 2 Pipet 1 ml Enceran larutan uji 1 ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan uji, Enceran larutan uji 1 dan Enceran larutan uji 2 ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak glimepirida yang diperoleh dari Enceran larutan uji 1 dan semua respons puncak lain kecuali puncak glimepirida dalam Larutan uji. Abaikan setiap puncak dengan respons kurang dari respons puncak glimepirida dalam Enceran larutan uji 2. Lanjutkan eluasi sampai 2,5 kali waktu retensi puncak glimepirida. Hitung persentase dari setiap senyawa sejenis dan setiap cemaran yang tidak diketahui dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar glimepirida dalam mg per ml *Enceranlarutan uji 1*; C_U adalah kadar glimepirida dalam mg per ml *Larutan uji*; r_u adalah respons puncak dari masing-masing puncak *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak glimepirida dari *Enceran larutan uji 1*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 0,5 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 500 ml air. Atur pH hingga 2,1 - 2,7 dengan penambahan *asam fosfat P* dan tambahkan 500 ml *asetonitril P*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glimepirida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung masing-masing 0,1 mg per ml *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI*, *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI*, dan *Senyawa Sejenis D Glimepirida BPFI* dalam *Pengencer*. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [Catatan *Pertahankan Larutan uji pada suhu tidak lebih dari 12°, dan simpan tidak lebih dari 15 jam.*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 25 cm x 4 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan identifikasi puncak glimepirida dan adanya puncak senyawa sejenis yang sesuai seperti tertera pada *Tabel*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glimepirida, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$10000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{100}{100 - L} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Glimepirida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *L* adalah kadar

air yang ditetapkan pada *Penetapan kadar air*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak glimepirida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya dan simpan pada suhu tidak lebih dari 25°.

TABLET GLIMEPIRIDA

Glimepiride Tablet

Tablet *Glimepirida* mengandung *Glimepirida*, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Glimepirida BPFI*, *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI* [*glimepirida sulfonamida*], *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI* [*glimepirida uretan*].

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel	
Cemaran	Batas (%)
Senyawa Sejenis B <i>Glimepirida</i>	2,5
Masing-masing cemaran lain	0,5
Total cemaran (tidak termasuk senyawa sejenis B <i>Glimepirida</i>)	1,0
Jumlah semua cemaran	3,5

Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan *Simpan larutan yang mengandung Glimepirida tidak lebih dari 24 jam.*]

Fase gerak dan Pengencer Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung 0,04 mg per ml *Glimepirida BPFI* dan masing-masing 0,02 mg per ml *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI* dalam *Pengencer*. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan sensitivitas Pipet 5 ml *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam tabung sentrifuga 50 ml. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml, berdasarkan

jumlah yang tertera pada etiket. Sonikasi pada suhu tidak lebih dari 20° selama 5 sampai 10 menit, dengan sesekali digoyang, sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida tidak kurang dari 4 dan simpangan baku relatif puncak glimepirida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; waktu retensi relatif senyawa sejenis B glimepirida, senyawa sejenis C glimepirida dan glimepirida berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,3; dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, hitung perbandingan “*signal-to-noise*”, S/N, untuk puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida dengan rumus:

$$\left(\frac{2H}{h} \right)$$

H adalah tinggi puncak dari senyawa sejenis, dan *h* adalah amplitudo dari rata-rata garis dasar “*noise*” yang terukur. S/N dari setiap puncak tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak glimepirida. Hitung persentase setiap cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

F adalah faktor respons relatif, 1,3 untuk senyawa sejenis B glimepirida dan 1,0 untuk cemaran lain; *r_U* adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan *r_S* adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*. Abaikan setiap puncak yang kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Simpan larutan yang mengandung Glimepirida tidak lebih dari 24 jam.]

Fasa gerak Larutkan 0,5 g natrium fosfat monobasa *P* dalam 500 ml air. Atur pH 2,1 - 2,7 dengan penambahan asam fosfat 10%, tambahkan 500 ml asetonitril *P*.

Pengencer Buat campuran asetonitril *P*-air (9:1).

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung 0,1 mg per ml Glimepirida BPFi dan masing-masing 0,02 mg per ml Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFi dan Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFi dalam Pengencer.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Glimepirida BPFi, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai untuk memperoleh kadar 0,1 mg per ml, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Tambahkan air lebih kurang 10% volume labu. Kocok hingga semua tablet larut. Tambahkan asetonitril *P* lebih kurang 70% volume labu, dan goyangkan. Sonikasi pada suhu tidak lebih dari 20° selama 5 sampai 10 menit, dengan sesekali dikocok. Biarkan hingga suhu ruang, tambahkan asetonitril *P* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 12,5 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak glimepirida tidak lebih dari 2,0; waktu retensi relatif senyawa sejenis B glimepirida, senyawa sejenis C glimepirida dan glimepirida berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,3 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung persentase glimepirida, C₂₄H₃₄N₄O₅S, dalam tiap tablet dengan rumus:

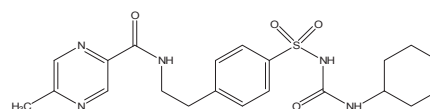
$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar Glimepirida BPFi dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar glimepirida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah mg per tablet yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak glimepirida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

GLIPIZIDA

Glipizide



1-Sikloheksil-3-[[p-[2-(5-metilpirazin karboksamido)etil]fenil]sulfonil]urea [29094-61-9]

C₂₁H₂₇N₅O₄S

BM 445,54

Glipizida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam metilen klorida dan dalam aseton; praktis tidak larut dalam etanol 96%. Larut dalam larutan alkali hidroksida encer.

Baku pembanding *Glipizida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI*; [N-{2-[(4-aminosulfonyl)-fenil]etil}-5-metil-pirazin karboksamida] ($C_{14}H_{16}N_4O_3S$ BM 320,37); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glipizida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Glipizida BPFI*.

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100⁰ selama 3 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,4%.

Logam berat <371> *Metode III*, tidak lebih dari 50 bpj.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 0,5% untuk masing-masing cemaran; dan tidak lebih dari 1,5% total cemaran [*Catatan Gunakan alat gelas berkadar aktinik rendah.*] Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar Tambahkan 4,0 ml *n-butilamin P* pada 1000 ml air. Atur pH 3,0±0,05 dengan *asam fosfat P*.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril *P-metanol P* (3:1:1).

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P-metanol P* (3:1:1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Buat larutan *Glipizida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 0,1 mg per ml.

Larutan baku Buat *Larutan baku Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 0,1 mg

per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung *Glipizida BPFI* lebih kurang 2 µg per ml dan *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* lebih kurang 2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 30⁰. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak glipizida lebih kurang 45 menit; waktu retensi relatif senyawa sejenis A glipizida lebih kurang 0,12 dan glipizida 1,0; waktu retensi relatif cemaran lain yang diketahui, metil-N-4-[2-(5-metilpirazin-2-karboksamido)etil]benzensulfonyl karbamat, lebih kurang 0,18; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk setiap puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A glipizida dalam zat uji dengan rumus:

$$6,25 \left(\frac{C_A}{W} \right) \left(\frac{r_A}{r_{SA}} \right)$$

C_A adalah kadar *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah glipizida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_A dan r_{SA} berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A glipizida yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam glipizida dengan rumus:

$$6,25 \left(\frac{C_G}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_{SG}} \right)$$

C_G adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang diperoleh dari *Larutan uji* dan r_{SG} adalah respons puncak dari glipizida yang diperoleh dari *Larutan baku*. W adalah glipizida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*. Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar [*Catatan Gunakan alat gelas berkadar aktinik rendah*] Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 13,8 gram *natrium fosfat monobasa P* dalam air, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Atur pH hingga $6,00 \pm 0,05$ dengan menambahkan *natrium hidroksida 2,0 N*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar* dan *metanol P* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glipizida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar 0,1 mg per ml. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dalam zat uji, dengan rumus:

$$400 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu ruang.

TABLET GLIPIZIDA

Glipizide Tablet

Tablet Glipizida mengandung Glipizida, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Glipizida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* [N-{2-[(4-aminosulfonyl)-

fenil]etil}-5-metil-pirazin karboksamida] ($C_{14}H_{16}N_4O_3S$ BM 320,70), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *toluen P-etil asetat P-asam format 98% (5:3:2)*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Glipizida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg glipizida masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup kaca, tambahkan 10 ml *metanol P*, tutup dan kocok. Sentrifus campuran ini dan gunakan larutan bening sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan memanjang dengan panjang lebih kurang 7 cm secara terpisah masing-masing 100 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat sampai lebih kurang 2,5 cm dari atas lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 80° selama 30 menit. Dinginkan, semprot lempeng dengan *larutan natrium hipoklorit P 0,5%* dan biarkan kering di udara. Semprot dengan *etanol P*, keringkan di udara dan semprot dengan campuran larutan *kanji P 1%* dan larutan *kalium iodida P 1%* (1:1) yang dibuat segar: Harga R_F bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_F bercak utama *Larutan baku*.

Disolusi <1221>

Media disolusi: 900 ml, cairan usus buatan LP (tanpa pankreatin).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ yang terlarut dengan mengukur alikuot dibandingkan dengan larutan baku *Glipizida BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, prosedur berikut ini digunakan jika diperlukan keseragaman kandungan. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak* dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Dapar* hingga setengah dari total volume labu tentukur, kocok dengan pengaduk mekanik selama 10 menit, hingga tablet hancur sempurna. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sonikasi selama 15 menit untuk memperoleh larutan dengan kadar glipizida lebih kurang 0,05 mg per ml. Saring melalui penyaring tahan pelarut.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg glipizida, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dalam zat uji, dengan rumus:

$$CV \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*, *V* adalah volume *Larutan uji* yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak glipizida, *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, dan **Fase gerak** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur dan larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glipizida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan tambahkan *Larutan baku persediaan* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Glipizida BPFI* lebih kurang 100 µg per ml dan *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* lebih kurang 0,5 µg per ml. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif glipizida 1,0 dan senyawa sejenis A glipizida lebih kurang dan 0,2; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A glipizida dan glipizida tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis A glipizida tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $N\{2-$

$[(4\text{-aminosulfonil})\text{-fenil}]\text{etil}\}$ -5-metil pirazinkarboksamida (*Senyawa sejenis A glipizida*) dalam zat uji, dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A glipizida *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan alat gelas berkadar aktinik rendah.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, **Fase gerak** dan **Larutan baku** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg glipizida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *metanol P* dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *dapar* sampai tanda dan sonikasi kembali selama 15 menit. Saring dengan penyaring tahan pelarut.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam glipizida. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

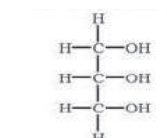
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah mg, *Glipizida* ($C_{21}H_{27}N_5O_4S$), dalam zat uji dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

GLISERIN Glycerin



Gliserol [56-81-5]
 $C_3H_8O_3$

BM 92,09

Gliserin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_3H_8O_3$.

Pemerian Cairan; jernih seperti sirup; tidak berwarna; rasa manis; hanya boleh berbau khas lemah (tajam atau tidak enak). Higroskopik; netral terhadap lakmus.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah lapisan tipis menunjukkan pita yang lebar dan kuat pada 2,7 - 3,3 μm , puncak kembar kuat pada lebih kurang 3,4 μm , maksimum pada lebih kurang 6,1 μm , daerah yang kuat serapannya antara 6,7 μm dan 8,3 μm , dan maksimum pada lebih kurang 7,1 μm , 7,6 μm dan 8,2 μm , dan serapan yang sangat kuat pada daerah pita lebih kurang 9,0 μm , 9,6 μm , 10,1 μm , 10,9 μm , dan 11,8 μm . [Catatan Gliserin yang mengandung kadar air rendah tidak menunjukkan maksimum pada lebih kurang 6,1 μm .]

Bobot jenis <981> Tidak kurang dari 1,249.

Warna Bandingkan warna zat dengan warna larutan yang dibuat dengan mengencerkan 0,40 ml *besi(III) klorida LK* dengan air hingga 50 ml dalam tabung pembanding warna dengan diameter sama dan amati dari atas terhadap latar belakang putih: tidak lebih gelap dari larutan pembanding.

Sisa pijaran <301> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 50 g zat dalam cawan porselen 100 ml terbuka, pijarkan dan biarkan sampai pijar. Dinginkan, basahkan residu dengan 0,5 ml *asam sulfat P*, dan pijarkan hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Klorida <361> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 7,0 g dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,002%; lakukan penetapan menggunakan 10,0 g dan bandingkan kekeruhan dengan 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g dalam 2 ml *asam klorida 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Senyawa terklorinasi Tidak lebih dari 30 bpj Cl; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 5 g zat, masukkan ke dalam labu alas bulat 100 ml, tambahkan 15 ml *morfolin P*, refluks selama 3 jam. Bilas kondensor dengan 10 ml air, tampung air bilasan ke

dalam labu, dan asamkan hati-hati dengan *asam nitrat P*. Masukkan larutan ke dalam tabung pembanding yang sesuai, tambahkan 0,50 ml *perak nitrat LP*, encerkan dengan air hingga 50,0 ml, campur; kekeruhan tidak lebih dari blangko yang ditambah 0,20 ml *asam klorida 0,020 N* tanpa direfluks.

Asam lemak dan ester Campur 50 g zat dengan 50 ml *air bebas karbon dioksida P* dan 5,0 ml *natrium hidroksida 0,5 N LV*, dididihkan campuran selama 5 menit, dinginkan. Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi kelebihan basa dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti pada *Titrasi residual dalam Titrimetri* <711>: diperlukan tidak lebih dari 1 ml *natrium hidroksida 0,5 N*.

Penetapan kadar

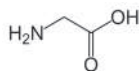
Larutan natrium periodat Larutkan 60 g *natrium metaperiodat P* dalam air yang mengandung 120 ml *asam sulfat 0,1 N* hingga volume 1000 ml. Tidak boleh dipanaskan. Jika larutan tidak jernih, saring melalui kaca masir. Simpan larutan dalam wadah tidak tembus cahaya, bersumbat kaca. Lakukan uji kesesuaian larutan sebagai berikut: **Larutan periodat encer:** pipet 10 ml ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pada lebih kurang 550 mg gliserin larutkan dalam 50 ml air, tambahkan 50,0 ml *Larutan periodat encer*. Sebagai blangko, pipet 50 ml *Larutan periodat encer* ke dalam labu berisi 50 ml air. Biarkan larutan selama 30 menit, kemudian pada masing-masing larutan tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml *kalium iodida LP*, kocok memutar. Biarkan selama 5 menit, tambahkan 100 ml air, dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, kocok terus menerus dan tambahkan 3 ml *kanji LP* menjelang titik akhir. Perbandingan volume *natrium tiosulfat 0,1 N* yang diperlukan untuk campuran gliserin-periodat dan yang diperlukan untuk blangko antara 0,750 dan 0,765.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 600 ml, encerkan dengan 50 ml air, tambahkan *biru bromotimol LP*, dan asamkan dengan *asam sulfat 0,2 N* sampai terjadi warna hijau mantap atau kuning kehijauan. Netralkan dengan *natrium hidroksida 0,05 N* hingga titik akhir berwarna biru mantap, tanpa warna hijau. Buat blangko yang berisi 50 ml air dan netralkan dengan cara yang sama. Pipet 50 ml *Larutan natrium periodat* ke dalam masing-masing gelas piala, campur dengan menggoyangkan hati-hati, tutup dengan kaca arloji, dan biarkan selama 30 menit pada suhu ruang (tidak lebih dari 35°) ditempat gelap atau dengan pengurangan cahaya. Tambahkan 10 ml campuran *etilen glikol P* dan air dengan volume sama, biarkan selama 20 menit. Encerkan masing-masing larutan dengan air hingga lebih kurang 300 ml, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga pH 8,1±0,1 untuk larutan uji dan pH 6,5±0,1 untuk blangko, menggunakan pH meter.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 9,210 mg $C_3H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

GLISIN Glycine



Glisin [56-40-6]
 $C_2H_5NO_2$

BM 75,07

Glisin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_2H_5NO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa agak manis. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Glisin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glisin BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,007%; larutan 1,0 g zat dalam air menunjukkan tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,0065%; larutan 3,0 g zat dalam air menunjukkan tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

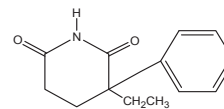
Senyawa terhidrolisis Dididihkan 10 ml larutan (1 dalam 10) selama 1 menit, diamkan selama 2 jam: larutan jernih dan mengalir seperti 10 ml larutan yang tidak dididihkan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam 100 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga berwarna hijau. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 7,507 mg $C_2H_5NO_2$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GLUTETIMIDA Glutetimide



2-Etil-2fenilglutarimida [77-21-4]
 $C_{13}H_{15}NO_2$

BM 217,27

Glutetimida yang telah dikeringkan di atas *Fosfor Pentoksida P* pada suhu 45° hingga bobot tetap, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{15}NO_2$

Baku pembanding *Glutetimida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 45° hingga bobot tetap sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glutetimida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 4000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Glutetimida BPFI*.

C. Harga R_f dari bercak utama pada kromatogram untuk *Enceran larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku A* pada pengujian *Kemurnian kromatografi*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 86° dan 89°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 45° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan *sikloheksan P* sebagai *Fase gerak A* dan campuran *etil asetat P-metanol P-air* (36:2:2) sebagai *Fase gerak B*.

Penjerap Campuran *silika gel P* dilapiskan pada lempeng 20 cm x 20 cm setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah diaktifkan dengan memanaskan pada suhu 100° selama 15 menit

Larutan baku Larutkan *Glutetimida BPFI* dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* dan campur hingga diperoleh kadar 1,0 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* untuk memperoleh larutan baku seperti tertera di bawah ini, dengan komposisi sebagai berikut:

Larutan baku	Pengenceran	Kadar baku (µg/ml)	Persentase (% untuk perbandingan dengan zat uji)
A	(1 dalam 2)	500	0,5
B	(2 dalam 5)	400	0,4
C	(3 dalam 10)	300	0,3
D	(1 dalam 5)	200	0,2
E	(1 dalam 10)	100	0,1

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat dan larutkan dalam *metanol P* sehingga diperoleh kadar 100 mg per ml.

Enceran larutan uji Encerkan sejumlah tertentu *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar 500 µg per ml.

Pereaksi penampak bercak Buat (1) larutan 500 mg kalium iodida *P* dalam 50 ml air, (2) larutan 1,5 g pati larut *P* dalam 50 ml air panas. Campur 10 ml masing-masing larutan dengan 4 ml *etanol P*. [Catatan *Pereaksi ini dapat digunakan sampai 3 atau 4 hari.*]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan uji* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi dengan dasar bersekat, yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak A* dan *B* secara terpisah, letakkan lempeng ke dalam dasar bejana kromatografi pada *Fase gerak B*, hingga merambat 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai tepi batas fase gerak, biarkan fase gerak menguap, keringkan pada suhu 100° hingga 110° selama 10 menit, uapi lempeng dengan gas klorin selama 1 menit dan keringkan dengan aliran udara kering pada suhu ruang selama 2 menit. Semprotkan lempeng dengan *Pereaksi penampak bercak*. Bandingkan intensitas bercak lain yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*: tidak ada bercak sekunder yang diamati pada kromatogram *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama pada *Larutan baku E* (0,1%) dan jumlah intensitas dari seluruh bercak sekunder pada *Larutan uji* tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar

Dapar asetat pH 4,0 Larutkan 820 mg *natrium asetat anhidrat P* dalam 800 ml air, atur menggunakan *asam asetat glasial P* hingga pH 4,0, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar asetat pH 4,0* dan *asetonitril P* (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glutetimida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{13}H_{15}NO_2$, dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Glutetimida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

GOM AKASIA

Gom Arab

Gum Acacia

Gom Akasia adalah eksudat, yang mengeras di udara seperti gom, yang mengalir secara alami atau dengan penorehan batang dan cabang tanaman *Acacia senegal* L. Willdenow (Familia *Leguminosae*) dan spesies lain *acacia* yang berasal dari Afrika.

Pemerian Tidak berbau.

Kelarutan Larut hampir sempurna dalam 2 bagian bobot air, tetapi sangat lambat, meninggalkan sisa bagian tanaman dalam jumlah yang sangat sedikit; praktis tidak larut dalam *etanol* dan dalam eter.

Makroskopik Butiran, bentuk bulat seperti ginjal atau bulat telur, penampang 1 - 3 cm, warna putih kekuningan, kuning atau coklat muda, kadang-kadang berwarna merah muda, rapuh, buram, sering kali dengan permukaan yang retak, mudah pecah menjadi fragmen bersudut tidak beraturan dengan patahan melengkung, berwarna agak putih atau agak kekuningan; seperti kaca

dan tembus cahaya. Di dalam pusat butiran yang tidak pecah sering terdapat rongga kecil.

Mikroskopik Serbuk berupa potongan mengkilat tidak beraturan, tidak berwarna terlihat sedikit pati atau jaringan tanaman; tidak terlihat adanya lapisan membran.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran aseton P-n-butanol P-natrium fosfat monobasa P 1,6% (50:40:10)

Penjerap Kiesigelur G dalam larutan natrium fosfat monobasa P 1,6%.

Larutan baku Larutan mengandung masing-masing 10 mg D-galaktosa P, D-glukosa P, L-arabinosa P, L-ramnosa P dalam 1 ml air, encerkan dengan metanol P hingga 10 ml.

Larutan uji Refluks 1 g serbuk dalam 25 ml asam sulfat P 4% di dalam tangas air selama 90 menit, netralkan 10 ml larutan ini dengan 2 g barium karbonat P, kocok selama lebih kurang 90 menit, saring encerkan 1 ml filtrat dengan 9 ml metanol P dan sentrifus.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume (10 µl) sama Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat 10 cm. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat selama beberapa menit, masukkan kembali ke dalam bejana kromatografi yang sama dan biarkan merambat 15 cm. Angkat lempeng dan keringkan dalam oven pada suhu 110° selama 10 menit dan semprot dengan asam aminohipurat LP. Kromatogram yang diperoleh dari Larutan baku berupa empat bercak terpisah jelas menunjukkan D-galaktosa (coklat kekuningan), D-glukosa (coklat kekuningan), L-ramnosa (kuning) dengan deretan harga R_F menaik. Kromatogram yang diperoleh dari Larutan uji berupa tiga bercak sesuai dengan D-galaktosa, L-arabinosa dan L-ramnosa. Tidak boleh ada bercak yang sesuai dengan D-glukosa dan bercak lain yang tampak, terutama pada bagian atas.

B. Larutkan 1 g serbuk dalam 2 ml air, tambahkan 2 ml etanol P, kocok, terbentuk musilago putih yang menjadi cairan encer pada penambahan 10 ml air.

C. Pada 5 ml larutan 10% tambahkan 10 ml etanol P. Cairan berkabut yang diperoleh, membentuk endapan putih pada penambahan 0,5 ml asam asetat 5 N. Saring, tambahkan pada filtrat jernih beberapa ml larutan amonium oksalat P 4%: filtrat berkabut.

D. Larutkan 250 mg serbuk dalam 5 ml air sambil dikocok, tambahkan 0,5 ml larutan hidrogen peroksida P 3% dan 0,5 ml tingtur guaiaikum LP. Kocok, biarkan beberapa menit: terjadi warna biru tua atau beberapa menit.

E. Larutan 0,01% dengan penambahan timbal(II) subasetat LP: memberikan endapan dalam beberapa menit.

F. Larutan 10% memutar bidang polarisasi ke kiri.

Agar dan gom sterkulia Pada sejumlah kecil serbuk, tambahkan larutan segar merah rutenium LP, tidak terbentuk kabut pada pengocokan.

Agar dan tragakan

A. Pada 2 ml larutan 10%, tambahkan 8 ml air dan 0,2 ml timbal(II) asetat LP: tidak terbentuk kabut pada pengocokan

B. Pada 100 mg serbuk tambahkan 1 ml iodium 0,01 M: tidak terjadi warna merah tua atau hijau zaitun.

Pati dan dekstrin Didihkan 10 ml larutan 10%, dinginkan, tambahkan 0,1 ml iodium 0,05 M: tidak terjadi warna biru atau coklat kemerahan.

Sakarosa dan fruktosa Pada 1 ml larutan 10%, tambahkan 4 ml air, 100 mg resorsinol P dan 2 ml asam klorida P, panaskan di atas tangas air: tidak terjadi warna kuning atau merah muda.

Tanin Pada 10 ml larutan 10%, tambahkan 0,1 ml larutan besi(III) klorida P 10,5%: terbentuk endapan seperti gelatin, endapan dan larutan tidak berwarna biru tua.

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada 5 g serbuk tambahkan 100 ml air dan 14 ml asam klorida 2 N, didihkan perlahan-lahan selama 15 menit, sambil sering dikocok. Saring selagi panas dengan penyaring kaca masir, cuci sisa dengan air panas dan keringkan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° menggunakan 1 g serbuk zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SERBUK GOM AKASIA

Serbuk Gom Arab

Acacia Gum Powder

Serbuk Gom Akasia adalah gom akasia dalam bentuk serbuk.

Pemerian Serbuk; putih atau putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Larut hampir sempurna dalam air, tetapi sangat lambat, meninggalkan sisa bagian tanaman, dalam jumlah sangat sedikit dan memberikan cairan seperti musilago, tidak berwarna atau kekuningan, kental, lengket, transparan, bersifat asam lemah terhadap lakmus biru; praktis tidak larut dalam etanol dan eter.

Identifikasi Agar dan gom sterkulisa, Agar dan tragakan, Pati dan dekstrin, Sakarosa dan fruktosa, Tanin, Zat tidak larut, Susut pengeringan dan Sisa pemijaran Memenuhi syarat seperti tertera pada *Gom Akasia*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GONADOTROPIN KORIONIK **Chorionic Gonadotropin**

Gonadotropin Korionik adalah hormon polipeptida stimulan gonad yang diperoleh dari urin wanita hamil. Potensi tidak kurang dari 1500 unit *Gonadotropin Korionik FI* per mg, tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket.

Pemerian Serbuk amorf; putih atau praktis putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Gonadotropin Korionik Manusia BPFI*; simpan dalam lemari pendingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Gunakan ampul baku pembanding yang baru untuk setiap penetapan kadar, buang bagian yang tidak digunakan. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]*; Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,03 unit *Endotoksin FI* per unit *Gonadotropin Korionik FI*.

Toksistas akut Suntikkan secara intravena 0,5 ml larutan uji yang mengandung 2000 unit *Gonadotropin Korionik FI* per ml pada tiap 5 ekor mencit sehat dengan bobot tubuh antara 18 dan 22 g. Amati hewan selama 48 jam setelah penyuntikan, jika pada akhir 48 jam semua hewan hidup dan tidak lebih dari satu hewan menunjukkan gejala reaksi toksik: memenuhi syarat. Jika lebih dari satu hewan menunjukkan gejala toksik

atau jika tidak lebih dari dua hewan mati, ulangi pengujian menggunakan 10 hewan tambahan yang sama: jika pada uji ulang semua hewan hidup selama 48 jam dan tidak menunjukkan gejala reaksi toksik: memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Aktivitas estrogenik Suntikkan secara subkutan 0,25 ml larutan uji yang mengandung setara 1000 unit *Gonadotropin Korionik FI* per ml dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* pada pagi hari dan sore hari selama dua hari berturut-turut, pada masing-masing dari 5 ekor tikus betina yang indung telur telah dihilangkan 2 minggu sebelumnya. Pada tiap tiga hari berikutnya, lakukan apusan vagina dari setiap hewan. Jika unsur-unsur sel dalam apusan vagina terutama terdiri dari leukosit dan beberapa sel epitel berinti, tetapi tanpa sel epitel yang mengeras: memenuhi syarat.

Penetapan potensi

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gonadotropin Korionik BPFI*, larutkan dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* yang dibuat segar mengandung 1 mg per ml serum albumin sapi dan atur pH antara 6,9 dan 8,0 dengan *natrium hidroksida LP*, hingga kadar 10 unit *Gonadotropin Korionik FI* per ml. Dengan menggunakan pelarut yang sama buat tiga enceran dari larutan ini masing-masing mengandung *Gonadotropin Korionik BPFI* secara geometrik seperti 1:1, 2:1,44 atau 1:2:4, sehingga aktivitas per ml terletak dalam rentang 0,1 - 1,0 unit.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, menggunakan zat uji, sehingga diperoleh tiga *Larutan uji* yang sesuai.

Hewan uji Tikus betina, sehat, umur 20 - 23 hari, perbedaan bobot tubuh yang teringan dan yang terberat tidak lebih dari 30%. Hewan dipelihara dalam kondisi suhu penyinaran dan diet yang seragam, beri tanda dan kelompokkan secara acak dalam jumlah sama, tidak kurang dari 10 ekor. Tentukan untuk masing-masing tiga *Larutan baku* dan tiga *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara subkutan pada bagian punggung 0,20 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang telah disiapkan, pada waktu hampir bersamaan setiap tiga hari berturut-turut. Pada sore hari kelima, bunuh hewan, potong uterus setiap hewan dengan cara memotong leher rahim, mengupas jaringan di sekitarnya dan memotong pertemuan utero-tubal. Segera tekan, keluarkan cairan uterin pada kertas absorben basah dan timbang uterus dengan timbangan yang sesuai, bobot uterus mendekati 0,2 mg.

Perhitungan Tabulasi hasil penimbangan uterin pada masing-masing tikus, tandai dengan simbol Y untuk tiap-tiap dosis kelompok tikus. Lakukan seperti pada *Penetapan kadar dalam Injeksi Kortikotropin* mulai dari "Jika data dari satu atau lebih". Hitung log jarak keyakinan *L* seperti tertera pada *Interval keyakinan*

untuk penetapan individual dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika batas keyakinan lebih dari 0,1938, pada $P = 0,95$, sampai batas keyakinan 80% dan 125% dari perhitungan potensi, ulangi penetapan hingga kombinasi data dari dua penetapan atau lebih, seperti tertera pada *Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>: memenuhi batas tersebut.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dalam kaca Tipe I dan di dalam lemari pendingin.

GONADOTROPIN KORIONIK UNTUK INJEKSI

Chorionic Gonadotropin for Injection

Gonadotropin Korionik untuk Injeksi adalah campuran kering Gonadotropin Korionik dengan pengencer dan dapar yang sesuai, steril. Potensi tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dalam unit *Gonadotropin Korionik FI*. Dapat mengandung zat antimikroba.

Pemerian Padatan amorf berbentuk khas hasil dari beku kering; putih atau hampir putih.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Larutan terkonstitusi dalam Injeksi*.

Baku pembanding *Gonadotropin Korionik BPFI*; simpan dalam lemari pendingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Gunakan ampul baru untuk tiap kelompok penetapan kadar dan musnahkan bagian yang tidak digunakan. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per unit *Gonadotropin Korionik FI*.

pH <1071> pH larutan untuk uji *Aktivitas estrogenik* antara 6,0 dan 8,0.

Aktivitas estrogenik Jika dikonstitusi seperti tertera pada etiket, memenuhi uji *Aktivitas estrogenik* dalam *Gonadotropin Korionik*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Injeksi*.

Keseragaman sediaan <911> Buka 10 wadah dan timbang saksama masing-masing wadah dan isi, beri

identitas masing-masing wadah. Pindahkan isi wadah dan bilas dengan air, keringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap dan timbang kembali. Hitung bobot bersih masing-masing wadah dan isinya dengan mengurangi bobot awal dengan bobot wadah kosong setelah pengeringan. Hitung bobot isi rata-rata dan simpangan baku relatif seperti tertera pada *Keseragaman sediaan* <911>. Memenuhi syarat jika bobot isi masing-masing wadah tidak berbeda lebih dari 5,0% dari bobot rata-rata dan simpangan baku relatif sepuluh wadah tidak lebih dari 3,0%. Jika tidak memenuhi, lakukan uji terhadap 20 wadah tambahan. Memenuhi syarat jika tidak lebih dari satu wadah dari 30 wadah, berbeda lebih dari 7,5% dari bobot rata-rata 30 isi wadah dan simpangan baku relatif bobot isi 30 wadah tidak lebih dari 3,3%.

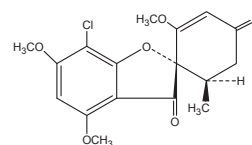
Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi dalam Gonadotropin Korionik*, menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan mengencerkan sejumlah larutan untuk uji *Aktivitas estrogenik* secara bertahap dan kuantitatif dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penandaan Pada etiket tertera tanggal kadaluwarsa.

GRISOFULVIN

Griseofulvin



7-Kloro-2',4,6-trimetoksi-6' β -metilspiro[benzofuran-2(3H),1'-[2]sikloheksena]-3,4'-dion [126-07-8]
 $C_{17}H_{17}ClO_6$ BM 352,77

Griseofulvin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 μg $C_{17}H_{17}ClO_6$ per mg.

Baku pembanding *Griseofulvin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam tempat dingin. *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam tempat dingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Griseofulvin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 217° dan 224°.

Rotasi jenis <1081> Antara +348° dan +364°, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml dalam *dimetilformamida P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 25 bpj.

Luas permukaan spesifik Antara 1,3 dan 1,7 m² per g. Tentukan ukuran partikel nyata dalam µm dengan metode permeasi udara, menggunakan alat yang sesuai. Timbang 1,819±0,001 g zat, masukkan ke dalam tabung kompresi dari alat. Mampatkan dengan tekanan sedang hingga diperoleh porositas yang sama. Alirkan udara mampat kering melalui tabung dan ukur tekanan udara dengan manometer air. Baca porositas dan hitung ukuran partikel nyata dari persamaan alat. Ulangi pembacaan porositas, berturut-turut pada derajat kemampatan lebih tinggi hingga diperoleh ukuran partikel nyata minimum. Hitung luas permukaan spesifik yang diamati dalam m² per g dengan rumus:

$$\frac{6}{1,455MF}$$

M adalah ukuran partikel nyata minimum; *F* adalah faktor yang diperoleh dari tabel berikut, jika perlu gunakan interpolasi, untuk koreksi ukuran partikel nyata terhadap ukuran partikel yang sebenarnya pada pembacaan porositas tersebut.

Pembacaan Porositas	F
0,80	1,3771
0,76	1,4142
0,72	1,4573
0,68	1,5082
0,64	1,5690
0,60	1,6432
0,56	1,7353
0,52	1,8528
0,48	2,0076
0,44	2,2203
0,40	2,5298

Tentukan secara bersamaan luas permukaan spesifik yang diamati dari *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFI* yang dilakukan dengan cara yang sama. Hitung luas permukaan spesifik griseofulvin dengan rumus:

$$O_U \left(\frac{A_s}{O_s} \right)$$

O_U adalah luas permukaan spesifik yang diamati dari zat uji; *A_s* adalah luas permukaan spesifik yang telah ditetapkan dari *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFI*; *O_s* adalah luas permukaan spesifik yang diamati dari *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFI*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-tetrahidrofuran P* (60:35:5), saring, awaudarkan selama 5 menit sebelum digunakan dan aduk terus menerus selama penggunaan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan sejumlah 3-fenilfenol dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kadar lebih kurang 0,125 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 62 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Resolusi, *R*, antara griseofulvin dan 3-fenilfenol tidak kurang dari 3,5 % dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif griseofulvin terhadap 3-fenilfenol lebih kurang 0,8. Hitung jumlah dalam µg griseofulvin, *C₁₇H₁₇ClO₆*, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$500 \left(\frac{CP}{W_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi griseofulvin dalam µg per mg *Griseofulvin BPFI*; *W_U* adalah jumlah zat yang

digunakan dalam mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak griseofulvin terhadap 3-fenilfenol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GRISEOFULVIN

Griseofulvin Tablet

Tablet Griseofulvin mengandung Griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Griseofulvin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml air yang mengandung 40 mg *natrium lauril sulfat P* per ml.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 90 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{17}ClO_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu diencerkan dengan campuran *metanol P*-air (4:1) dan serapan larutan baku *Griseofulvin BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 291 nm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{17}H_{17}ClO_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk halus tablet yang ditimbang saksama.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan *metanol P* yang diukur saksama secukupnya hingga kadar griseofulvin tidak lebih dari 1 mg per ml, kocok secara mekanik selama 1 jam atau lebih lama, untuk mendispersikan zat uji secara sempurna dan sonikasi selama 1 menit. Sentrifus sebagian dari larutan ini, encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan yang diukur saksama hingga kadar griseofulvin lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 292 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$ dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{CL}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah mg griseofulvin dalam tablet yang tertera pada etiket; D adalah kadar griseofulvin dalam µg per ml *Larutan uji* dari jumlah per tablet seperti tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Griseofulvin*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 125 mg griseofulvin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 70 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring sebagian larutan, buang 5 ml filtrat pertama. Pipet 5 ml filtrat jernih, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur dalam Griseofulvin*. Hitung jumlah dalam mg griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$PC \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

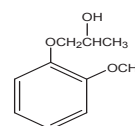
C adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan $C_{17}H_{17}ClO_6$ dalam µg per mg *Griseofulvin BPFI*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak griseofulvin terhadap 3-fenilfenol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

GUAIFENESIN

Gliseril Guaiakolat

Guaifenesin



3-(*o*-Metoksifenoksi)-1,2-propanadiol [93-14-1]

$C_{10}H_{14}O_4$

BM 198,22

Guaifenesin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{14}O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai agak kelabu; bau khas lemah; rasa pahit.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam propilen glikol; agak sukar larut dalam gliserin.

Baku pembeding *Guaifenesin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak kurang dari 10 mmHg dan suhu 60° sampai bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Guaiakol BPFI*; Tidak boleh dikeringkan; setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Guaifenesin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 40 µg per ml dalam metanol *P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Guaifenesin BPFI*.

C. Campur lebih kurang 5 mg zat dengan 1 tetes formaldehida *P* dan beberapa tetes asam sulfat *P*: terjadi warna merah tua hingga ungu.

Jarak lebur <1021> Antara 78° dan 82°; tetapi rentang awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak kurang dari 10 mmHg dan suhu 60° hingga bobot tetap.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 25 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Larutkan 20 mg zat dalam 10 ml *Larutan B*.

Enceran larutan uji Masukkan 1,0 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl). *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam guaifenesin yang digunakan dengan rumus:

$$F \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons puncak guaiakol yang setara dengan 0,63, yang mempunyai waktu retensi relatif 1,4 dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya; r_i adalah luas masing-masing respons puncak selain dari puncak utama guaifenesin pada *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak utama pada kromatogram *Enceran larutan uji*: tidak lebih dari 1,5% isomer β guaifenesin [2-(2-metoksifenoksi)-1,3-propanadiol], pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,9; tidak lebih dari 0,03% guaiakol; tidak lebih dari 0,5% untuk masing-masing cemaran lain dan tidak lebih dari 1,0% untuk seluruh cemaran selain dari isomer β guaifenesin dan guaiakol.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode IV Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran air-asam asetat glasial *P* (990:10).

Larutan B Gunakan asetonitril *P*.

Fase gerak Gunakan berbagai campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan *Guaifenesin BPFI* dalam *Larutan B* hingga kadarnya lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Larutan B* hingga tiap ml mengandung *Guaifenesin BPFI* 0,5 mg dan *Guaiakol BPFI* 0,02 mg.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi *LI*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-32	80 → 50	20 → 50	gradien linier
32-35	50 → 80	50 → 20	gradien linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isomer β guaifenesin, guaifenesin dan guaiakol berturut-turut lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,3 dan resolusi, *R*, antara puncak guaifenesin dan puncak guaiakol tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg guaifenesin, C₁₀H₁₄O₄, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Guaifenesin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase C₁₀H₁₄O₄ dalam zat uji. Untuk nilai ini tambahkan persentase isomer β guaifenesin yang diperoleh dari uji *Kemurnian kromatografi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GUAIFENESIN

Guaifenesin Tablet

Tablet Guaifenesin mengandung Guaifenesin, C₁₀H₁₄O₄, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Guaifenesin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak lebih dari 10 mmHg, pada suhu 60° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Gerus halus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg guaifenesin dengan 10 ml *kloroform P*, saring. Uapkan 1 ml filtrat pada kaca arloji. Campur residu dengan 1 tetes *formaldehida P* dan beberapa tetes *asam sulfat P*: terjadi warna merah ceri tua hingga ungu.

B. Waktu retensi puncak guaifenesin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Prosedur gabungan sampel

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₀H₁₄O₄ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan larutan baku *Guaifenesin BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₀H₁₄O₄, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P-asam asetat glasial P* (60:40:1,5), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan asam benzoat Timbang saksama sejumlah *asam benzoat P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah guaifenesin, larutkan dalam air dengan pengocokan hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 2 ml larutan dan 5 ml *Larutan asam benzoat* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan ini mengandung guaifenesin lebih kurang 40 µg per ml dan asam benzoat lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Guaifenesin BPFI*, larutkan dalam air dengan pengocokan hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 45 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg guaifenesin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 60 ml air, kocok selama lebih kurang 15 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, jika perlu saring untuk mendapatkan larutan yang jernih. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 45 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak guaifenesin dan asam benzoat tidak kurang dari 3,0; waktu retensi relatif guaifenesin dan asam benzoat berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg guaifenesin, C₁₀H₁₄O₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

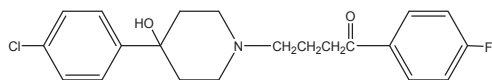
$$5C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Guaifenesin BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

HALOPERIDOL

Haloperidol



4-[4-(*p*-Klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobutirofenon [52-86-8]
 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$ BM 375,86

Haloperidol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk amorf atau serbuk hablur halus; putih hingga agak kekuningan. Larutan jenuh bereaksi netral terhadap lakmus.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Haloperidol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Haloperidol BPFI* [4,4'-Bis[4(*p*-klorofenil)-4-hidroksi piperidino]butirofenon *BPFI*], tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Haloperidol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) dalam campuran larutan asam klorida *P* (1 dalam 100)-isopropil alkohol *P* (1:9), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Haloperidol BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 155° ; lakukan penetapan terhadap zat yang telah dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis A Haloperidol Tidak lebih dari 1,0%.

Pelarut Buat campuran asam klorida *P* (1 dalam 100) dan isopropil alkohol *P* (10:90).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Haloperidol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 800 dan 8 μg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 335 nm, terhadap blangko isopropil alkohol *P* yang mengandung 10 ml larutan asam klorida encer *P* (1 dalam 100) per 100 ml larutan. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida *P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, larutkan dalam 25 ml asam asetat glasial *P*, tambahkan 3 tetes *p*-naftiolbenzein *LP*, titrasi dengan asam perklorat 0,05 *N LV*. Lakukan titrasi blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,05 *N*
setara dengan 18,79 mg $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI HALOPERIDOL

Haloperidol Injection

Injeksi Haloperidol adalah larutan steril Haloperidol dalam air untuk injeksi, yang dibuat dengan bantuan asam laktat. Dapat mengandung bahan pengawet yang sesuai. Mengandung Haloperidol, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Haloperidol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Larutan uji dan Larutan baku yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 245 ± 2 nm.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 71,4 Unit Endotoksin FI per mg haloperidol.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,8.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) hingga kadar lebih kurang $20 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg haloperidol, masukkan ke dalam corong pisah dan tambahkan 20 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 20). Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *eter P*. Cuci kumpulan ekstrak empat kali, tiap kali dengan 5 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 20). Buang fase eter, tambahkan cucian asam pada fase air. Saring fase air melalui segumpal kapas ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm dengan menggunakan campuran larutan *asam klorida P* (1 dalam 20)-*metanol P* (1:10) sebagai blanko. Hitung jumlah dalam mg haloperidol, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

TABLET HALOPERIDOL Haloperidol Tablet

Tablet Haloperidol mengandung Haloperidol, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Haloperidol BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-*dapar kalium fosfat monobasa 0,05 M* (60:40). Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang $50 \mu\text{l}$) *Larutan baku* dan alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$ yang terlarut dengan membandingkan dengan larutan baku *Haloperidol BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. **Prosedur keseragaman kandungan** Lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang $20 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet yang telah digerus halus ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hangat, kocok selama 15 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, hingga kadar lebih kurang $20 \mu\text{g}$ per ml, saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1 cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, menggunakan *metanol P*

sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$C \left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; T adalah jumlah haloperidol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; D adalah kadar haloperidol dalam μg per ml *Larutan uji* seperti tertera pada etiket dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol *P-dapar kalium fosfat monobasa* 0,05 M (60:40). Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida* 1 N atau *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg haloperidol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 1 jam. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

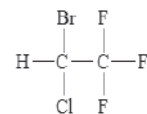
$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HALOTAN

Halothane



(±)-2-Bromo-2-kloro-1,1,1-trifluoroetana [151-67-7]

$C_2HBrClF_3$

BM 197,38

Halotan mengandung timol sebagai stabilisator tidak kurang dari 0,008% dan tidak lebih dari 0,012%.

Pemerian Cairan berat; tidak berwarna; mudah bergerak; tidak mudah terbakar; bau khas seperti kloroform; rasa manis dan seperti terbakar.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; bercampur dengan etanol, dengan kloroform, dengan eter dan dengan minyak lemak.

Baku pembanding *Halotan BPFI*, tidak boleh dikeringkan, sangat mudah menguap. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan (1 dalam 25) dalam *karbon disulfida P* menggunakan sel 0,1 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Halotan BPFI*.

Bobot jenis <981> Antara 1,872 dan 1,877; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Jarak destilasi <1011> *Metode II* Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara 49° dan 51° dalam rentang 1° dan tidak kurang dari 100% terdestilasi pada suhu antara 49° dan 51°. Jika perlu lakukan koreksi dengan faktor koreksi 0,040° per mm.

Indeks bias <1001> Antara 1,369 dan 1,371; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Keasaman atau kebasaan Kocok 20 ml zat dengan 20 ml *air bebas karbon dioksida P* selama 3 menit, biarkan lapisan memisah: lapisan air memerlukan tidak lebih dari 0,1 ml *natrium hidroksida* 0,010 N atau tidak lebih dari 0,6 ml *asam klorida* 0,010 N untuk menetralkan, sebagai indikator gunakan *ungu bromokresol LP*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,03%.

Residu tidak mudah menguap Lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 50 ml zat dalam cawan yang telah ditara di atas tangas uap hingga kering dan keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam: residu tidak lebih dari 1 mg.

Klorida dan bromida Kocok 25 ml zat dengan 25 ml air selama 5 menit, biarkan cairan memisah sempurna. Pada 10 ml lapisan air tambahkan 1 tetes *asam nitrat P* dan 5 tetes *perak nitrat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Timol

Larutan baku timol Timbang saksama sejumlah timol, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,25 N* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Dapar Gunakan *dapar borat alkali pH 8,0*.

Larutan klorimida Larutkan 100 mg 2,6-dibromo kinon klorimida *P* dalam 25 ml *etanol mutlak P*. Larutan harus dibuat segar.

Kurva baku timol Pipet masing-masing 1; 3 dan 5 ml *Larutan baku timol* ke dalam 3 labu tentukur 100-ml, tambahkan *natrium hidroksida 0,25 N* hingga 5,0 ml. Buat larutan blanko dalam labu tentukur 100-ml keempat yang berisi 5,0 ml *natrium hidroksida 0,25 N*. Pada masing-masing labu tambahkan 1 ml *Larutan klorimida*. Diamkan tepat 15 menit, tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 0,25 N* dan encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 590 nm terhadap blanko dan buat kurva baku.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2 ml zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 5 ml *natrium hidroksida 0,25 N*, goyang perlahan-lahan. Uapkan dengan dialiri gas *nitrogen P*, tambahkan 10 ml *Dapar* dan 1 ml *Larutan klorimida*. Goyang perlahan-lahan, diamkan tepat selama 15 menit, tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 0,25 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan bandingkan dengan *Kurva baku timol*, hitung persentase timol dalam halotan yang digunakan.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Tambahkan 1,0 µl 1,1,2-trikloro-1,2,2-trifluoroetana ke dalam 20,0 ml zat.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3 m x 2 mm, berisi bahan pengisi 20% fase diam *G24* pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada suhu 200°, 200° dan 60°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 15 ml per menit. Waktu retensi 1,1,2-trikloro-1,2,2-trifluoroetana dan halotan berturut-turut lebih kurang 5 dan 13 menit.

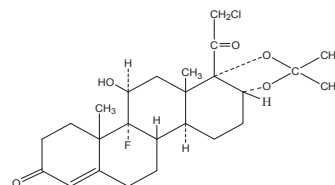
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan zat ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Jumlah semua respons puncak (kecuali puncak halotan) tidak lebih dari respons puncak 1,1,2-

trikloro-1,2,2-trifluoroetana dari *Larutan baku*: cemaran tidak lebih dari 50 bpj.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe NP dan hindarkan dari panas berlebih. Diberikan hanya dalam wadah asli.

HALSINONIDA

Halcinonide



21-Kloro-9-fluoro-11β,16α,17-trihidroksipregna-4-ena-3,20-dionsiklik 16,17-asetal dengan aseton [3093-35-4]
C₂₄H₃₂ClFO₅ BM 454,96

Halsinonida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₄H₃₂ClFO₅.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak putih; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam heksan; larut dalam aseton dan dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Halsinonida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Halsinonida BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +150° dan +160°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *kloroform P* yang mengandung 20 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etil asetat P* (5:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam 5,0 ml campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Prosedur Bagi luas lempeng kromatografi menjadi tiga bagian yang sama, bagian ketiga untuk blangko. Totolkan 100 µl *Larutan uji* pada bagian pertama dan kedua, setelah penotolan keringkan masing-masing dengan aliran udara hangat. Gunakan bejana kromatografi untuk eluasi sinambung, lakukan kromatografi selama lebih kurang 2 jam. Angkat lempeng dari bejana, keringkan dalam oven suhu 90° selama 15 menit, amati pita kromatogram di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tandai pita utama dan pita lain. Secara kuantitatif pindahkan lapisan silika yang mengandung pita, termasuk bagian blangko yang sesuai dan masukkan masing-masing ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca, kumpulkan pita cemaran jika diperoleh lebih dari satu cemaran. Tambahkan 30,0 ml *etanol mutlak P* ke dalam tabung yang berisi pita utama dan blangko; serta tambahkan 10,0 ml *etanol mutlak P* ke dalam tabung yang berisi kumpulan cemaran. Tutup tabung dan kocok hati-hati dengan pengocok bolak-balik selama lebih kurang 60 menit. Sentrifus, encerkan cairan pita utama dan blangko dengan volume sama *etanol mutlak P*. Tetapkan serapan beningan dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm menggunakan *etanol mutlak P* sebagai blangko. Hitung persentase cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A_i}{A_i + 6 A_u} \right)$$

A_i adalah serapan cairan kumpulan pita cemaran terkoreksi terhadap blangko yang sesuai dan A_u adalah serapan pita utama terkoreksi terhadap blangko yang sesuai.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Halsinonida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 15 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1 cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg halsinonida, $C_{24}H_{32}ClFO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

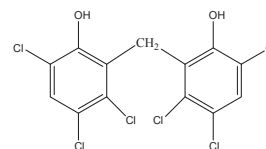
$$2C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Halsinonida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HEKSAKLOROFEN

Hexachlorophene



2,2'-Metilenbis[3,4,6-triklorofenol] [70-30-4]

$C_{13}H_6Cl_6O_2$

BM 406,90

Heksaklorofen mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{13}H_6Cl_6O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga cokelat muda; tidak berbau atau agak berbau fenol.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam eter; larut dalam kloroform dan dalam larutan encer alkali hidroksida tertentu.

Baku pembanding *Heksaklorofen BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk dan kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Heksaklorofen BPFI*.

B. Ke dalam larutan lebih kurang 5 mg dalam 5 ml *etanol P*, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: segera terjadi warna ungu yang tidak stabil.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 161° dan 167°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin Tidak lebih dari 0,001 bpj. [Perhatian Karena 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin sangat beracun, perhatikan semua peringatan yang diperlukan jika menggunakan prosedur ini.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin *BPFI* larutkan dalam

campuran *n*-heksan *P*-metilen klorida *P* (9:1) hingga kadar lebih kurang 0,01 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10,0 g zat, larutkan dalam 50 ml *metanol P*, masukkan ke dalam corong pisah 1 liter, tambahkan 25 ml *metanol P*, 25 ml *litium hidroksida 2,5 N* dan 225 ml air, ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 200 ml *n*-heksan *P* yang baru disuling. Keringkan kumpulan ekstrak *n*-heksan, saring melalui *natrium sulfat anhidrat P* dan uapkan hingga volume lebih kurang 15 ml pada penguap berputar pada suhu tangas tidak lebih dari 40°. Masukkan secara bertahap larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 12 ml, secara bertahap dan tiap kali dipekatkan perlahan-lahan hingga 1 ml dengan dialiri gas *nitrogen P* dalam tangas air hangat. Bilas labu dengan 15 ml *n*-heksan *P* dan uapkan dengan cara yang sama. Cuci dinding tabung sentrifuga dengan 10 ml *n*-heksan *P*, uapkan lagi hingga 1,0 ml. Dinginkan dan masukkan ke dalam kolom mikro yang dibuat sebagai berikut: Tempatkan segumpalan kecil wol kaca pada pipet berukuran 15 mm x 5 mm, tambahkan sedikit pasir dan 1,0 g *alumina basa P*, ketuk beberapa kali: untuk memampatkan alumina dan panaskan dalam oven hampa udara pada suhu 110° selama 3 jam. Simpan dalam hampa udara. Eluasi kolom dengan 10 ml campuran *n*-heksan *P*-metilen klorida *P* (9:1), gunakan sebagian campuran untuk membilas tabung. Kumpulkan eluat dalam tabung sentrifuga 12 ml berskala dan pekatkan perlahan-lahan hingga 1,0 ml dengan dialiri gas *nitrogen P* dalam tangas air hangat.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> dan *Spektrofotometri Massa* <1201>. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,0 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas yang dihubungkan dengan spektrograf massa yang dilengkapi dengan detektor ion ganda. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom kaca 1 m x 2 mm yang berisi bahan pengisi *GI* pada partikel penyangga *SI*. Pertahankan suhu kolom dan injektor masing-masing berturut-turut pada 250° dan 300°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Jumlah tinggi puncak pada harga massa 320, 322 dan 324 dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam 25 ml *etanol P* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 40,69 mg $C_{13}H_6Cl_6O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HEPARIN NATRIUM

Heparin Sodium

Heparin Natrium adalah garam natrium dari glikosaminoglikan sulfat dari campuran mukopolisakarida dengan bobot molekul bervariasi. Terdapat dalam jaringan tubuh mamalia dan umumnya diperoleh dari mukosa usus halus atau jaringan tubuh lain yang sesuai dari mamalia yang dapat dimakan manusia. Terdiri dari komponen polimer dari turunan berseling D-glikosamina (N-terulfatasi atau N-terasetilasi) dan asam uronat (asam L-iduronat atau asam D-glukuronat) berikatan dengan ikatan glikosida, komponen akan dibebaskan dalam bagian bervariasi pada hidrolisa sempurna. Merupakan campuran zat aktif yang mempunyai sifat memperlambat waktu jendal darah terutama melalui pembentukan kompleks dengan protein plasma, Antitrombin III dan memperkuat inaktivasi Trombin dan menghambat enzim protease koagulasi seperti Faktor X Teraktivasi dalam urutan penendalian. Potensi Heparin Natrium dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, tidak kurang dari 140 unit Heparin FI per mg dan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Serbuk amorf; putih atau pucat; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopis.

Baku pembanding *Heparin Natrium BPFI*; simpan di tempat sejuk dan tidak boleh dibekukan. *Antitrombin III BPFI*; *Faktor Xa BPFI*; *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per unit Heparin FI.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Antara 28,0% dan 41,0%.

Kandungan nitrogen <581> *Metode I* Antara 1,3% dan 2,5%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Protein Tambahkan 5 tetes larutan *asam trikloroasetat P* (1 dalam 5) ke dalam 1 ml larutan uji (1 dalam 100): tidak terbentuk kekeruhan atau endapan.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Aktivitas Anti-faktor Xa

Dapar pH 8,4 Larutkan sejumlah tris (hidroksimetil)-aminometana P, asam edetat P dan Natrium klorida P dalam air yang mengandung 0,1% polietilen glikol 6000 P hingga kadar berturut-turut 0,05 M; 0,0075 M dan 0,175 M. Jika perlu atur pH dengan penambahan asam klorida P atau larutan natrium hidroksida P hingga pH 8,4 pada suhu 25°.

Larutan Antitrombin III Larutkan Antitrombin III BPF I asal sapi dalam *Dapar pH 8,4* hingga kadar 0,5 unit FI per ml.

Larutan Faktor Xa Larutkan Faktor Xa BPF I dalam Air Murni hingga diperoleh larutan yang memberikan serapan blangko yang tetap, seperti menggunakan larutan natrium klorida P 0,0% sebagai pengganti larutan heparin seperti yang tertera pada *Prosedur* yang memberikan serapan 0,650 A sampai 0,700A pada panjang gelombang 405 nm dan suhu 37° (lebih kurang setara dengan 0,4 unit Faktor Xa FI per ml dalam 1 ml campuran reaksi akhir).

Substrat kromofor Larutkan substrat metanasulfonil D-Leu-Gli-Arg-pNA dalam Air untuk Injeksi hingga kadar 2,5 sampai 3,0 µM per ml berdasarkan bobot molekul yang tertera pada etiket.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Heparin Natrium BPF I, larutkan dalam *Dapar pH 8,4* hingga kadar 0,1; 0,05; 0,025 dan 0,0125 unit Heparin FI per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Dapar pH 8,4* hingga kadar lebih kurang 0,025 - 0,050 unit Heparin FI per ml.

Prosedur Untuk masing-masing *Larutan baku* buat dua larutan masing-masing mengandung 100 µl *Larutan Antitrombin III*, 100 µl *Larutan baku* dan 600 µl *Dapar pH 8,4*, inkubasi pada suhu 37° tepat selama 120 detik. Segera tambahkan pada masing-masing tabung 100 µl Substrat kromofor, ukur serapan pada panjang gelombang 405 nm pada suhu 37° selama tidak kurang dari 60 detik. [Catatan Atur urutan penambahan pereaksi pada tabung sehingga jadwal waktu inkubasi dapat dilakukan dengan tepat.] Hitung serapan rata-rata selama 60 detik untuk masing-masing kadar *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Hitung regresi kecepatan perubahan serapan dalam logaritma kadar heparin natrium larutan akhir dari *Larutan baku*. Tetapkan rata-rata kandungan Anti-Faktor Xa dalam larutan akhir dari *Larutan uji* dari garis regresi. Hitung persentase aktivitas relatif Anti-Faktor Xa terhadap potensi heparin dengan rumus:

$$\left(\frac{5000U_x}{P^*C} \right)$$

U_x adalah rata-rata kandungan Anti-Faktor Xa dalam unit FI per ml *Larutan uji* dari pengujian akhir; P^* adalah potensi heparin natrium dalam unit Heparin FI per mg yang ditetapkan seperti pada *Penetapan potensi*; C adalah kadar heparin natrium dalam mg per ml

Larutan uji. Jumlah aktivitas Anti-Faktor Xa adalah tidak kurang dari 80,0% tidak lebih dari 120,0% dari potensi Heparin dalam unit Heparin FI per mg seperti yang diperoleh pada *Penetapan potensi*.

Penetapan potensi

Larutan baku Jika perlu tetapkan dengan uji pendahuluan untuk mendapatkan jumlah terkecil unit Heparin FI dari Heparin Natrium BPF I yang jika ditambahkan dalam 0,8 ml larutan natrium klorida P 0,9% dapat mempertahankan keadaan cair 1 ml plasma selama 1 jam setelah penambahan 0,2 ml larutan kalsium klorida P (1 dalam 100). Jumlah ini umumnya antara 1 dan 3 unit Heparin FI yang diperoleh dari uji pendahuluan. Pada hari penetapan buat *Larutan baku* sehingga dalam tiap 0,8 ml larutan natrium klorida P 0,9% mengandung sejumlah Heparin Natrium BPF I seperti telah ditetapkan di atas.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg dan larutkan dalam natrium klorida P 0,9% hingga kadar 1 mg per ml dan encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga perkiraan kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Penyiapan plasma Kumpulkan darah domba secara langsung ke dalam wadah yang mengandung 1 bagian volume larutan natrium sitrat P 8% untuk tiap bagian volume darah. Campur segera dengan cara digoyang perlahan-lahan dan membalikkan wadah. Masukkan 1 ml plasma ke dalam tabung reaksi bersih, tambahkan 0,2 ml larutan kalsium klorida P (1 dalam 100); plasma dapat digunakan untuk penetapan potensi, jika terbentuk jendal kompak dalam waktu 5 menit. Untuk penggunaan selanjutnya, plasma disimpan dalam wadah tidak lebih dari 100 ml dan simpan dalam keadaan beku, hindari pencairan sebagian sebelum digunakan. Untuk penggunaan *Penetapan potensi* cairkan plasma beku dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 37°. Hilangkan bahan partikulat dengan menyaring cairan plasma melalui saringan kasar.

Prosedur Ke dalam tabung reaksi bersih 100 mm x 3 mm, tambahkan sejumlah volume *Larutan baku* secara bertahap deret ukur dan volume yang terbesar tidak lebih dari 0,8 ml dan perbedaan volume antara tabung berurutan tidak lebih dari 5%. Ke dalam masing-masing tabung tambahkan larutan natrium klorida P 0,9% hingga volume 0,8 ml. Tambahkan ke dalam masing-masing tabung 1,0 ml plasma, 0,2 ml larutan kalsium klorida P (1 dalam 100). Catat waktu, segera tutup dan campur dengan cara membalikkan tabung tiga kali sehingga membasahi bagian dalam tabung. Buat satu seri *Larutan uji* dengan cara yang sama. Proses penyiapan dan pencampuran *Larutan uji* dan *Larutan baku* selesai dalam waktu 20 menit setelah penambahan plasma. Tepat 1 jam setelah penambahan kalsium klorida, tentukan tingkat jendal masing-masing tabung dengan tiga tingkatan (0,25; 0,50; 0,75) antara 0 (tidak jendal) dan 1 (jendal sempurna). Jika dalam seri tidak terdapat 2 tabung yang mempunyai tingkat jendal lebih dari 0,5

dan dua tabung kurang dari 0,5 ulangi Penetapan potensi dengan menggunakan *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang dimodifikasi.

Perhitungan Ubah volume *Larutan baku* menjadi logaritma dari 5 atau 6 tabung berurutan yang mengapit tabung yang mempunyai tingkat jendal 0,5, yang meliputi tidak kurang dari 2 tabung dengan tingkat jendal lebih besar dan 2 tabung dengan tingkat jendal lebih kecil dari 0,5. Beri nomor dan urutkan tabung secara seri dan tabulasikan tiap tingkat jendal yang diperoleh dari setiap tabung. Dari log volume, x , dan secara terpisah dari tingkat jendalnya, y , hitung pasangan rata-rata x , dan y , dari tabung 1,2 dan 3; tabung 2,3 dan 4 dan tabung 3,4 dan 5, serta untuk seri yang terdiri dari 6 tabung, tabung 4,5 dan 6. Jika satu dari pasangan rata-rata, tingkat jendal rata-rata, y_i adalah 0,50; maka x_i adalah log volume tengah dari *Larutan baku*, x_s . Jika tidak, interpolasi x_s dari pasangan nilai y_i , x_i dan y_{i+1} , x_{i+1} , di bawah dan di atas 0,5 seperti:

$$X_s = X_i + \frac{(Y_i - 0,5)(X_{i+1} - X_i)}{y_i - y_{i+1}}$$

Dari pasangan data pada tabung dari *Larutan uji*, hitung dengan cara sama nilai tengah log volume x_u .

Log potensi *larutan uji* adalah:

$$M = X_s - X_u + \log R$$

$R = v_s/v_u$ adalah perbandingan antara unit Heparin FI (v_s) per ml *Larutan baku terhadap* mg (v_u) Heparin Natrium per ml *Larutan uji*.

Ulangi penetapan potensi secara terpisah dan rata-rata dua atau lebih nilai M untuk memperoleh M . Jika penetapan M kedua berbeda lebih dari 0,05 dari penetapan pertama, lanjutkan penetapan potensi hingga log interval keyakinan yang dihitung seperti tertera pada *Interval keyakinan untuk penetapan individual* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81> tidak lebih dari 0,20. Potensi Heparin Natrium dalam unit *Heparin FI* per mg adalah $P^* = \text{antilog } M$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan di bawah suhu 40°, sebaiknya pada suhu antara 15° dan 30°, kecuali jika dinyatakan lain oleh pabrik pembuat.

INJEKSI HEPARIN NATRIUM Heparin Sodium Injection

Injeksi Heparin Natrium adalah larutan steril Heparin Natrium dalam Air untuk injeksi. Potensi tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% unit Heparin FI per ml dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Unit Heparin FI adalah unit internasional dari Heparin.]

Baku pembanding *Heparin Natrium BPFI*; simpan di tempat sejuk dan tidak boleh dibekukan. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit *Endotoksin FI* per unit Heparin FI.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi volume kecil.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Heparin Natrium*, menggunakan injeksi sebagai pengganti heparin natrium.

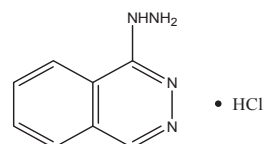
Perhitungan Lakukan seperti dalam *Perhitungan* yang tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Heparin Natrium*, dengan v_u dalam persamaan R adalah volume dalam ml dari injeksi yang digunakan untuk membuat 1 ml *Larutan uji*. Potensi dalam unit Heparin FI per ml adalah:

$$P^* = \text{anti log } \overline{M}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan pada suhu dibawah 40°, sebaiknya pada suhu ruang.

Penandaan Pada etiket tertera volume dari total kandungan dan potensi yang disebutkan sebagai unit Heparin FI per ml, kecuali pada wadah dosis tunggal ditambahkan volume dan total jumlah unit Heparin FI. Jika pada etiket mencantumkan jumlah total, etiket juga menyebutkan harus digunakan semua atau jika tidak habis, sisa harus dibuang. Etiket mencantumkan heparin berasal dari jaringan dan spesies hewan yang digunakan dan turunannya.

HIDRALAZIN HIDROKLORIDA Hydralazine Hydrochloride



1-Hidrazinoftalazin monohidroklorida [304-20-1]

$C_8H_8N_4.HCl$

BM 196,64

Hidralazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_8N_4.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 275° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Hidralazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 15 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidralazin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Hidralazin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 4000) menunjukkan reaksi klorida cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,2; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 15 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat tak larut dalam air Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 2,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 100 ml air, kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 30 menit, saring melalui penyaring kaca masir yang telah ditara, cuci sisa tak larut yang tertinggal dalam penyaring tiga kali, tiap kali dengan 10 ml air, keringkan pada suhu 105° selama 3 jam, dinginkan dan timbang.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Batas hidrazin Tidak lebih dari 0,001%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan benzaldehid Masukkan 1,0 ml *benzaldehyd P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (9:1) sampai tanda.

Larutan asetonitril Masukkan 300 ml air ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Dapar fosfat Larutkan 5,82 g *natrium fosfat dibasa P* dan 3,81 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 7,0±0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat 1 N*.

Fase gerak Masukkan 300 mg *dinatrium edetat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dalam 300 ml air dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 65 mg *Hidralazin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, kadar lebih kurang 0,65 mg per ml. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,325 µg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam tabung reaksi 10 ml. Tambahkan 4,0 ml *Larutan benzaldehid*, kocok secara mekanik selama 20 menit. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 5-ml, encerkan dengan *Larutan asetonitril* sampai tanda.

Larutan uji [Catatan Kondisi kolom ekstraksi spesifik untuk prosedur ini. Cuci kolom dua kali tiap kali dengan 2,0 ml heksan P, dan keringkan dengan bantuan pompa vakum selama 2 menit. Setelah pengeringan, segera cuci kolom dua kali tiap kali dengan 2,0 ml *metanol P*, kemudian dua kali tiap kali dengan 2,0 ml air, selanjutnya dua kali tiap kali dengan 2,0 ml *Dapar fosfat pH 7,0*]. Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam tabung reaksi 10 ml, dan larutkan dengan 1,0 ml air. Tambahkan 4,0 ml *Larutan benzaldehid*, dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam kolom ekstraksi fase padat yang dibuat segar mengandung penukar kation kuat asam benzen sulfonat, dengan perbandingan massa sorben terhadap volume kolom 500 mg per 3 ml atau setara, dan eluasi ke dalam labu tentukur 5-ml. Cuci kolom dua kali, tiap kali dengan 1,5 ml *Larutan asetonitril*, kumpulkan eluat, encerkan dengan *Larutan asetonitril* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif turunan hidralazin dan turunan hidrazin berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung persentase hidrazin dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{32,05}{104,97} \right) \left(\frac{0,1C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

32,05 dan 104,97 adalah bobot molekul hidrazin dan hidrazin dihidroklorida; C adalah kadar hidrazin dihidroklorida dalam μg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot hidralazin hidroklorida dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidrazin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Larutan resolusi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan lebih kurang 30 ml *asam asetat 0,1 N*, sonikasi hingga larut. Dinginkan dan encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 10 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ftalazin dan hidralazin hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 0,65 dan 1,0; dan resolusi, R , antara puncak ftalazin dan puncak hidralazin tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 μl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing puncak, selain puncak hidralazin, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_t} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_t adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,44 g *natrium dodesil sulfat P* dan 0,75 g *tetrabutylamonium bromida P* dalam 770 ml air, dan tambahkan 230 ml *asetonitril P*. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam sulfat 0,1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidralazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam asetat 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang sejumlah *Hidralazin Hidroklorida BPFI* dan ftalazin, larutkan dalam *asam asetat 0,1 N* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,25 mg per ml dan 0,05 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda, kadar hidralazin hidroklorida dan ftalazin berturut-turut lebih kurang 25 dan 5 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dan encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda dan saring, buang 10 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 10 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ftalazin dan hidralazin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,65 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak ftalazin dan puncak hidralazin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, hidralazin hidroklorida, $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\cdot\text{HCl}$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidralazin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

LARUTAN TOPIKAL HIDROGEN PEROKSIDA Hydrogene Peroxide Solution Topical

Hidrogen peroksida [7722-84-1]
 H_2O_2

BM 34,01

Larutan Topikal Hidrogen Peroksida mengandung tidak kurang dari 2,5 g dan tidak lebih dari 3,5 g H_2O_2 per 100 ml; dan mengandung tidak lebih dari 0,05% pengawet yang sesuai.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, atau berbau seperti ozon. Bereaksi asam terhadap lakmus, berasa asam dan berbuih di dalam mulut. Cepat terurai jika bercampur dengan oksidator atau reduktor. Segera terurai pada pemanasan cepat. Terurai oleh cahaya. Bobot jenis 1,01.

Identifikasi Kocok 1 ml dengan 10 ml air yang mengandung 1 tetes *asam sulfat 2 N* dan tambahkan 2 ml *eter P*, kemudian tambahkan setetes *kalium bikromat LP*: terjadi warna biru dalam lapisan air, bila dikocok dan didiamkan, warna biru akan masuk ke dalam lapisan eter.

Keasaman Ke dalam 25 ml larutan uji, tambahkan *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroklorida 0,10 N* hingga netral: diperlukan tidak lebih dari 2,5 ml.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,15%; lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 20 ml larutan uji yang telah dikocok, di atas tangas uap hingga kering, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Residu tidak menguap Tidak lebih dari 30 mg per 20 ml larutan. Kocok larutan, pipet 20 ml ke dalam cawan penguap yang telah diketahui bobotnya, uapkan di atas tangas uap, dan keringkan residu pada 105° selama 1 jam.

Barium Ke dalam 10 ml larutan uji tambahkan 2 tetes *asam sulfat 2 N*: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan dalam 10 menit.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Encerkan 4 ml larutan uji yang dikocok dengan 20 ml air, tambahkan 2 ml *amonium hidroksida 6 N*, didihkan perlahan hingga volume lebih kurang 5 ml. Encerkan dengan air hingga 25 ml.

Batas pengawet Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan sebagai berikut: Ekstraksi 100 ml larutan yang telah dikocok baik di dalam corong pisah tiga kali, berturut-turut dengan 50 ml, 25 ml, dan 25 ml campuran *klorofrom P-eter P* (3:2). Uapkan kumpulan ekstrak dalam cawan kaca yang telah ditara pada suhu ruang hingga kering, dan keringkan di atas *silika gel P* selama 2 jam.

Penetapan kadar Pipet 2 ml ke dalam labu yang sesuai berisi 20 ml air. Tambahkan 20 ml *asam sulfat 2 N*, titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*.

*Tiap ml kalium permanganat 0,1 N
setara dengan 1,701 mg H_2O_2*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam ruang dengan suhu terkendali.

HIDROGEN PEROKSIDA PEKAT **Hydrogene Peroxide Concentrate**

Hidrogen peroksida [7722-84-1]

H_2O_2

BM 34,01

Hidrogen Peroksida Pekat mengandung tidak kurang dari 29,0% dan tidak lebih dari 32,0% H_2O_2 . Mengandung tidak lebih dari 0,05% pengawet yang sesuai. [Perhatian Hidrogen peroksida adalah oksidan kuat.]

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna; bereaksi asam terhadap lakmus. Terurai secara perlahan dan dipengaruhi cahaya.

Keasaman Encerkan 25 g zat dengan air hingga 250 ml. Pipet 25 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV* hingga netral: diperlukan tidak lebih dari 2,5 ml.

Klorida <361> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,5 g dalam air hingga 25 ml dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat Uji *Identifikasi* dan uji untuk *Residu tidak menguap*, *Logam berat*, dan *Batas pengawet* (gunakan 90 ml zat) seperti tertera pada *Larutan Topikal Hidrogen Peroksida*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 ml dalam labu tentukur 100-ml yang telah ditara, encerkan dengan air sampai tanda. Pada 20,0 ml larutan ini tambahkan 20 ml *asam sulfat 2 N*, titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*.

*Tiap ml kalium permanganat 0,1 N
setara dengan 1,701 mg H_2O_2*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah berisi tidak penuh dilengkapi dengan lubang udara kecil dan simpan di tempat sejuk.

Penandaan Pada etiket dicantumkan nama dan jumlah bahan pengawet yang ditambahkan. Cantumkan "Tidak diperkenankan untuk penggunaan langsung kepada manusia atau hewan".

HIDROKUINON

Hydroquinone

Hidrokuinon [123-31-9]

$C_6H_6O_2$

BM 110,11

Hidrokuinon mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak dari 100,5% $C_6H_6O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Berbentuk jarum halus, putih; mudah menjadi gelap jika terpapar dan udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Baku pembanding *Hidrokuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air dengan cara titrimetri, sebelum digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokuinon BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *metanol P* hingga mencapai kadar 0,1%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokuinon BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga mencapai kadar 0,1%.

Fase gerak Campuran *metanol P*-*kloroform P* (50:50).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang sebelumnya telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat panjang lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan panaskan di atas lempeng pemanas atau diamkan di bawah lampu hingga timbul bercak: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

C. Spektrum serapan larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 293 ± 2 nm.

Jarak lebur <1021> Antara 172° dan 174° .

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg, larutkan dalam campuran 100 ml air dan 10 ml *asam sulfat 0,1 N*, tambahkan 3 tetes *difenilamina LP*

dan titrasi dengan *serium (IV) sulfat 0,1 N LV* hingga warna merah lembayung. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml serum(IV) sulfat 0,1 N setara dengan 5,506 mg $C_6H_6O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

KRIM HIDROKUINON

Hydroquinone Cream

Krim Hidrokuinon mengandung Hidrokuinon tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0%, $C_6H_6O_2$ dari yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air dengan cara titrimetri sebelum digunakan untuk pengujian kuantitatif.

Identifikasi Larutkan sejumlah krim setara dengan 50 mg hidrokuinon dalam campuran volume sama *metanol P* dan *kloroform P* hingga 50 ml. 5 μ l bagian larutan tersebut memberikan respons pada *uji identifikasi B* pada hidrokuinon.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokuinon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim hidrokuinon setara dengan lebih kurang 20 mg hidrokuinon ke dalam gelas piala 100 ml. Gerus krim dengan 50 ml *metanol P*, saring dan masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Ulangi langkah penggerusan dan penyaringan di atas dan encerkan sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

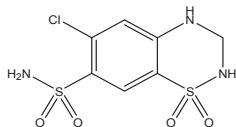
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 293 nm. Hitung jumlah dalam mg hidrokuinon, $C_6H_6O_2$, tiap g krim dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokuinon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot krim dalam gram; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

HIDROKLOROTIAZID Hydrochlorothiazide



6-Kloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dioksida [58-93-5]

C₇H₈ClN₃O₄S₂

BM 297,74

Hidroklorotiazid mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₇H₈ClN₃O₄S₂ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam natrium hidroksida, dalam n-butilamina dan dalam dimetilformamida; agak sukar larut dalam metanol; sukar larut dalam air; tidak larut dalam eter, dalam kloroform dan dalam asam mineral encer.

Baku pembanding *Hidroklorotiazid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. *4-Amino-6-kloro-1,3 benzendisulfonamid BPFI*, lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Klorotiazid BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada tempat dingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menggunakan campuran hidroklorotiazid-kalium bromida yang telah dipanaskan pada suhu 105° selama 2 jam, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroklorotiazid BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidroklorotiazid BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan dengan mengocok 500 mg zat dalam 40 ml air selama 5 menit dan saring: filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari yang ditunjukkan oleh 0,25 ml *asam klorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A benzotiadiazin tidak lebih dari 1,0%; cemaran lain tidak lebih dari 0,5%; jumlah semua cemaran (selain senyawa sejenis A benzotiadiazin) tidak lebih dari 0,9%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan uji dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan batas kuantitasi Timbang saksama sejumlah *Hidroklorotiazid BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,16 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dan klorotiazid tidak kurang dari 2,0 dan resolusi, *R*, antara puncak klorotiazid dan hidroklorotiazid tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazid dan hidroklorotiazid tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang yang ditetapkan dari puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dan klorotiazid tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi dengan tiga kali penyuntikan terhadap *Larutan batas kuantitasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 25%. [Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazid, hidroklorotiazid, 5-kloro hidroklorotiazid dan dimer hidroklorotiazid [6-kloro-N-[6-kloro-7-sulfamoyl-2,3-dihidro-4H-1,2,4-benzotiadiazin-4-il 1,1-dioksida)metil]3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamida 1,1-dioksida.] berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8; 1,0; 2,1 dan 2,6.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_{iC}}{r_{sC}} \right)$$

r_{iC} adalah perbandingan respons puncak masing-masing cemaran terhadap faktor respons dan *r_{sC}* adalah jumlah perbandingan semua respons puncak terhadap semua faktor respons, faktor respons senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazid dan semua puncak lain berturut-turut adalah 0,54; 0,63 dan 1,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium fosfat Timbang saksama 2,76 g *natrium fosfat monobasa*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan lebih kurang 990 ml air. Atur pH hingga $2,7 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *Larutan natrium fosfat-asetonitril P* (7:3).

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-metanol P* (3:1), awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asam format anhidrat P* dalam air (5 dalam 1000), awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Hidroklorotiazid BPFi*, *Klorotiazid BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Benzotiadiazin BPFi*, larutkan dengan *Pengencer*, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,32; 3,2 dan 3,2 µg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroklorotiazid BPFi*, larutkan dengan *Pengencer*, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 32 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *Pengencer*, jika perlu sonikasi selama 10 menit untuk melarutkan. Diamkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	3	97	Kesetimbangan
0-5	3	97	Isokratik
5-14	3→36	97→64	Gradien Linier
14-18	36→3	64→97	Gradien Linier
18-20	3	97	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Pengencer* untuk mengetahui adanya puncak yang disebabkan oleh sistem.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis *A benzotiadiazin*, *klortiazid* dan *hidroklortiazid* berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *A benzotiadiazin* dan puncak *klortiazid* tidak kurang dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak *klortiazid* dan puncak *hidroklortiazid* tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak *Senyawa sejenis A benzotiadiazin*, *klortiazid* dan *hidroklortiazid* tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *hidroklortiazid*, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidroklorotiazid BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET HIDROKLOROTIAZID

Hydrochlorothiazide Tablet

Tablet *Hidroklorotiazid* mengandung *Hidroklorotiazid*, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidroklorotiazid BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. *4-Amino-6-kloro-1,3-benzendisulfonamida BPFi*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg *hidroklorotiazid* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan lebih kurang 20 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 125), kocok kuat-kuat selama 15 menit. Encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda, campur dan saring, buang beberapa ml filtrat pertama. Masukkan 5 ml filtrat ke dalam corong pisah 125 ml dan tambahkan 5 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 10). Ekstraksi dengan 50 ml *eter P*, saring ekstrak eter melalui kertas saring lipat kecil yang kering

dan uapkan hingga kering. Tambahkan 5 ml *etanol P* dan uapkan kembali hingga kering; spektrum serapan inframerah residu yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroklorotiazid BPFI* yang sebelumnya telah dilarutkan dalam *etanol P*, kemudian diuapkan hingga kering.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Hidroklorotiazid BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku [Catatan Volume asetonitril *P* yang digunakan untuk melarutkan baku pembanding tidak boleh lebih dari 10% volume akhir.] Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Benzotiadiazin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg senyawa sejenis *A benzotiadiazin* dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Benzotiadiazin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis *A benzotiadiazin* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *natrium fosfat monobasa P* 0,1 *M*-asetonitril *P* (9:1), atur pH hingga 3,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem [Catatan Volume asetonitril *P* tidak lebih dari 10% dari volume akhir larutan dapat digunakan untuk melarutkan Baku Pembanding.] Timbang sejumlah *Hidroklorotiazid BPFI* dan klorotiazid, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan baku [Catatan Volume asetonitril *P* tidak lebih dari 10% dari volume akhir larutan, dapat digunakan untuk melarutkan baku pembanding.] Timbang saksama sejumlah *Hidroklorotiazid BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg hidroklorotiazid, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan lebih kurang 20 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit dan tambahkan lebih kurang 20 ml asetonitril *P*. Sonikasi selama 5 menit, tambahkan lebih kurang 50 ml *Fase gerak*, kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring, buang 10 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klorotiazid dan hidroklorotiazid berturut-turut adalah 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak klorotiazid dan puncak hidroklorotiazid tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

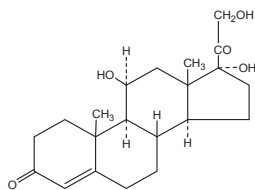
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidroklorotiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidroklorotiazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HIDROKORTISON Hydrocortisone



(11β)-11,17,21-trihidroksipregna-4-ena-3,20-dion
[50-23-7]

C₂₁H₃₀O₅

BM 362,46

Hidrokortison mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₁H₃₀O₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 215° disertai penguraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam eter; agak sukar larut dalam aseton dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Hidrokortison BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokorotison BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokorotison BPFI*. Serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm: berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +150° dan +156°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dari 100 mg zat: dapat diabaikan.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P-tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P-air* (890:56:28:24:0,4), sonikasi. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *butil klorida P-tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (81,5:10:8:0,5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml. Sonikasi lebih kurang 5 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sonikasi lebih kurang 5 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku*, *Pengencer* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot hidrokortison dalam mg; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P-metanol P* (50:25:25), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *metanol P-air* (1:1).

Larutan baku internal Buat larutan *propil paraben P* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1mg per ml.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan dan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk propilparaben dan hidrokortison berturut-turut lebih kurang 1,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara hidrokortison dan propilparaben tidak kurang dari 9,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1250 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak hidrokortison terhadap propilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu 25°, masih dibolehkan antara 15° dan 30°.

SALEP HIDROKORTISON Hydrocortisone Ointment

Salep Hidrokortison adalah Hidrokortison dalam basis salep yang sesuai, mengandung Hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokortison BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg hidrokortison, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 10 ml *metanol P* dan panaskan di atas tangas uap selama 5 menit sambil sering dikocok. Dinginkan agar basis salep menjadi padat dan saring. Gunakan filtrat sebagai larutan uji, lakukan identifikasi

seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

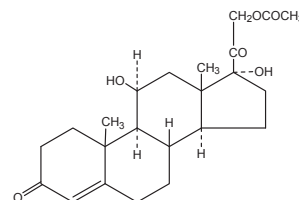
Batas mikroba <51> Memenuhi syarat, tidak terdapat *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Krim Hidrokortison*, kecuali kata krim diganti salep dan penggunaan *etanol P* diganti *metanol P*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HIDROKORTISON ASETAT Hydrocortisone Acetate



Kortisol 21-asetat [50-03-3]
 $C_{23}H_{32}O_6$

BM 404,50

Hidrokortison Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{32}O_6$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai penguraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Hidrokortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Asetat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +158° dan +165°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran air-asetonitril *P* (80:20). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air (70:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air-asam asetat glasial *P* (700:300:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	90	10	Kesetimbangan
0-5	90	10	Isokratik
5-25	90→10	10→90	Gradien Linier
25-30	10	90	Isokratik
30-35	10→90	90→10	Gradien Linier
35-40	90	10	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah respons puncak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P*-*butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofuran P*-*metanol P*-*asam asetat glasial P* (475:475:70:35:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Asetat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak *hidrokortison asetat* tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *hidrokortison asetat*, $C_{23}H_{32}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *hidrokortison asetat Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KRIM HIDROKORTISON ASETAT Hydrocortisone Acetate Cream

Krim Hidrokortison Asetat adalah hidrokortison asetat dalam dasar krim yang sesuai. Mengandung hidrokortison asetat, $C_{23}H_{32}O_6$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-toluen *P*-aseton *P* (140:40:13).

Larutan baku Timbang sejumlah *Hidrokortison Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 250 µg per ml.

Larutan uji Pada 1 g krim tambahkan 40,0 ml campuran *asetonitril P* 35% dalam *metanol P*, kocok hingga larut. Pada 20,0 ml larutan tambahkan 10,0 ml *isooktan P* dan campur. Biarkan memisah, buang lapisan atas dan gunakan lapisan bawah.

Prosedur Totolkan masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang telah dipanaskan pada suhu 105° selama 10 menit dan dinginkan. Masukkan lempeng kromatografi dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang dijenuhkan dengan uap amoniak menggunakan kertas pelapis. Harga R_f bercak *Larutan uji* sesuai dengan bercak *Larutan baku*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Sistem kromatografi* dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Hidrokortison Asetat*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 25 mg hidrokortison asetat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 100,0 ml *tetrahidrofur* *P* dan kocok hingga larut. Pindahkan 10,0 ml larutan ke dalam wadah yang lain, tambahkan 15,0 ml *Fase gerak* dan campur.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidrokortison asetat, $C_{23}H_{32}O_6$, dalam bagian krim yang digunakan dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidrokortison asetat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HIDROKORTISON BUTIRAT Hydrocortisone Butyrate

11β,17,21-Trihidroksi-pregna-4-ena-3,20-dion 17-butyrate
[13609-67-1]
 $C_{25}H_{36}O_6$ BM 432,56

Hidrokortison Butirat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{36}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam eter; larut dalam metanol, dalam etanol dan dalam aseton; mudah larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Hidrokortison Butirat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 78° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Butirat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Butirat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +47° dan +54°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dalam *kloroform P* dengan kadar 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 78° selama 3 jam.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Larutan A Buat larutan 1 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan larutan kalium hidroksida P 45%. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Gunakan asetonitril P, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pelarut Buat campuran asetonitril P dan Larutan A (80:20).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Hidrokortison Butirat BPFI, larutkan dalam Pelarut hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Kromatograf di program sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	80	20	Setimbang
0 - 12,5	80 → 35	20 → 65	Gradien Linier
12,5 - 15,5	35	65	Isokratik
15,5 - 20,5	35 → 80	65 → 20	Gradien Linier
20,5 - 22,5	80	20	Setimbang kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara hidrokortison butirat dan cemaran tidak kurang dari 1,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Abaikan puncak yang persentasenya 0,05% atau kurang. Hitung masing-masing persentase cemaran dalam hidrokortison butirat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_S adalah kadar Hidrokortison Butirat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah luas puncak masing-masing

cemaran dalam *Larutan uji* dan r_s adalah luas puncak utama *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-asam asetat glasial P (124:76:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P (1000:1).

Pengencer Buat campuran metanol P-air-asam asetat glasial P (500:500:1), saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Hidrokortison Butirat BPFI, larutkan dalam Pelarut, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pelarut hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah propil 4-hidroksibenzoat dan Hidrokortison Butirat BPFI dalam Pelarut, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pelarut hingga kadar masing-masing 0,1 mg per ml. Pipet 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Pelarut sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 3,0 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk propil 4-hidroksibenzoat dan hidrokortison butirat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R, antara propil 4-hidroksibenzoat dan hidrokortison butirat tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

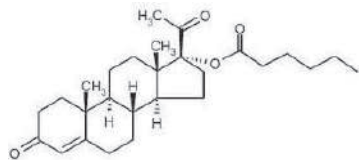
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidrokortison butirat, $C_{25}H_{36}O_6$, dengan rumus:

$$2500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidroksiprogesteron Butirat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HIDROKSIPROGESTERON KAPROAT Hydroxyprogesterone Caproate



17-Hidroksipregna-4-ena,3,20-dion heksanoat [630-56-8]
 $C_{27}H_{40}O_4$ BM 428,61

Hidroksiprogesteron Kaproat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{40}O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih krem; tidak berbau atau agak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam eter; sukar larut dalam benzen.

Baku pembanding *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 120° dan 124°.

Rotasi jenis <1081> Antara +58° dan +64°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *kloroform P* yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

n-Asam kaproat bebas Tidak lebih dari 0,58%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 200 mg zat dalam 25 ml *etanol P* yang telah dinetralkan dengan penambahan 2 atau 3 tetes *fenolftalein LP* hingga warna merah muda lemah. Segera titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P* dan *etil asetat P* (3:1).

Penampak bercak Gunakan teknik *penampak bercak nomor 5* dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI*, larutkan dalam *etanol P*, encerkan secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 2,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm. Gunakan *etanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg hidroksiprogesteron kaproat, $C_{27}H_{40}O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI HIDROKSIPROGESTERON KAPROAT Hydroxyprogesterone Caproate Injection

Injeksi Hidroksiprogesteron Kaproat adalah larutan steril Hidroksiprogesteron Kaproat dalam minyak nabati yang sesuai. Mengandung Hidroksiprogesteron Kaproat, $C_{23}H_{40}O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Ukur sejumlah volume injeksi setara dengan 125 mg hidroksiprogesteron kaproat, masukkan ke dalam corong pisah 60 ml berisi 10 ml *heksan P*, 8 ml *metanol P* dan 2 ml air, kocok selama 2 menit dan biarkan memisah. Pada 3 ml lapisan bawah tambahkan *asam sulfat P* tetes demi tetes hingga berwarna, tambahkan 3 ml *metanol P*; terjadi warna ungu. Bila larutan diamati di bawah sinar ultraviolet 366 nm menunjukkan fluoresensi kuning pucat.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-etil asetat *P* (3:1).

Larutan baku Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI 400 µg per ml dalam kloroform *P*

Larutan uji yang diperoleh pada *Penetapan kadar* di atas tangas air hingga kering, larutkan residu dalam 0,5 ml kloroform *P*;

Penampak bercak Campuran asam sulfat *P*-etanol *P* (1:3)

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 105° selama 5 menit: harga R_f bercak utama yang berwarna hijau kekuningan dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Pereaksi isoniazid Larutkan 375 mg isoniazid *P* dan 0,47 ml asam klorida *P* dalam 500 ml metanol *P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI, larutkan dalam metanol *P* dan encerkan bertahap dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg hidroksiprogesteron kaproat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan metanol *P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Prosedur Pipet 5 ml *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 50 ml. Pipet 5 ml *Larutan baku* ke dalam labu serupa yang lain. Tambahkan 10 ml *Pereaksi isoniazid* pada masing-masing labu, campur dan letakkan dalam tangas air pada suhu 30° selama lebih kurang 45 menit. Ukur serapan kedua larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm. Gunakan campuran 5 ml metanol *P* dan 10 ml *Pereaksi isoniazid* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg hidroksiprogesteron kaproat, $C_{23}H_{40}O_4$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

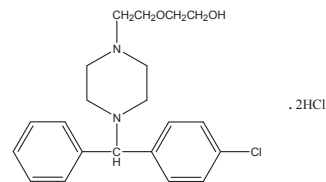
$$5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

HIDROKSIZIN HIDROKLORIDA

Hydroxizine Hydrochloride



(±)2-[2-[4-(*p*-Kloro- α -fenil benzil)-1-piperazinil]etoksi] etanol dihidroklorida [2192-20-3]

$C_{21}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$

BM 447,83

Hidroksizin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai penguraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam kloroform; sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembeding Hidroksizin Hidroklorida BPFI; [Perhatian Bahan yang kering bersifat higroskopik.] Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 75° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A* Hidroksizin BPFI (*p*-Klorobenzhidrilpiperazin); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Hidroksizin Hidroklorida BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam etanol *P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Hidroksizin Hidroklorida BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 230 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 10 ml larutan (1 dalam 400) tambahkan 2 tetes asam nitrat *P* dan 1 ml perak nitrat LP: terbentuk endapan putih seperti dadih yang tidak larut dalam asam nitrat 2 *N*, tetapi larut dalam amonium hidroksida 6 *N* (menunjukkan adanya klorida).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 75° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan resolusi, Larutan baku, Larutan uji persediaan dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,8 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama lebih kurang 1,8 kali waktu retensi puncak hidroksizin dan ukur masing-masing respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Hidroksizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak hidroksizin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam sulfat* 0,12 N (90:10), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroksizin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Hidroksizin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Hidroksizin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 3,6 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis *A hidroksizin* dan puncak hidroksizin tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Untuk identifikasi, waktu retensi relatif senyawa sejenis *A hidroksizin* dan hidroksizin berturut-turut adalah 0,9 dan 1,0.]

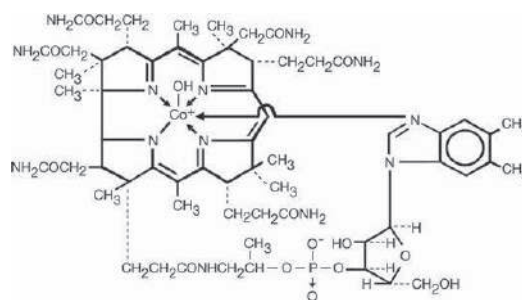
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama lebih kurang 1,8 kali waktu retensi puncak hidroksizin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase hidroksizin hidroklorida, $C_{21}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Hidroksizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidroksizin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

HIDROKSOKOBALAMIN Hydroxocobalamin



Ester Kobinamida dihidroksida dihidrogen fosfat (ester), mono(garam), 3'-ester dengan 5,6-dimetil-1-α-D Ribofuranosilbenzimidazol [13422-51-0]

$C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$

BM 1346,37

Hidroksokobalamin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$, dihitug terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; merah atau merah tua; tidak berbau atau sedikit berbau aseton. Bentuk anhidrat sangat higroskopis.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton, dalam eter, dalam kloroform dan dalam benzen.

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan visibel larutan yang dibuat dengan cara seperti tertera pada *Senyawa kobalamin yang tergantung pH* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 426 ± 2 nm, 516 ± 2 nm dan 550 ± 2 nm.

B. Pijarkan campuran lebih kurang 1 mg zat uji dengan lebih kurang 50 mg *kalium piroosulfat P* dalam krus porselen. Dinginkan dan hancurkan massa dengan batang pengaduk kaca, tambahkan 3 ml air dan dididihkan hingga larut. Tambahkan 1 tetes *fenolfalein LP* dan *natrium hidroksida 2 N* tetes demi tetes hingga terjadi warna merah muda. Tambahkan 500 mg *natrium asetat P*, 0,5 ml *asam asetat 1 N* dan 0,5 ml larutan *garam nitroso R P* (1 dalam 100): segera terjadi warna merah atau merah-jingga. Tambahkan 0,5 ml *asam klorida P*, dan dididihkan selama 1 menit: warna merah atau merah-jingga tidak berubah.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (2 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Antara 14,0% dan 18,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 2 jam.

Senyawa kobalamin yang tergantung pH Antara 95,0% dan 102%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Dapar pH 4,0 Larutkan 2,61 g *natrium asetat P* dan 20,5 g *natrium klorida P* dalam 5,25 *asam asetat glasial P* dan air secukupnya hingga diperoleh volume larutan 1500 ml.

Dapar pH 9,3 Larutkan 23,8 g *natrium borat P* dan 402 mg *asam borat P* dan encerkan dengan air secukupnya hingga 1500 ml.

Prosedur [Catatan Lakukan penetapan di bawah cahaya lemah.] Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *air bebas karbon dioksida P* sampai tanda. Masukkan masing-masing 1,0 ml larutan ini ke dalam dua tabung reaksi bersumbat kaca. Pada salah satu tabung yang ditandai dengan B, tambahkan 3,0 ml *Dapar pH 4,0* dan campur. Pada tabung lain yang ditandai dengan U, tambahkan 3,0 ml *Dapar pH 9,3* dan campur. Ukur serapan larutan U pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 550 nm. Gunakan

larutan B sebagai blangko. Hitung persentase hidroksokobalamin dengan rumus:

$$\left(\frac{100000 A}{19,66 W} \right)$$

A adalah serapan larutan U; W adalah bobot zat uji dalam mg yang digunakan.

Sianokobalamin Tidak lebih dari 5,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pereaksi perunut sianokobalamin, Larutan kresol-karbon tetraklorida, Larutan butanol-benzalkonium klorida dan Kolom alumina-resin Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif* <571>.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca, tambahkan 5,0 ml *Pereaksi perunut sianokobalamin* dan 15 ml *Larutan kresol-karbon tetraklorida*, tutup, kocok hati-hati, sentrifus, pipet lapisan air yang terdapat pada bagian atas, buang. Tambahkan 25 ml *asam sulfat 5 N* tutup, kocok hati-hati, sentrifus, dan buang lapisan air. Ulangi pencucian 6 - 8 kali, tiap kali dengan 25 ml *asam sulfat 5 N* hingga lapisan asam pencuci tidak berwarna dan buang cucian. Tambahkan *Larutan kresol-karbon tetraklorida* selama pencucian agar volume larutan yang diperoleh tidak kurang dari 10 ml. Cuci larutan ini dua kali, tiap kali dengan 10 ml larutan *natrium fosfat dibasa P* jenuh dan 1 kali dengan 10 ml air, buang lapisan air. Lanjutkan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif* <571>, mulai dari "Pada ekstrak yang telah dicuci, tambahkan 30 ml campuran *Larutan butanol-benzalkonium klorida* dan *karbon tetraklorida P* (2:1)". Hitung kadar sianokobalamin, dalam μg , dengan rumus:

$$R \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

R adalah jumlah sianokobalamin dalam μg dalam *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah nilai rata-rata radioaktivitas yang telah dikoreksi, dinyatakan dalam cacahan per menit per ml, dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada 361 nm.

Penetapan kadar *Pereaksi perunut sianokobalamin, Larutan kresol-karbon tetraklorida, Larutan fosfat-sianida, Larutan butanol-benzalkonium klorida, dan Kolom alumina-resin* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif* <571>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml; larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25,0 ml larutan ke dalam gelas piala, tambahkan 5,0 ml *Pereaksi perunut sianokobalamin* dan lanjutkan menurut *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif <571>*, mulai dari "Tambahkan 5 mg *natrium nitrit P* dan 2 mg *kalium sianida P*".

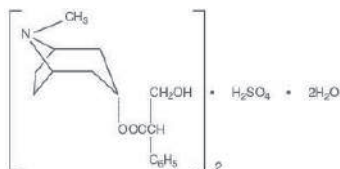
Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif <571>*. Hitung jumlah dalam µg, hidroksokobalamin, $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$, dengan rumus:

$$\left(\frac{1346,37}{1355,38} \right) R \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

1346,37 dan 1355,38 berturut-turut adalah bobot molekul hidroksokobalamin dan sianokobalamin; R adalah jumlah sianokobalamin dalam µg dalam *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah harga rata-rata radioaktivitas yang telah dikoreksi, dinyatakan dalam cacahan per menit per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada 361 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan di tempat sejuk.

HIOSIAMIN SULFAT Hyoscyamine Sulfate



1αH,5αH-tropan-3α-ol(-)-tropatester sulfat (2:1) dihidrat [6835-16-1]

$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

Anhidrat [620-61-1]

BM 712,85

BM 676,83

Hiosiamin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian *Bahan beracun, perlakukan dengan sangat hati-hati.*]

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih; tidak berbau. Mencair di udara, dipengaruhi cahaya. pH larutan (1 dalam 100) lebih kurang 5,3.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Hiosiamin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Hiosiamin Sulfat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hiosiamin Sulfat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi*.

C. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Rotasi jenis <1081> Antara -24° dan -29°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dalam air yang mengandung 500 mg per 10 ml.

Air <1031> Metode I Antara 2,0% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 7 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,3 dengan penambahan *asam fosfat 0,05 M*.

Larutan 1 Larutkan 3,5 g *natrium dodesil sulfat P* dalam 606 ml *Dapar*, tambahkan 320 ml *asetonitril P*.

Larutan 2 Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Hiosiamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml.

Enceran larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 0,24 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis A Hiosiamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 2,4 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda. Larutan mengandung hiosiamin sulfat lebih kurang 0,24 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan1 (%)	Larutan 2 (%)	Eluasi
0-2	95	5	Isokratik
2-20	95→70	5→30	Gradien Linear
20-20,1	70→95	30→5	Gradien Linear
20,1-25	95	5	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A hiosiamin dan puncak hiosiamin lebih besar dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar hiosiamin sulfat dalam µg per ml *Enceran larutan baku*; C_u adalah kadar hiosiamin sulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak hiosiamin sulfat dari *Enceran larutan baku*.

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
<i>DL-asam tropat</i>	0,2	0,2
<i>7-hidroksihiosiamin</i>	0,67	0,2
<i>6-hidroksihiosiamin</i>	0,72	0,2
<i>Skopolamin</i>	0,8	0,2
<i>Norhiosiamin</i> (senyawa sejenis A hiosiamin)	0,9	0,3
<i>Apoatropin</i>	1,8	0,2
<i>Littorin</i>	1,1	0,2

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 0,5 g zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glisial P*, titrasi

dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 67,68 mg $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DAUN HIOSIAMUS Hyoscyamus Herbs

Daun Hiosiamus terdiri dari daun yang telah dikeringkan atau daun, pucuk berbunga dan kadang-kadang buah yang telah dikeringkan, dari *Hyoscyamus niger* Linné (Familia *Solanaceae*). Mengandung tidak kurang dari 0,05% alkaloid total, dihitung sebagai hiosiamin, terhadap bahan yang telah dikeringkan pada suhu 100° hingga 105°. Alkaloid tersebut terdiri dari golongan hiosiamin-atropin bersama dengan hiosin dalam perbandingan yang tidak tetap.

Pemerian Bau menimbulkan rasa mual dan tidak menyenangkan.

Makroskopik Daun hijau kekuningan sampai hijau kecoklatan, rapuh dan seringkali patah. Helai daun mencapai panjang sampai 25 cm, bulat telur-melanset sampai bulat telur-segitiga, dengan ujung meruncing; pangkal menjantung pada daun duduk dan meruncing pada daun bertangkai. Tepi daun bercuping bergerigi tidak teratur dengan cuping besar segitiga, daun berbulu rapat dan lengket pada kedua permukaannya, terutama pada tulang tengah dan urat tengah daun. Tulang tengah daun lebar dan jelas; urat sekunder timbul dari sudut lebar dan berakhir pada ujung cuping.

Pucuk Berbunga Berbulu rapat dalam massa padat merata, bunga menggerombol dan timbul pada ketiak daun gagang besar.

Batang Berongga dan berbentuk subsilinder.

Bunga Kelopak gamosefalus, menggenta melebar dengan lima cuping bertaring bentuk segitiga; mahkota bercuping lima, berbentuk corong pendek kekuningan.

Buah Piksis, panjang sekitar 1,5 cm bila matang, berada dalam kelopak, mengandung banyak biji berwarna abu-abu kecoklatan dengan kulit biji bergelombang menyerupai jala.

Mikroskopik Daun Sel epidermis dengan dinding tegak lurus bergelombang dan kutikula halus; banyak rambut penutup multiselular, beruntun tunggal dan rambut kelenjar dengan tangkai panjang multiselular atau tangkai uniselular pendek dan dengan kepala biselular atau multiselular seperti gada. Stomata anisositik lebih banyak pada epidermis bawah. Tulang daun tampak sebagai busur terbuka dari ikatan pembuluh dengan kelompok floem intraxilem terisolasi; mesofil

dorsiventral dengan sel palisade berlapis tunggal, di bawahnya terdapat barisan sel yang mengandung hablur kalsium oksalat bentuk prisma tunggal atau ganda, panjang 5-20 μm atau kadang-kadang berkelompok; sel epidermis mahkota dengan dinding tegak lurus bergelombang dan lipatan jelas.

Identifikasi

A. Kocok 1 g serbuk dengan 10 ml *asam sulfat 0,05 M* selama 2 menit, saring, tambahkan pada filtrat 1 ml *amonium hidroksida P* dan 5 ml air. Ekstraksi hati-hati dengan 15 ml *kloroform P* untuk menghindari terbentuknya emulsi, keringkan lapisan kloroform dengan *natrium sulfat anhidrat P* dan saring. Uapkan kloroform dalam cawan porselen, tambahkan 0,5 ml *asam nitrat berasap P* dan uapkan hingga kering di atas tangas air. Tambahkan 10 ml *aseton P*, tambahkan tetes demi tetes larutan *kalium hidroksida P 3%* dalam *etanol P*: terjadi warna ungu.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>* menggunakan *silika gel G* sebagai fase diam.

Larutan uji Tambahkan 20 ml *asam sulfat 0,05 M* pada 2 g serbuk daun (180), kocok selama 15 menit, saring dan bilas saringan dengan *asam sulfat 0,05 M* hingga diperoleh 25 ml filtrat; tambahkan 1 ml *amonium hidroksida P*, pisahkan lapisan eter, bila perlu sentrifus, keringkan kumpulan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml eter bebas *peroksida P*, pisahkan lapisan eter, bila perlu sentrifus, keringkan kumpulan ekstrak dengan *natrium sulfat anhidrat P*, saring, uapkan hingga kering di atas tangas air dan larutkan residu dalam 0,5 ml *metanol P*.

Larutan baku Larutkan 50 mg hiosiamin sulfat dalam 9 ml *metanol P* (Larutan A) dan larutkan 15 mg hiosin hidrobromida dalam 10 ml *metanol P* (Larutan B), campurkan 3,8 ml Larutan A dengan 4,2 ml Larutan B dan encerkan dengan *metanol P* hingga 10 ml.

Fase gerak Campuran *aseton P*-air-*amonium hidroksida P* (90:7:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 dan 20 μl dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Penotolan berupa pita 20 mm x 3 mm berjarak 1 cm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng dan keringkan pada suhu 100°-105° selama 15 menit, biarkan dingin dan semprot dengan larutan *kalium iodobismutat termodifikasi P* hingga pita-pita menjadi nyata berwarna jingga hingga coklat pada latar belakang kuning. Pita pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* sama dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*, dengan memperhatikan nilai R_f nya (hiosiamin pada sepertiga bagian bawah dari kromatogram; hiosin pada sepertiga bagian atas), warna dan ukuran sekurangnya sama. Pita sekunder yang lebih pucat dapat muncul, terutama di tengah kromatogram yang diperoleh dari 20 μl larutan (1) atau dekat garis penotolan pada

kromatogram yang diperoleh dengan 10 μl larutan (1). Semprot lempeng dengan larutan *natrium nitrit P 10%* yang dibuat segar, hingga transparan dan lakukan pengamatan setelah 15 menit. Warna yang disebabkan oleh hiosiamin berubah dari coklat hingga coklat kemerahan tetapi bukan biru keabu-abuan (atropin): pita sekunder tidak akan nampak lagi.

Bahan organik asing Tidak lebih dari 2,5%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 12,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*.

Penetapan kadar Haluskan sejumlah 100 g zat yang tercampur baik, sampai menjadi serbuk (120) dan tetapkan kadar air dengan mengeringkan 2 g zat pada suhu 100°-105° hingga bobot tetap. Basahi 40 g zat dengan campuran 8 ml *amonium hidroksida 10 M*, 10 ml *etanol P* dan 30 ml *eter bebas peroksida P* dan campur. Pindahkan campuran ke dalam perkolator kecil, maserasi selama 4 jam dan kemudian perkolasi dengan campuran *kloroform P*-*eter bebas peroksida P* (1:3) hingga ekstraksi alkaloid sempurna. Pekatkan perkolat hingga lebih kurang 50 ml secara destilasi pada tangas air dan pindahkan ke corong pisah dengan bantuan *eter bebas peroksida P*. Tambahkan sejumlah *eter bebas peroksida P* paling sedikit sebanyak 2,1 kali volume perkolat untuk memperoleh cairan dengan kerapatan lebih kecil dari air. Ekstraksi larutan dengan 20 ml *asam sulfat 0,25 M*, tidak kurang dari tiga kali, jika perlu lapisan dipisahkan dengan sentrifus, pindahkan setiap ekstrak asam ke dalam corong pisah kedua. Basakan kumpulan ekstrak asam dengan penambahan *amonium hidroksida 10 M* dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform, tambahkan 4 g *natrium sulfat anhidrat P* dan diamkan selama 30 menit sambil sesekali dikocok. Enaptuangkan kloroform dan bilas natrium sulfat tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak dan bilasan kloroform pada tangas air hingga kering dan panaskan residu pada suhu 100° - 105° selama 15 menit. Larutkan residu dalam beberapa ml *kloroform P*, tambahkan 20 ml *asam sulfat 0,02 N LV*, hilangkan kloroform dengan cara penguapan di atas tangas air dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,02 N LV* menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator.

Tiap ml asam sulfat 0,02 N setara dengan 5,788 mg alkaloid jumlah, dihitung sebagai hiosiamin, $C_{17}H_{23}NO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

EKSTRAK KERING HIOSIAMUS

Hyoscyamus Dried Extract

Ekstrak Kering Hiosiamus adalah ekstrak kering, yang dibuat dengan cara perkolasi, dari Daun Hiosiamus. Mengandung Alkaloid 0,27% sampai 0,33%, dihitung sebagai Hiosiamin, $C_{17}H_{23}NO_3$.

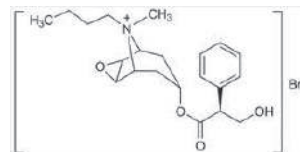
Penetapan kadar Campur 10 g zat dengan 50 ml *etanol P* 70%, hangatkan di atas tangas air, diamkan selama 30 menit, sambil sering dikocok; masukkan campuran ke dalam perkolator dan perkolasi perlahan-lahan dengan *etanol P* 70% sedikit demi sedikit sehingga alkaloid terekstraksi sempurna. Uapkan perkolat pada suhu serendah mungkin hingga mencapai lebih kurang 10 ml, pindahkan ke dalam corong pisah dengan 40 ml *kloroform P* dan tambahkan campuran 10 ml air dan 5 ml *amonium hidroksida 5 N*. Kocok baik-baik, biarkan memisah dan saring lapisan *kloroform* ke dalam corong pisah kedua melalui kapas yang sebelumnya telah dibasahi *kloroform P*. Lanjutkan ekstraksi beberapa kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P* hingga alkaloid terekstraksi sempurna dan setiap kali saring larutan *kloroform* melalui kapas yang sama. Ekstraksi kumpulkan filtrat *kloroform* dengan campuran 3 bagian volume *asam sulfat 0,2 N* dan 1 bagian volume *etanol P* hingga alkaloid terekstraksi sempurna dan setiap kali saring ekstrak melalui kapas yang sebelumnya telah dibasahi air. Bilas campuran larutan asam berturut-turut dengan 10, 5 dan 5 ml *kloroform P*; setiap kali bilasan *kloroform* diekstraksi dengan 20 ml *asam sulfat 0,1 N* dan buang lapisan *kloroform*. Kumpulkan larutan asam, netralkan dengan *amonium hidroksida 5 N*, tambahkan 5 ml *amonium hidroksida 5 N* berlebih dan kocok beberapa kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P* hingga alkaloid terekstraksi sempurna. Bilas tiap larutan *kloroform* masing-masing dengan 10 ml air; saring *kloroform* ke dalam labu melalui kapas yang sebelumnya telah dibasahi dengan *kloroform P*. Destilasi *kloroform*, pindahkan residu *kloroform* ke dalam cawan. Uapkan residu *kloroform* tanpa bantuan udara mengalir dan panaskan lagi pada suhu 100° selama 15 menit. Larutkan residu dalam 2 ml *kloroform P*, tambahkan 5 ml *asam sulfat 0,05 N LV*, hangatkan untuk menghilangkan *kloroform*; titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,05 N LV* menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator.

Tiap ml *asam sulfat 0,05 N*
setara dengan 14,47 mg alkaloid,
dihitung sebagai hiosiamin, $C_{17}H_{23}NO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kecil bermulut lebar, tertutup rapat.

HIOSIN BUTILBROMIDA

Hyoscine Butylbromide



(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-9-butyl-7-[[*(2S)*-3-hidroksi-2-fenilpropanoil]oksi]-9-metil-3-oksa-9-azoniatrisiklo [3.3.1.0^{2,4}]nonana bromida [149-64-4]

$C_{21}H_{30}BrNO_4$

BM 440,4

Hiosin Butilbromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{21}H_{30}BrNO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan metilen klorida; agak sukar larut dalam etanol anhidrat.

Baku pembanding *Hiosin Butilbromida BPFI*, Senyawa *Sejenis E Hiosin Butilbromida BPFI* (1*R*,4*S*, 5*S*,7*s*)-9-butyl-3-oksa-9-asatrisiklo [3,3,1,0^{2,4}] nonan-7-il(2*S*)-3-hidroksi-2-fenilpropanoat(*N*-butil hiosin)].

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Hiosin Butilbromida BPFI*.

B. Campur lebih kurang 1 mg zat dengan 0,2 ml *asam nitrat P* dan uapkan di atas tangas air sampai kering. Larutkan residu dalam 2 ml *aseton P* dan tambahkan 0,1 ml larutan *kalium hidroksida P* 30 g per liter dalam *metanol P*, terjadi warna ungu.

C. Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 2 N* ke dalam 5 ml larutan 1,25 g zat per 25 ml *air bebas karbon dioksida P*, tidak terbentuk endapan.

D. Menunjukkan reaksi *Bromida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan Jernih dan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan yang diperoleh pada uji *Identifikasi C* tanpa penambahan *natrium hidroksida 2 N*.

Jarak lebur <1021> Antara 139° dan 141° .

pH <1071> Antara 5,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang diperoleh pada uji *Identifikasi C* tanpa penambahan *natrium hidroksida 2 N*.

Rotasi jenis <781> Antara -18° dan -20° ; lakukan penetapan menggunakan larutan yang diperoleh pada uji

Identifikasi C tanpa penambahan *natrium hidroksida* 2 N, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100°-105° menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,3 Timbang lebih kurang 7,0 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,3 dengan penambahan *asam fosfat 0,05 M*.

Fase gerak Larutkan 5,8 g *natrium dodesil sulfat P* dalam campuran 410 ml *asetonitril P* dan 605 ml *Dapar pH 3,3*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku 1 Pipet 1 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 10 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 5,0 mg *Senyawa Sejenis E Hiosin Butilbromida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan uji*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 12,5 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 25°±1°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* selama 3,5 kali waktu retensi butilhiosin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak butilhiosin dan puncak senyawa sejenis E hiosin butilbromida tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak butilhiosin tidak lebih dari 2,5; waktu retensi butilhiosin lebih kurang 7 menit, waktu retensi relatif butilhiosin dengan masing-masing senyawa sejenis A hiosin butilbromida, senyawa sejenis B hiosin butilbromida, senyawa sejenis C hiosin butilbromida, senyawa sejenis D hiosin butilbromida, senyawa sejenis E hiosin butilbromida, senyawa sejenis F hiosin butilbromida dan senyawa sejenis G hiosin butilbromida

berturut-turut lebih kurang 0,36; 0,1; 0,4; 0,7; 0,8; 0,9 dan 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Pada perhitungan kandungan cemaran, respons puncak dikalikan dengan faktor koreksi berikut: 0,3 untuk senyawa sejenis B hiosin butilbromida; 0,6 untuk senyawa sejenis G hiosin butilbromida. Respons puncak senyawa sejenis A hiosin butilbromida tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,1%); respons puncak masing-masing cemaran lain tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,1%); abaikan puncak dengan respons puncak 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2*. Masing-masing respons puncak senyawa sejenis B, C, D, E, F dan G hiosin butilbromida tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,2%); jumlah respons puncak semua cemaran, tidak lebih dari dua kali respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,4%); abaikan beberapa puncak akibat ion bromida, yang muncul dekat puncak pelarut.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 ml air, titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda indikator perak dan elektroda pembanding perak-perak klorida.

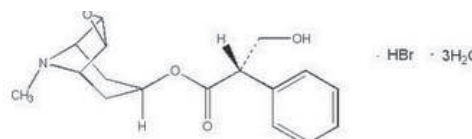
Tiap ml *perak nitrat 0,1N*
setara dengan 44,04 mg $C_{21}H_{30}BrNO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

HIOSIN HIDROBROMIDA

Skopolamin Hidrobromida

Hyoscine Hydrobromide



Ester 6β,7-epoksi-1 αH,5αH-tropan-3α-ol(-)-Tropat hidrobromida trihidrat [6533-68-2]

$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$

BM 438,31

Anhidrat [114-49-8]

BM 384,27

Hiosin Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Bahan beracun, perlakukan dengan sangat hati-hati.]

Pemerian Hablur atau serbuk granul; tidak berwarna atau putih; tidak berbau; agak merekah di udara kering.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Hiosin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Larutkan 3 mg zat dalam 1 ml *etanol P* dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 ml *kloroform P*, tambahkan 200 mg *kalium bromida P* dan 15 ml *eter P*, aduk selama 5 menit. Enaptuangkan pelarut, keringkan residu di atas tangas uap hingga bau pelarut hilang. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hiosin Hidrobromida BPFI*.

B. Pada 1 ml larutan (1 dalam 20), tambahkan beberapa tetes *klor LP*, kocok dengan 1 ml *kloroform P*; lapisan kloroform berwarna kecoklatan.

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 199°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan pada hampa udara selama 24 jam dan kemudian pada suhu 105° selama 2 jam.

Rotasi jenis <1081> Antara -24° dan -26°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan zat yang mengandung 500 mg per 10 ml.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 13,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <311> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Apoatropin Pada 15 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 0,05 ml *kalium permanganat 0,1 N LV*; warna larutan tidak hilang semua dalam waktu 5 menit.

Alkaloid asing lain Pada 1 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N*; tidak terbentuk kekeruhan. Tambahkan *kalium hidroksida 1 N* pada 1 ml larutan lainnya; hanya terbentuk sedikit kekeruhan putih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam campuran 30 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, hangatkan hingga larut sempurna. Dinginkan larutan hingga suhu kamar, tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 38,43 mg C₁₇H₂₁NO₄.HBr

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI HIOSIN HIDROBROMIDA

Injeksi Skopolamin Hidrobromida

Hyoscine Hydrobromide Injection

Injeksi Hiosin Hidrobromida adalah larutan steril Hiosin Hidrobromida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Hiosin Hidrobromida, C₁₇H₂₁NO₄.HBr.3H₂O, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hiosin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 3 mg hiosin hidrobromida ke dalam corong pisah 50 ml. Jika perlu encerkan dengan air sampai 10 ml. Tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida P* dan ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*. Tambahkan 50 ml *eter P* pada larutan kloroform dan lewatkan campuran melalui kolom kromatografi 250 mm x 25 mm yang disumbat wol kaca pada dasar tabung, berisi 2 g tanah diatome murni yang sebelumnya telah dicampur dengan 1 ml *asam fosfat 0,2 N* yang dijenuhkan dengan *natrium bromida P*. Eluasi dengan 25 ml *eter P* jenuh air dan buang eluat. Eluasi dengan 100 ml *kloroform P* jenuh air, kumpulkan eluat dan uapkan hingga hampir kering. Larutkan residu dalam 1 ml *etanol P* dan lanjutkan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Hiosin Hidrobromida*, mulai dari “dan uapkan di atas tangas uap hingga kering”.

B. Pada sejumlah volume injeksi, tambahkan *perak nitrat LP*; terbentuk endapan putih kekuningan, tidak larut dalam *asam nitrat P* tetapi sukar larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar pH 9,0 Larutkan 34,8 g *kalium fosfat dibasa P*, dalam 900 ml air, atur hingga pH 9,0 dengan penambahan *asam klorida 3 N* atau *natrium hidroksida 1 N*, tetapkan secara elektrometrik, jika perlu dengan pengadukan.

Larutan baku internal Larutkan dan encerkan lebih kurang 25 mg homatropin hidrobromida dengan air dalam labu tentukur 50-ml sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Larutan baku I Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Hiosin Hidrobromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air dalam labu tentukur 100-ml sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Larutan uji I Masukkan sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, setara dengan lebih kurang 10 mg hiosin hidrobromida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji II dan *Larutan baku II* Pipet 10 ml *Larutan uji I* dan 10 ml *Larutan baku I*, masukkan masing-masing ke dalam corong pisah. Pada masing-masing corong pisah tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml *Dapar pH 9,0*. Atur dengan hati-hati pH larutan dengan *natrium hidroksida 1 N* hingga pH 9,0, cegah jangan sampai berlebih. Ekstraksi segera masing-masing dua kali, tiap kali dengan 10 ml *metilen klorida P*, saring ekstrak ke dalam gelas piala 50 ml melalui 1 g *natrium sulfat anhidrat P* dalam corong bersumbat kapas. Uapkan ekstrak dengan aliran gas *nitrogen P* hingga lebih kurang 2,0 ml.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom kaca 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* pada partikel penyangga *SIAB*, dikondisikan dengan cara seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Pertahankan suhu kolom pada 225° dan gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju aliran lebih kurang 25 ml per menit.

Kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku II* dengan menyuntikkan 6 - 10 kali dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif untuk perbandingan luas puncak pada penyuntikan ulang *Larutan baku II*, R_A tidak lebih dari 2,0%; faktor resolusi antara A_H dan A_A tidak kurang dari 5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan masing-masing 1 µl *Larutan uji II* dan *Larutan baku II* ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak hiosin hidrobromida dan homotropin hidrobromida dalam tiap kromatogram. Hitung masing-masing perbandingan respons puncak hiosin hidrobromida terhadap respons puncak baku internal dari kromatogram *Larutan uji II*, A_U dan dari kromatogram *Larutan baku II* A_S . Hitung jumlah dalam mg hiosin hidromida, $C_{17}H_{21}NO_4.HBr.3H_2O$ dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1,141 W \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

1,141 adalah perbandingan bobot molekul hiosin hidrobromida trihidrat terhadap hiosin hidrobromida anhidrat; W adalah bobot *Hiosin Hidrobromida BPFI* dalam mg *Larutan baku I*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET HIOSIN HIDROBROMIDA Tablet Skopolamin Hidrobromida Hyoscine Hydrobromide Tablet

Tablet Hiosin Hidrobromida mengandung Hiosin Hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4.HBr.3H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hiosin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 3 mg hiosin hidrobromida ke dalam corong pisah 50 ml, tambahkan 10 ml air dan kocok selama 2 menit. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Injeksi Hiosin Hidrobromida*, mulai dari “tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida P*”.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 15 menit; lakukan penetapan tanpa menggunakan cakram.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1,0 mg hiosin hidrobromida, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 5 ml *Dapar pH 9,0*, tambahkan dengan pipet 2,0 ml *Larutan baku internal* (buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Hiosin Hidrobromida*). Atur dengan *natrium hidroksida 1 N* hingga pH 9,0. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml *diklorometan P*, saring ekstrak ke dalam gelas piala 50 ml melalui 1 g *natrium sulfat anhidrat P* dalam corong bersumbat kapas. Uapkan ekstrak dengan aliran gas nitrogen hingga lebih kurang 2,0 ml. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji II* dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Hiosin Hidrobromida*. Hitung jumlah dalam mg hiosin hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4.3H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

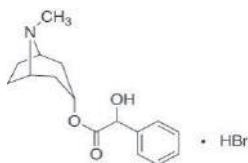
$$1,141 \left(\frac{W}{10} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

1,141 adalah perbandingan bobot molekul hiosin hidrobromida trihidrat terhadap hiosin hidrobromida anhidrat; W adalah bobot *Hiosin Hidrobromida BPFI* dalam mg *Larutan baku I*; A_U dan A_S seperti tersebut di atas pada *Injeksi Hiosin Hidrobromida*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HOMATROPIN HIDROBROMIDA

Homatropine Hydrobromide



1 *αH,5αH-Tropan-3α-ol mandelat (ester)hidrobromida* [51-56-9]

$C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$

BM 356,25

Homatropin Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk; putih. Dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Homatropin Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya; *Skopolamin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Homatropin Hidrobromida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Bromida* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 214° dan 217°, disertai sedikit penguraian.

pH <1071> Antara 5,7 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Tropin Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran metanol *P*-air (9:1).

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-asam format anhidrat *P*-air (67:16,5:16,5).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 0,5 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku tropin Buat larutan tropin dengan kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing lebih kurang 1 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan baku tropin* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Dragendorff LP*, kemudian dengan *hidrogen peroksida LP* dan segera tutup dengan lempeng kaca ukuran sama. Amati lempeng dalam waktu 5 hingga 10 menit setelah penyemprotan. Tetapkan bercak tropin pada kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku* sesuai dengan bercak utama pada kromatogram *Larutan baku tropin*. Bercak tropin dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dan intensif dibanding bercak tropin dalam *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas tertera pada *Tabel*; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 7 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Lanjutkan eluasi selama 2, dua kali waktu retensi puncak homatropin. Abaikan puncak ion bromida, yang terlihat dekat dengan puncak pelarut. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Tabel		
Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Asam mandelat	0,3	0,1
Dehidrohomatropin	0,9	0,5
Skopolamin	1,1	0,1
Atropin	1,9	0,1

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa *P* dan 7 g natrium 1-heptansulfonat monohidrat *P* dalam

1000 ml air, atur pH hingga 2,7 dengan penambahan asam fosfat 3 M.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Homatropin Hidrobromida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Skopolamin Hidrobromida BPFI* dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 0,5 ml *Larutan baku* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak homatropin dan puncak skopolamin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 7 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg homatropin hidrobromida, $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Homatropin Hidrobromida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak homatropin hidrobromida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETES MATA HOMATROPIN HIDROBROMIDA Homatropine Hydrobromide Ophthalmic Solution

Tetes Mata Homatropin Hidrobromida adalah larutan steril Homatropin Hidrobromida dengan dapar.

Mengandung Homatropin Hidrobromida, $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Boleh mengandung zat antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding *Homatropin Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Memenuhi *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Menunjukkan reaksi *Bromida* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,0.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Homatropin Hidrobromida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 100 µg per ml. Larutan ini harus dibuat segar.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan tetes mata setara dengan 50 mg homatropin hidrobromida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 2 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam dua tabung sentrifuga 40 ml bersumbat kaca. Tambahkan ke dalam masing-masing tabung, 3 ml air dan 1 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100). Panaskan kedua tabung dalam tangas air mendidih selama 20 menit dan biarkan dingin hingga suhu ruang. Pipet masing-masing 2 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*, masukkan ke dalam dua tabung sentrifuga 40 ml bersumbat kaca yang lain, tambahkan masing-masing 4 ml air dan gunakan kedua larutan ini sebagai blangko untuk *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Pada keempat tabung, tambahkan lebih kurang 2 ml *serium(IV) sulfat 0,2 M* dalam larutan *asam sulfat P* (dibuat dengan melarutkan 12,6 g *serium(IV) amonium sulfat* dalam 50 ml air dan 3 ml *asam sulfat P* dan encerkan dengan air hingga 100 ml) dan 20,0 ml *isooktana P*. Kocok secara mekanik selama 15 menit, biarkan memisah dan pisahkan lapisan isooktana dari masing-masing tabung. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm terhadap masing-masing blangko. Hitung jumlah dalam mg homatropin hidrobromida, $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, dalam larutan tetes mata yang digunakan dengan rumus:

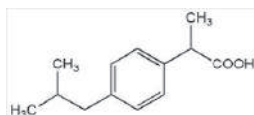
$$0,5 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Homatropin Hidrobromida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IBUPROFEN

Ibuprofen



(±)-2-(*p*-Isobutylfenil)asam propionat [15687-27-1]

(±)Campuran [58560-75-1]

$C_{13}H_{18}O_2$

BM 206,28

Ibuprofen mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{13}H_{18}O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; berbau khas lemah.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam etanol, dalam metanol, dalam aseton dan dalam kloroform; sukar larut dalam etil asetat; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Ibuprofen BPFI*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 4000) dalam *natrium hidroksida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 dan 273 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air dengan *asam fosfat P* hingga pH 2,5 dan *asetonitril P* (1340:680), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah ibuprofen dan valerofenon, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm, kolom 15 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°±0,2°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif valerofenon dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan puncak ibuprofen tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 5 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur luas puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_T} \right)$$

r_i adalah luas masing-masing puncak, selain puncak pelarut dan puncak utama; r_T adalah jumlah respons seluruh puncak, selain puncak pelarut.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,1%. Menggunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*, seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen, $C_{12}H_{16}O$, dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen dengan valerofenon yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 4,0 g *asam kloroasetat P* dalam 400 ml air, atur hingga pH 3,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P*, tambahkan 600 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah valerofenon, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,35 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 12 mg per ml.

Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda, larutan ini mengandung *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* lebih kurang 0,012 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif baku internal dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 1,4 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan masing-masing puncak tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPensi ORAL IBUPROFEN

Ibuprofen Oral Suspension

Suspensi Oral Ibuprofen mengandung Ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *n-heksan P-butyl asetat P-asam asetat glasial P* (17:3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg ibuprofen, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 10 ml *kloroform P* dan kocok selama 1 menit. Biarkan hingga lapisan memisah dan saring lapisan kloroform menggunakan penyaring yang mengandung lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. [Catatan Sisa larutan ini digunakan untuk uji identifikasi B.]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang telah diaktivasi dengan pemanasan pada suhu 105° selama 30 menit dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan aliran udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Uapkan lebih kurang 20 tetes *Larutan uji* dan sisa dari *Larutan baku* pada *Identifikasi A*, hingga kering dengan aliran udara, tanpa pemanasan. Spektrum serapan infra merah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,011 J mg per ml (J adalah jumlah ibuprofen dalam mg per ml yang tertera pada etiket). Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku internal*, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Larutan uji Saring sejumlah alikuot dan campur 10 ml filtrat dengan 10 ml *Larutan baku internal*. Saring campuran melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Prosedur Pipet 10 ml suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, menggunakan siring yang dihubungkan dengan pipa telah ditara dengan saksama dan timbang saksama. [Catatan Pipa siring ditempatkan pada daerah antara permukaan *Media disolusi* dan bagian atas dayung berputar.] Masukkan suspensi oral tersebut ke dalam *Media disolusi*. Timbang kembali siring dan tetapkan bobot, W_U , dalam g suspensi oral yang dimasukkan ke dalam *Media disolusi*. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, terlarut menggunakan rumus:

$$90.000 \left(\frac{C}{L} \right) \left(\frac{D}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dalam mg per ml; D adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral yang ditetapkan seperti tertera pada *Bobot jenis* dalam *Penetapan kadar*; W_U adalah bobot suspensi oral dalam g yang ditambahkan dalam *Media disolusi*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 3,6 dan 4,6.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan dan *Larutan uji persediaan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml yang kedua, tambahkan 18 ml *Pengencer* dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen lebih kurang 1,2 µg per ml.

Larutan uji Pipet 20 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1,5 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C* dan 9 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut lebih kurang 0,03 dan 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 1,3 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak ibuprofen dan puncak senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen dalam suspensi oral, berdasarkan jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{12.500 C}{DL} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah volume suspensi oral dalam ml yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji persediaan*; L adalah jumlah ibuprofen dalam mg per ml suspensi oral yang tertera

pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam fosfat 0,01 M Encerkan 0,7 ml *asam fosfat P* dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat 0,01 M-asetonitril P* (63:37), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 3,2 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. *Larutan baku* ini mengandung lebih kurang 0,48 mg per ml ibuprofen.

Bobot jenis Timbang 50 ml suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang telah ditara. Dari pengamatan bobot terhadap 50 ml suspensi oral, hitung bobot jenis dalam g per ml dari suspensi oral.

Larutan uji persediaan Timbang sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 60 mg ibuprofen dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 20 ml *Larutan uji persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. [Catatan *Sisa Larutan uji persediaan digunakan untuk uji senyawa sejenis C ibuprofen*.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzofenon dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak benzofenon dan puncak ibuprofen tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg per ml ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$125 C \left(\frac{D}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral; *W_U* adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan benzofenon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu ruang.

TABLET IBUPROFEN

Ibuprofen Tablet

Tablet Ibuprofen mengandung Ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPFI*; tidak boleh dikerangkan.

Identifikasi

A. Serbuk haluskan 1 tablet, tambahkan lebih kurang 5 ml *kloroform P* dan goyangkan. Saring dan uapkan filtrat dengan dialiri gas *nitrogen P* sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ibuprofen BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 221 nm. [Catatan *Bila tablet dinyatakan bersalut gelatin, penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut menggunakan serapan ultraviolet pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm, dikurangi dengan nilai serapan pada panjang gelombang 280 nm dan dibandingkan dengan larutan baku pada pengukuran yang sama*.]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 5,0%; kecuali pada etiket dinyatakan tablet bersalut gelatin.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,1% per tablet. Menggunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen, $C_{12}H_{16}O$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$10.000 C \left(\frac{A}{WI} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*; *A* adalah bobot rata-rata tablet dalam mg; *W* adalah bobot serbuk tablet dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *I* adalah jumlah ibuprofen dalam mg per tablet yang diperoleh pada *Penetapan kadar*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen terhadap respons puncak valerofenon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ibuprofen*.

Larutan baku senyawa sejenis C Ibuprofen Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*, larutkan ke dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1200 mg ibuprofen, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 100,0 ml *Larutan baku internal*, kocok selama 10 menit. [Catatan Jika dinyatakan tablet bersalut, masukkan sejumlah tablet yang setara tidak kurang dari 1200 mg ibuprofen ke dalam wadah, pipet sejumlah volume *Larutan baku internal* hingga kadar larutan uji lebih kurang 12 mg ibuprofen per ml dan lebih kurang 15 manik-manik kaca dan kocok hingga tablet larut sempurna.] Sentrifus suspensi hingga diperoleh beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ibuprofen dan valerofenon berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ibuprofen dan puncak valerofenon tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa*

sejenis C ibuprofen, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan puncak senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{A}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

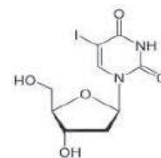
C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *A* adalah bobot rata-rata tablet dalam mg; *W* adalah bobot serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; atau hitung jumlah dalam mg ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{CV}{N} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

V adalah volume *Larutan baku internal* dalam ml, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

IDOKSURIDIN Idoxuridine



2'-Deoksi-5-iodouridina [54-42-2]

$C_9H_{11}IN_2O_5$

BM 354,10

Idoksuridin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_9H_{11}IN_2O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk; putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Idoksuridin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Idoksuridin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 30.000) dalam dapar pH 12,0 (dibuat dari 7,46 g *kalium klorida P* dan 24 ml *natrium hidroksida 1 N* yang dilarutkan dalam 2000 ml air) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Idoksuridin BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 500 mg zat yang ditimbang saksama.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 20 ml *dimetilformamida P* yang telah dinetralkan dengan *natrium metoksida toluen 0,1 N LV*, gunakan larutan 300 mg *biru timol P* dalam 100 ml *metanol P* sebagai indikator. Titrasi dengan *natrium metoksida toluen 0,1 N LV* hingga berwarna biru. Hati-hati terhadap penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 N setara dengan 35,41 mg C₉H₁₁IN₂O₅

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

SALEP MATA IDOKSURIDIN Idoxuridine Ophthalmic Ointment

Salep Mata Idoksuridin adalah Idoksuridin dalam dasar salep vaselin. Mengandung tidak kurang dari 0,45% dan tidak lebih dari 0,55% C₉H₁₁IN₂O₅. Merupakan sediaan steril.

Baku pembanding *Idoksuridin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Sterilitas Memenuhi syarat *Sediaan obat mata* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* <71>.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Kolom kromatografi Campur 4 g *Tanah silika untuk kromatografi* dengan 4 ml *asam klorida 0,1 N* dalam mortir kaca hingga halus. Masukkan ke dalam tabung kromatografi berukuran 250 mm x 19 mm berisi segumpal wol kaca dan dilengkapi dengan kran pada dasarnya. Padatkan dengan hati-hati hingga massa merata.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Idoksuridin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Encerkan 5,0 ml larutan ini dengan Campuran *butanol P-kloroform P* (1:5) hingga 100,0 ml.

Larutan uji Campur 4 g *Tanah silika untuk kromatografi* dengan 2 ml *asam klorida 0,1 N* dalam mortir kaca hingga halus. Tambahkan sejumlah salep mata yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg idoksuridin dan campur. Masukkan ke dalam *Kolom kromatografi*. Untuk membilas dan membersihkan mortir dari sisa salep mata, gunakan campuran 2 g *Tanah silika untuk kromatografi* dan 2 ml *asam klorida 0,1 N* yang telah digerus halus. Masukkan lebih kurang separuh campuran di atas ke dalam *Kolom kromatografi*, padatkan perlahan-lahan hingga merata. Masukkan lagi separuhnya ke dalam *Kolom kromatografi* dan padatkan seperti sebelumnya. Bersihkan mortir dengan segumpal wol kaca dan sisipkan pada bagian atas kolom. Alirkan 50 ml *kloroform P* melalui kolom dengan laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan buang kloroform. Eluasi dengan lebih kurang 200 ml campuran *butanol P-kloroform P* (1:5) dengan laju alir yang sama, buang 20 ml eluat pertama. Kumpulkan eluat ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan pelarut eluasi sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum 320 nm dan pada panjang gelombang serapan maksimum 283 nm terhadap blangko campuran *butanol P-kloroform P* (1:5). Hitung jumlah dalam mg idoksuridin, C₉H₁₁IN₂O₅, dalam salep mata yang digunakan dengan rumus:

$$0,2C \left(\frac{(A_{283} - A_{320})_U}{(A_{283} - A_{320})_S} \right)$$

C adalah kadar *Idoksuridin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; persamaan di dalam tanda kurung berturut-turut menyatakan perbedaan serapan pada panjang gelombang 283 dan 320 nm dari *Larutan uji* (U) dan *Larutan baku* (S).

Wadah dan penyimpanan Dalam tube, di tempat sejuk.

IKHTAMOL

Ikhtiol

Ichtammol

Ikhtamol [8029-68-3]

Ikhtamol diperoleh dengan cara penyulingan destruktif mineral batu bara muda tertentu, sulfonasi destilat dan netralisasi menggunakan amonia. Ikhtamol mengandung tidak kurang dari 2,5% amonia (NH_3) dan tidak kurang dari 10,0% belerang total (S).

Pemerian Cairan kental; coklat kemerahan hingga hitam kecoklatan; berbau khas, kuat.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan gliserin, dengan minyak lemak dan dengan lemak; sebagian larut dalam etanol dan dalam eter.

Identifikasi

A. Encerkan 10 ml dengan 90 ml air dan aduk selama 5 menit menggunakan pengaduk magnetik. Tambahkan 25 ml *asam klorida P* dan campur: terbentuk endapan berat seperti resin. Enaptuangkan beningan, cuci endapan dengan *asam klorida 2 N* hingga cucian terakhir hampir tidak berwarna. Pindahkan endapan ke atas kertas serap, biarkan selama 10 menit dan masukkan 10 mg endapan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 100 ml *eter P*, hubungkan labu dengan pendingin udara, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik: endapan tidak larut sempurna.

B. Pada larutan (1 dalam 10) tambahkan *natrium hidroksida 1 N*, panaskan hingga mendidih: terjadi gas amoniak.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 50,0%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 8 jam dan dilanjutkan pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Batas amonium sulfat Tidak lebih dari 8,0% (NH_4)₂SO₄; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 25 ml *etanol P*. Aduk, saring dan cuci penyaring dengan campuran *eter P* dan *etanol P* volume sama hingga cucian terakhir jernih dan tidak berwarna. Biarkan penyaring dan residu mengering di udara kemudian lewatkan 200 ml air hangat yang sedikit diasamkan dengan *asam klorida P*. Panaskan filtrat hingga mendidih, tambahkan *barium klorida LP* berlebih dan panaskan selama 1 jam di atas tangas uap. Kumpulkan endapan barium sulfat di atas penyaring, cuci dengan baik, keringkan dan pijarkan hingga bobot tetap.

Tiap gram barium sulfat setara dengan 566,1 mg (NH₄)₂SO₄

Penetapan kadar amonia Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam 100 ml air, pindahkan larutan ke dalam labu destilasi, tambahkan 3 g *parafin P* dan 20 ml larutan *natrium hidroksida P* (4 dalam 10). Hubungkan labu dengan pendingin dan celupkan ujung bawah pendingin ke dalam 30,0 ml *asam sulfat 0,5 N LV*, destilasi perlahan-lahan, kumpulkan lebih kurang 50 ml destilat dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam sulfat 0,5 N setara dengan 8,515 mg NH₃

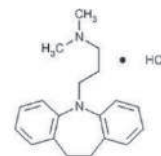
Penetapan kadar belerang total Timbang saksama 500 sampai 800 mg zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl dengan bantuan 20 ml air. Tambahkan 3 g *kalium klorat P* kemudian perlahan-lahan 30 ml *asam nitrat P* dan uapkan campuran di atas lempeng pemanas hingga lebih kurang 5 ml. Dinginkan, ulangi proses oksidasi dengan 3 g *kalium klorat P* dan 30 ml *asam nitrat P* dan uapkan hingga lebih kurang 5 ml. Tambahkan 25 ml *asam klorida P*, uapkan lagi hingga lebih kurang 5 ml. Tambahkan 100 ml air, panaskan hingga mendidih, saring dan cuci dengan baik. Pada filtrat panas tambahkan 25 ml *barium klorida LP* dan panaskan di atas tangas uap selama 1 jam. Kumpulkan barium sulfat dalam krus penyaring yang telah dipijarkan dan ditara, cuci, keringkan dan pijarkan, kemudian dinginkan dan timbang.

Tiap gram barium sulfat setara dengan 137,4 mg S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

IMIPRAMIN HIDROKLORIDA

Imipramine Hydrochloride



5-[3-(Dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)-azepin monohidroklorida [113-52-0]

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$

BM 316,88

Imipramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam aseton; tidak larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Desipramin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Imipramin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat; *Iminodibenzil BPFI*; lakukan pengeringan dengan silika gel selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Imipramin Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Larutkan 0,10 g zat dalam 2 ml *etanol P*, tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N* dan 3 tetes *perak nitrat LP*; terbentuk endapan putih, yang larut pada penambahan tetes demi tetes *amonium hidroksida P*.

Jarak lebur <1021> Antara 170° dan 174°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Iminodibenzil Tidak lebih dari 0,1%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Iminodibenzil BPFI*, larutkan dalam *etanol P* dan encerkan bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml. Masukkan 1,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-ml, tambahkan 10 ml campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1).

Larutan uji Timbang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-ml, tambahkan 10 ml campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1).

Prosedur Pada kedua labu tentukur di atas yang masing-masing berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji* dan labu tentukur 25-ml ketiga yang berisi 10 ml campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1) sebagai blangko, tambahkan masing-masing secara perlahan 5 ml larutan *furfural P* 0,4% v/v dalam *etanol P*, campur, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan biarkan dalam tangas air bersuhu tetap 25° selama 3 jam. Encerkan masing-masing labu dengan campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1) sampai tanda. Ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih

kurang 565 nm. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Senyawa sejenis *Iminodibenzil* tidak lebih dari 0,1%; *N*-(dimetilaminopropil)iminostilben tidak lebih dari 0,1%; cemaran lain tidak lebih dari 0,2%; total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah.]

Fase gerak, *Pelarut*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Imipramin Hidroklorida BPFI* dan *Iminodibenzil BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 63 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Waktu retensi relatif untuk *N*-(dimetilaminopropil)iminostilben dan imipramin berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0. Hitung persentase iminodibenzil dalam zat dengan rumus:

$$5 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Iminodibenzil BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak iminodibenzil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$5 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Imipramin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran, tidak termasuk iminodibenzil dari *Larutan uji* dan *r_S* adalah respons puncak imipramin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah.]

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium perklorat* 0,06 *M*-asetonitril *P*-triethylamin *P* (625:375:1), saring dan awaudarakan, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam perklorat P*. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran air-asetonitril P (5:3).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 15 mg *Imipramin Hidroklorida BPFI* dan *Desipramin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Imipramin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 269 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak imipramin dan puncak desipramin tidak kurang dari 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg imipramin hidroklorida, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Imipramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak imipramin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IMUNOGLOBULIN CAMPAK Measles Immunoglobulin

Imunoglobulin Campak adalah sediaan cair atau beku kering yang mengandung Imunoglobulin manusia terutama imunoglobulin G (IgG). Imunoglobulin Campak diperoleh dari plasma atau serum yang mengandung antibodi khas terhadap virus campak, dapat ditambahkan imunoglobulin normal. Imunoglobulin campak dibuat seperti tertera pada pembuatan *Imunoglobulin Normal*. Imunoglobulin Campak mengandung tidak kurang dari 50 Unit per ml.

Baku pembanding *Imunoglobulin Campak BPFI*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Penetapan potensi Buat seri pengenceran berkelipatan dua dari sediaan uji dan *Imunoglobulin Campak BPFI*, tambahkan ke dalam tiap pengenceran sejumlah volume sama suspensi virus campak yang mengandung lebih kurang $3,0 \log_{10}$ DIKS50 (Dosis Infektif Kultur Sel10) per 0,1 ml dan campur. Inkubasi campuran pada suhu 37° selama 2 jam terlindung dari cahaya. Dengan menggunakan tidak kurang dari 6 biakan sel untuk tiap campuran, inokulasikan 0,2 ml tiap campuran ke dalam tiap biakan sel, inkubasi selama tidak kurang dari 10 hari. Amati aktivitas virus dalam biakan sel dan bandingkan pengenceran yang mengandung jumlah terkecil imunoglobulin yang menetralkan virus dari sediaan uji dengan sediaan baku. Hitung potensi sediaan uji dalam Unit per ml antibodi yang mampu menetralkan virus campak.

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair simpan dalam wadah kaca tidak tembus cahaya, tertutup kedap, tidak berwarna, pada suhu 2°-8°. Sediaan beku kering disimpan dalam wadah tidak tembus cahaya, dalam keadaan hampa udara atau gas inert, pada suhu 2°-8°. Dalam kondisi penyimpanan seperti di atas potensi dapat dipertahankan hingga 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOGLOBULIN HEPATITIS B Hepatitis B Immunoglobulin

Imunoglobulin Hepatitis B adalah sediaan cair atau beku kering, mengandung imunoglobulin manusia terutama imunoglobulin G (IgG). Diperoleh dari plasma atau serum yang mengandung antibodi spesifik terhadap antigen permukaan hepatitis B. Dapat ditambahkan *Imunoglobulin Normal*. Imunoglobulin Hepatitis B dibuat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*. Mengandung tidak kurang dari 100 unit per ml.

Baku pembanding *Imunoglobulin Hepatitis B BPFI*.

Protein Memenuhi syarat; lakukan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan ikatan dengan antigen permukaan hepatitis B antara *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan kit *Radioimuno* atau *Enzimoimuno* yang sesuai. Buat larutan *Imunoglobulin Hepatitis B BPFI* dengan melarutkan isi ampul dalam sejumlah air hingga diperoleh

larutan mengandung 100 unit per ml (*larutan A*). Dengan pengencer serum manusia yang bereaksi negatif terhadap antigen permukaan hepatitis B dan antibodinya, buat tidak kurang dari 5 pengenceran *Larutan A* (*Enceran larutan baku*). Pengenceran dipilih sedemikian rupa sehingga diperoleh kurva kalibrasi linier. Dengan cara yang sama buat enceran zat uji (*Larutan uji*). Bila perkiraan potensi benar, kandungan antibodi tercakup dalam rentang pengenceran baku. Lakukan penetapan sesuai dengan petunjuk yang terdapat dalam kit. *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji*, mula-mula diinkubasi dengan antigen permukaan hepatitis B yang terikat pada butiran polistiren atau pembawa lain, kemudian inkubasi dengan antigen permukaan hepatitis B berlabel. Secara bersamaan lakukan kontrol positif dan negatif dengan cara yang sama. Tentukan jumlah kompleks antibodi-antigen berlabel yang terbentuk dari masing-masing dosis pengenceran baku, sediaan uji dan kontrol positif dibanding terhadap kontrol negatif. Hitung potensi antibodi terhadap antigen permukaan hepatitis B dalam sediaan uji menggunakan kurva kalibrasi yang diperoleh dari pengenceran baku. Penetapan tidak absah kecuali telah memenuhi kriteria yang tertera pada kit penetapan potensi, dan tidak terdapat perbedaan bermakna dari hasil yang digambarkan baik kesejajaran atau linearitas.

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair disimpan dalam wadah kaca tidak berwarna, tertutup kedap, terlindung dari cahaya, pada suhu 2°-8°. Sediaan beku kering, disimpan dalam hampa udara atau gas inert, terlindung dari cahaya pada suhu 2°-8°. Dengan kondisi penyimpanan seperti di atas, potensi dapat dipertahankan hingga 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOGLOBULIN NORMAL

Normal Immunoglobulin

Imunoglobulin Normal adalah sediaan cair atau beku kering mengandung imunoglobulin terutama imunoglobulin G (IgG), dapat mengandung protein lain. Sediaan ini digunakan untuk injeksi intra muskular. Diperoleh dari plasma atau serum atau plasenta normal dan segera dibekukan setelah dikumpulkan. Plasma, serum atau plasenta diperoleh dari donor sehat sedapat mungkin harus disertai pemeriksaan klinik, uji laboratorium dan telah diketahui riwayat mediknya telah bebas dari infeksi yang dapat ditularkan melalui transfusi darah atau derivat darah. Pemeriksaan dan pengujian yang dilakukan ditetapkan oleh instansi yang berwenang; terutama uji terhadap *antigen permukaan hepatitis B* dan *antibodi HIV* dengan metode yang peka dan memberikan hasil negatif. Imunoglobulin Normal mengandung antibodi IgG dari subyek normal diperoleh dari gabungan donor, dengan cara yang sesuai sehingga produk tidak menyebarkan infeksi. Dengan kadar protein 16% mengandung paling sedikit dua jenis antibodi satu

viral dan satu bakterial bila dibandingkan dengan baku internasional atau baku lain, kadar antibodi tidak kurang dari 10 kali dari bahan gabungan awal. Imunoglobulin Normal dibuat sebagai larutan stabil, misalnya dalam larutan *natrium klorida* P 0,9% atau larutan *glisin* P 2,25% dan disterilkan dengan cara penyaringan. Dapat ditambahkan pengawet yang bersifat antimikroba kecuali bila sediaan dibuat beku kering. Pengawet atau bahan stabilisator yang ditambahkan harus bersifat netral dan tidak menimbulkan reaksi negatif baik terhadap produk akhir maupun pada manusia. Uji penurunan dipercepat dilakukan pada produk akhir cair atau beku kering, dengan pemanasan pada suhu 37° selama 4 minggu kemudian lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi eksklusi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Perbedaan kadar protein hasil eluasi dalam fraksi setelah puncak utama sebelum dan sesudah dipanaskan tidak lebih dari 5%.

Pemerian Sediaan cair jernih dan berwarna kuning pucat sampai coklat muda; selama penyimpanan dapat terbentuk kekeruhan atau sedikit bahan partikulat. Sediaan beku kering berbentuk serbuk atau masa rapuh berwarna putih sampai agak kuning.

Baku pembanding *Imunoglobulin Normal Manusia untuk Elektroforesis BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan reaksi pengendapan menggunakan antiserum khas terhadap protein plasma manusia dan antiserum khas terhadap protein plasma dari setiap galur hewan domestik yang umum digunakan untuk pembuatan sediaan biologik. Sediaan mengandung protein plasma asal manusia memberikan reaksi negatif dengan antiserum khas terhadap protein plasma galur lain.

B. Lakukan penetapan dengan teknik imunoelektroforesis yang sesuai, bandingkan serum normal manusia dengan sediaan uji, menggunakan antiserum normal manusia, keduanya diencerkan hingga mengandung 1% protein. Komponen utama sediaan uji sesuai dengan komponen IgG serum normal manusia. Larutan dapat mengandung sejumlah kecil protein plasma lain.

Keasaman dan kebasaan <1071> pH 6,4 - 7,2; lakukan penetapan dengan mengencerkan dalam larutan *natrium klorida* P 0,9% hingga mengandung 1% protein.

Susut pengeringan <1121> Untuk sediaan beku kering tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida* P pada tekanan tidak lebih dari 0,02 mmHg selama 24 jam, menggunakan 500 mg zat.

Toksitas abnormal Memenuhi syarat seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg bobot tubuh kelinci.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Kecepatan melarut untuk sediaan beku kering tambahkan sejumlah volume pelarut seperti tertera pada etiket. Sediaan uji terlarut sempurna dalam waktu 15 menit pada suhu 20° - 25°.

Komposisi protein

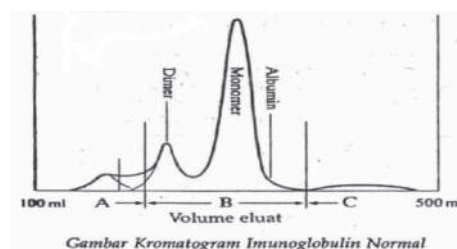
A. Lakukan penetapan dengan *Metode II* untuk *Elektroforesis selulosa asetat* seperti tertera pada *Elektroforesis* <831> tetapi menggunakan medan listrik yang sesuai hingga pita bercak albumin dari serum normal manusia yang ditotolkan sebagai pita kontrol merambat tidak kurang dari 30 mm.

Gunakan larutan sebagai berikut: larutan (1) encerkan sediaan uji dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga mengandung 5% protein. Larutan (2) encerkan *Imunoglobulin Normal Manusia untuk Elektroforesis BPFI* dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga mengandung 5% protein. Pada pita bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) mengandung tidak lebih dari 10% protein. Uji tidak absah kecuali perbandingan protein dalam pita bercak utama yang diperoleh dari larutan (2) dalam batas yang tertera pada etiket *Imunoglobulin Normal Manusia untuk Elektroforesis BPFI*.

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi eksklusi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Gunakan 2 ml larutan uji, yang telah diencerkan dengan *Campuran larutan dapar fosfat pH 7,0 dengan azida* hingga mengandung protein 4,0% - 5,0%. Kromatograf pada suhu ruang menggunakan a) kolom (1 m x 25 mm) berisi agarose yang dijebak dalam jaringan poliakrilamida sambung silang dan mempunyai rentang fraksi linier yang sesuai untuk fraksionasi butiran protein dalam rentang bobot molekul dari 20.000 - 350.000 (misalnya ultrogel AcA34), b) *Fase gerak campuran dapar fosfat pH 7,0 dengan azida* dengan laju alir lebih kurang 20 ml (4 ml per cm dari luas kolom) per jam, c) detektor 280 nm.

Kumpulkan eluat dalam fraksi lebih kurang 4 ml. Tetapkan kromatogram, bandingkan dengan kromatogram seperti pada *Gambar Kromatogram Imunoglobulin Normal*. Jumlah luas puncak yang mengandung IgG monomer, dimer, albumin dan protein lain dengan ukuran molekul yang sama (area B) tidak kurang dari 85% dari luas total kromatogram. Tidak lebih dari 10% dari luas total kromatogram menunjukkan protein yang dieluasi lebih dulu dari IgG dimer (area A); jika area A dapat dibagi menjadi dua area, area yang sesuai dengan protein yang lebih besar tidak lebih dari 5% dari luas total kromatogram. Tidak lebih dari 5% dari luas total kromatogram menunjukkan protein yang dieluasi sesudah monomer IgG dan albumin (area C).

Penetapan kadar Mengandung 90% hingga 110% protein dari jumlah yang tertera pada etiket, dalam hal tertentu mengandung protein tidak kurang dari 10% dan tidak lebih dari 18%. Lakukan penetapan dengan Metode I seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>. Encerkan sediaan uji dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 15 mg protein per 2 ml. Masukkan 2 ml larutan ke dalam tabung sentrifuga alas bulat, tambahkan 2 ml larutan *natrium molibdat P 7,5%* dan 2 ml campuran air dan *asam sulfat bebas nitrogen P (30:1)*. Kocok, sentrifus selama 5 menit, tuang beningan dan letakkan tabung sentrifuga di atas kertas saring dalam posisi terbalik, hingga kering. Tetapkan kadar nitrogen dalam residu. Hasil yang diperoleh kalikan 6,25 untuk memperoleh kadar protein.



Gambar Kromatogram Imunoglobulin Normal

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair simpan dalam wadah kaca tidak berwarna, tertutup kedap, terlindung cahaya, pada suhu 2° - 8°. Sediaan beku kering simpan dalam wadah hampa udara atau berisi gas inert terlindung cahaya pada suhu 2° - 8°. Bila disimpan pada kondisi di atas memenuhi syarat selama 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOGLOBULIN RABIES

Rabies Immunoglobulin

Imunoglobulin Rabies adalah sediaan cair atau beku kering mengandung imunoglobulin manusia terutama imunoglobulin G (IgG). Diperoleh dari plasma atau serum yang mengandung antibodi spesifik terhadap virus rabies. Dapat ditambahkan *Imunoglobulin Normal*. Imunoglobulin rabies dibuat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*. Mengandung tidak kurang dari 150 unit per ml.

Baku pembanding *Imunoglobulin Rabies BPFI*.

Syarat lain Memenuhi syarat; lakukan seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Protein Memenuhi syarat; lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Imunoglobulin Normal*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dan sediaan baku yang dapat memberikan perlindungan sama pada mencit terhadap efek pemberian virus rabies. Gunakan mencit

dari satu jenis kelamin. Selama pengujian hitung mencit yang mati atau menunjukkan gejala rabies (berupa paralisis atau konvulsi) antara hari kelima hingga keempat belas setelah hewan uji diinokulasi dengan virus. Mencit yang mati sebelum hari kelima tidak dihitung.

Penyiapan suspensi virusantang Buat virusantang dengan menumbuhkan *Canine Street Virus* (CVS) dari virus rabies terolah dalam otak mencit. Kumpulkan virus dan buat sedemikian rupa hingga diperoleh suspensi virus yang jernih dan simpan dalam jumlah sedikit pada suhu -20° atau lebih rendah. Encerkan suspensi segera sebelum digunakan dengan pelarut yang sesuai hingga diperoleh suspensi virusantang yang diperkirakan mengandung antara 100 dan 300 D150 per 0,03 ml yang dihitung dari hasil titrasi pendahuluan. Tetapkan titer suspensi virus dari suspensi virusantang bersamaan dengan uji potensi imunoglobulin menggunakan mencit dari populasi yang sama.

Penetapan titer virus dari suspensi virusantang Encerkan sejumlah volume suspensi virusantang dengan penambahan volume sama pelarut yang sesuai. Inkubasi pada suhu 37° selama 1 jam kemudian buat seri pengenceran berkelipatan 10 dengan pelarut sama. Suntikkan 0,03 ml masing-masing pengenceran secara intraserebral kepada tiap kelompok mencit yang terdiri dari tidak kurang dari 6 ekor, menggunakan kelompok berbeda untuk tiap enceran. Amati mencit selama 14 hari. Hitung titer virus dari suspensi virusantang dalam D150 per 0,03 ml dengan metode statistik baku dengan menghitung jumlah hewan yang mati pada tiap kelompok.

Prosedur Rekonstitusi Imunoglobulin Rabies BPFI dengan pelarut yang sesuai. Buat seri pengenceran berkelipatan dua dari larutan baku dan sediaan uji dengan pelarut yang sama. Tambahkan pada masing-masing enceran sejumlah volume sama suspensi virusantang dan inkubasi pada suhu 37° selama 1 jam. Suntikkan 0,03 ml masing-masing enceran secara intraserebral pada tiap kelompok hewan uji terdiri dari tidak kurang dari 10 ekor mencit, menggunakan kelompok berbeda untuk tiap enceran. Amati hewan uji selama 14 hari. Hitung potensi imunoglobulin dalam unit per ml dengan metode statistik baku dari jumlah hewan yang mati dalam tiap kelompok. Uji dikatakan absah bila titer virus dari suspensi virusantang antara 100 dan 300 D150. Jika potensi sediaan uji lebih rendah dari yang dipersyaratkan, lakukan uji ulang beberapa kali. Gunakan hasil uji yang absah untuk perhitungan potensi imunoglobulin.

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair dalam wadah kaca tidak berwarna, tertutup kedap, terlindung cahaya, pada suhu 2° - 8° . Sediaan beku kering, dalam hampa udara atau gas inert, terlindung cahaya pada suhu 2° - 8° . Dengan kondisi penyimpanan seperti di atas, potensi dapat dipertahankan hingga 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOGLOBULIN TETANUS

Tetanus Immunoglobulin

Imunoglobulin Tetanus adalah sediaan cair atau beku kering mengandung imunoglobulin manusia, terutama imunoglobulin G (IgG). Diperoleh dari plasma atau serum yang mengandung antibodi spesifik terhadap toksin *Clostridium tetani*. Dapat ditambahkan imunoglobulin normal. Imunoglobulin tetanus dibuat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*. Mengandung tidak kurang dari 50 unit per ml.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Protein Memenuhi syarat; lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Imunoglobulin Normal*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi dalam Imunoserum Tetanus*.

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair, dalam wadah kaca tidak berwarna, tertutup kedap, terlindung cahaya pada suhu 2° - 8° . Sediaan beku kering disimpan dalam hampa udara atau gas inert, terlindung cahaya pada suhu 2° - 8° . Dengan kondisi penyimpanan seperti di atas, potensi dapat dipertahankan hingga 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOSERUM BOTULINUM

Antitoksin Botulinum

Botulinum Antitoxin

Imunoserum Botulinum adalah sediaan yang mengandung globulin antitoksik khas yang mempunyai kekuatan dapat menetralkan toksin yang dihasilkan oleh *Clostridium botulinum* tipe A, B dan E atau campuran dari tipe A, B dan E. Potensi tidak kurang dari 500 unit per ml masing-masing untuk tipe A dan B dan tidak kurang dari 50 unit per ml untuk tipe E.

Baku pembanding *Imunoserum Botulinum tipe A BPFI*; *Imunoserum Botulinum tipe B BPFI*; *Imunoserum Botulinum tipe E BPFI*.

Identifikasi Dapat menetralkan secara spesifik dan mengurangi bahaya toksin yang dihasilkan oleh satu tipe atau beberapa tipe *Clostridium botulinum* yang tertera pada etiket, pada hewan yang peka.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunosera*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dan sediaan baku antitoksin botulinum dari tipe yang sesuai yang dapat

memberikan perlindungan sama pada mencit terhadap efek letal dosis tertentu toksin botulinum.

Pemilihan hewan uji Gunakan mencit dengan bobot tubuh sedemikian rupa sehingga selisih bobot terendah dan tertinggi tidak lebih dari 5 g.

Toksin uji Tumbuhkan *Clostridium botulinum* tipe A, B, atau E dalam perbenihan cair selama lebih kurang 7 hari. Pada satu volume filtrat biakan steril tambahkan 2 volume gliserol P. Simpan pada suhu 0° atau sedikit di bawah 0°.

Pemilihan toksin uji Lakukan penetapan tiap tipe toksin sebagai berikut: *Dosis L+/10* adalah jumlah toksin terkecil, bila dicampur dengan 0,1 unit antitoksin dan disuntikkan secara intraperitoneal pada mencit menyebabkan kematian hewan dalam waktu 96 jam. *DL50* adalah jumlah toksin terkecil, bila disuntikkan secara intraperitoneal kepada mencit menyebabkan kematian setengah dari hewan uji dalam waktu 96 jam. Toksin yang sesuai yaitu toksin yang mengandung tidak kurang dari 1000 *DL50* dalam satu dosis *L+/10*.

Penetapan dosis toksin uji (*Dosis L+/10*) Rekonstitusi *Baku pembanding* yang sesuai dengan pelarut yang sesuai hingga diperoleh larutan yang mengandung 0,25 unit per 1,0 ml (*Larutan baku*). Buat beberapa campuran setiap 5,0 ml dari campuran mengandung 2,0 ml *Larutan baku* (0,5 unit) dan satu dari seri volume bertingkat toksin dalam pelarut yang sesuai. Encerkan masing-masing campuran dengan campuran yang sesuai hingga volume akhir sama 5,0 ml. Biarkan campuran pada suhu ruang, terlindung dari cahaya selama 60 menit. Suntikkan 1,0 ml masing-masing campuran secara intraperitoneal kepada tiap 4 ekor mencit. Amati hewan uji selama 96 jam. Dosis toksin uji adalah jumlah terkecil toksin dalam 1,0 ml campuran yang dapat menyebabkan kematian keempat ekor mencit dalam waktu 96 jam.

Prosedur Encerkan toksin uji dengan pelarut yang sesuai hingga mengandung 5 kali dosis uji (*L+/10*) per 2,0 ml. Buat beberapa campuran hingga setiap 5,0 ml campuran mengandung 2,0 ml larutan toksin dan satu dari seri volume bertingkat sediaan uji. (Jika potensi antitoksin uji sama sekali tidak diketahui, pada uji pendahuluan digunakan rentang perbedaan volume antitoksin yang luas, sebaliknya perbedaan volume antitoksin dari satu dengan lainnya lebih kurang 20%, misalnya 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 dan 1,4 ml). Selanjutnya buat beberapa campuran dengan cara yang sama, setiap 5,0 ml campuran mengandung 2,0 ml larutan toksin dan satu dari seri volume bertingkat *Larutan baku* yang sesuai yang diencerkan dengan pelarut yang sesuai hingga dosis tengah larutan 0,5 unit. Encerkan setiap campuran dengan pelarut yang sesuai hingga volume akhir 5,0 ml. Biarkan campuran pada suhu ruang, terlindung cahaya selama 60 menit. Suntikkan secara intraperitoneal masing-masing 1,0 ml campuran kepada tiap 4 ekor mencit dan amati hewan uji selama 96 jam. Campuran yang mengandung volume terbesar antitoksin uji yang gagal melindungi mencit dari kematian mengandung 0,5 unit. Pengujian dinyatakan tidak absah

kecuali jika semua mencit yang disuntik dengan campuran yang mengandung baku pembanding 2,0 ml atau kurang, mati dan semua hewan yang disuntik dengan campuran yang mengandung lebih dari 2,0 ml hidup. [Perhatian Toksin botulinum sangat toksik. Harus sangat hati-hati pada setiap tahap pengerjaan.]

IMUNOSERUM DIFTERI

Antitoksin Difteri

Diphtheria Antitoxin

Imunoserum Difteri adalah sediaan yang mengandung globulin antitoksin khas yang mempunyai kekuatan dapat menetralkan toksin *Corynebacterium diphtheriae*. Potensi tidak kurang dari 1000 unit per ml untuk imunoserum dari serum kuda, tidak kurang dari 500 unit per ml untuk imunoserum dari jenis lain.

Baku pembanding *Imunoserum Difteri BPFI*.

Identifikasi Dapat menetralkan secara khas toksin *Corynebacterium diphtheriae* sehingga mengurangi bahaya terhadap hewan peka.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoserum*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dengan sediaan baku yang dapat memberikan perlindungan yang sama bagi marmut atau kelinci terhadap efek eritrogenik dosis tertentu toksin difteri.

Pembuatan toksin uji Buat toksin difteri dengan menyaring medium perbenihan cair yang ditumbuhi galur toksigenik *Corynebacterium diphtheriae*, simpan pada suhu 2° - 8°.

Pemilihan toksin uji Toksin yang akan digunakan sebagai toksin uji ditetapkan sebagai berikut: *Dosis Lr/100* adalah jumlah toksin terkecil bila dicampur dengan 0,01 Unit antitoksin dan disuntikkan secara intrakutan pada marmut atau kelinci, menimbulkan reaksi khas pada tempat penyuntikan dalam waktu 48 jam.

Dosis Reaktif Terendah (DRT) adalah jumlah toksin terkecil, bila disuntikkan secara intrakutan pada marmut atau kelinci, menimbulkan reaksi khas pada tempat penyuntikan dalam waktu 48 jam. Toksin yang digunakan adalah toksin uji yang tiap dosis *Lr/100* mengandung tidak kurang dari 200 DRT. Toksin uji dibiarkan selama beberapa bulan sebelum digunakan untuk penetapan antitoksin. Dalam waktu tersebut terjadi penurunan toksisitas dan dosis *Lr/100* kemungkinan meningkat. Bila pada pengujian terlihat bahwa dosis *Lr/100* tetap, toksin uji siap digunakan dan dapat digunakan dalam periode waktu yang lama. Lakukan penetapan dosis reaktif terendah dan dosis *Lr/100* secara periodik. Simpan toksin uji di tempat gelap pada suhu 2° - 8°. Pertahankan sterilitas dengan penambahan *toluen*

P atau bakterisida lain yang tidak menyebabkan penurunan toksisitas khas secara cepat.

Penetapan dosis uji toksin (Dosis Lr/100) Buat Larutan baku *Imunoserum Difteri BPFI* dengan pelarut yang sesuai, hingga mengandung 0,1 Unit per ml (*Larutan Baku*). Buat beberapa campuran sehingga tiap 2,0 ml campuran mengandung 1,0 ml larutan baku (0,1 Unit) dan satu dari seri volume bertingkat toksin uji. Encerkan setiap campuran dengan pelarut yang sesuai hingga volume akhir sama (2,0 ml). Biarkan campuran pada suhu ruang, terlindung cahaya, selama 15 - 60 menit dan suntikkan secara intrakutan 0,2 ml pada kulit hewan uji yang telah dicukur. Amati hewan uji selama 48 jam. Dosis uji toksin (Lr/100) adalah jumlah toksin terkecil yang terdapat dalam 0,2 ml campuran yang dapat menyebabkan lesi eritema kecil dan khas pada tempat penyuntikan.

Prosedur Encerkan toksin uji dengan pelarut yang sesuai hingga tiap 1,0 ml mengandung 12,5 kali dosis uji toksin (*Larutan toksin uji*). Buat beberapa campuran sehingga 2,0 ml tiap campuran ini mengandung 0,8 ml larutan toksin yang telah diencerkan dan satu dari seri volume bertingkat sediaan uji. Buat campuran lain sehingga tiap 2,0 ml mengandung 0,8 ml larutan toksin yang telah diencerkan dan satu dari seri volume bertingkat *Larutan baku* hingga dosis tengah volume bertingkat mengandung 0,1 Unit. Encerkan tiap campuran dengan pelarut yang sesuai hingga volume akhir sama (2,0 ml). Biarkan campuran pada suhu ruang, terlindung cahaya, selama 60 menit dan suntikkan sejumlah 0,2 ml dari setiap campuran pada hewan dengan kondisi seperti tertera pada penetapan dosis Lr/100 toksin. Amati hewan uji selama 48 jam. Campuran yang mengandung volume terbesar sediaan uji yang gagal melindungi hewan dari efek eritema toksin mengandung 0,1 Unit. Pengujian absah jika semua tempat penyuntikan campuran yang mengandung 0,8 ml atau kurang dari *Larutan baku* menunjukkan lesi eritema dan semua yang disuntik campuran yang mengandung lebih besar tidak menunjukkan lesi eritema.

IMUNOSERUM TETANUS

Antitoksin Tetanus

Tetanus Antitoxin

Imunoserum Tetanus adalah sediaan yang mengandung globulin antitoksik khas yang mempunyai kekuatan dapat menetralkan toksin *Clostridium tetani*. Potensi tidak kurang dari 1000 unit per ml untuk dosis pencegahan dan tidak kurang dari 3000 unit per ml untuk dosis pengobatan.

Baku pembanding *Imunoserum Tetanus BPFI*.

Identifikasi Dapat menetralkan secara khas toksin *Clostridium tetani*, sehingga mengurangi bahaya terhadap hewan uji yang peka.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoserum*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dengan sediaan baku yang dapat memberikan perlindungan yang sama bagi marmut atau mencit terhadap efek paralitik dosis tertentu toksin tetanus.

Pemilihan hewan uji Jika digunakan mencit perbedaan bobot tubuh taringan dan terberat tidak lebih dari 5 g.

Pemilihan toksin uji Buat toksin tetanus dengan menumbuhkan *Clostridium tetani* dalam medium perbenihan cair selama 9 hari dan tambahkan 1 volume filtrat perbenihan steril pada 1 atau 2 volume *gliserol P*. Simpan pada suhu sedikit di bawah 0°. Toksin uji dapat dibuat dengan menambahkan sejumlah *amonium sulfat P* pada filtrat, kumpulkan endapan yang terbentuk, keringkan di atas *fosfor pentoksida P* dan gerus hingga diperoleh serbuk halus. Serbuk toksin disimpan dalam keadaan kering dalam ampul tertutup kedap atau di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan 11,2 - 18,7 mmHg. Toksin yang digunakan diperoleh dari pengujian dengan mengamati gejala paralisis tetanik yang terjadi sebagai titik akhir. Amati hewan paling sedikit dua kali sehari dan bunuh hewan segera setelah diperoleh titik akhir.

Penetapan dosis uji toksin (Dosis Lp/10) Pertama tetapkan dosis Lp/10 (*Limes Paralyticum/10*) toksin uji, yaitu jumlah toksin terkecil bila dicampur dengan 0,1 unit *Imunoserum Tetanus BPFI* dan disuntikkan secara subkutan pada mencit menimbulkan paralisis tetanik dalam waktu 4 hari. Buat larutan *Imunoserum Tetanus BPFI* dalam larutan yang sesuai hingga mengandung 0,5 unit per ml. Timbang atau ukur saksama sejumlah toksin uji, encerkan atau larutkan dalam pelarut yang sesuai. Buat beberapa campuran masing-masing mengandung 2,0 ml *Larutan baku* (setara dengan 1 unit) dan satu dari seri volume bertingkat larutan toksin dan pelarut yang sesuai hingga 5,0 ml. Diamkan campuran pada suhu ruang terlindung cahaya selama tidak kurang dari 1 jam. Kemudian suntikkan secara sub kutan 0,5 ml campuran tersebut pada satu kelompok mencit terdiri dari 6 ekor. Amati mencit selama 96 jam. **Dosis uji toksin** adalah jumlah toksin terkecil yang terdapat dalam 0,5 ml campuran yang menyebabkan paralisis tetanik meskipun sebagian telah dinetralkan oleh larutan baku, pada semua mencit yang disuntik dalam waktu 96 jam.

Prosedur Buat larutan *Imunoserum Tetanus BPFI* dengan pelarut yang sesuai hingga mengandung 0,5 unit per ml (*Larutan baku*). Ukur atau timbang saksama sejumlah toksin uji, encerkan atau larutkan dalam pelarut yang sesuai hingga mengandung 5 kali dosis uji toksin (*Larutan toksin uji*) per ml. Buat beberapa campuran sehingga masing-masing mengandung 2,0 ml *Larutan toksin uji* dan satu dari seri volume bertingkat sediaan uji dan pelarut yang sesuai hingga volume akhir 5,0 ml. Buat campuran serupa mengandung 2,0 ml *Larutan toksin uji* dan satu dari seri volume bertingkat *Larutan*

baku sehingga dosis tengah (2,0 ml) mengandung 1 unit. Biarkan campuran pada suhu ruang terlindung cahaya selama 60 menit. Kemudian suntikkan secara subkutan 0,5 ml masing-masing campuran tersebut pada setiap kelompok mencit. Amati mencit selama 96 jam. Campuran yang mengandung jumlah terbesar sediaan uji yang gagal melindungi mencit dari paralisis mengandung 1 unit. Uji tidak absah kecuali semua mencit yang disuntik dengan campuran mengandung 2,0 ml atau kurang *Larutan baku* menunjukkan paralisis dan semua hewan uji yang disuntik dengan campuran yang mengandung lebih dari 2,0 ml tidak menunjukkan paralisis. Hitung potensi sediaan uji dalam unit per ml.

LARUTAN INDIUM ¹¹¹In OKSIKUINOLIN Indium ¹¹¹In Oxyquinoline Solution

Larutan Indium ¹¹¹In Oksikuinolin adalah larutan dalam air, steril, bebas pirogen, isotonis, sesuai untuk penandaan radioaktif sel darah, terutama leukosit dan platelet; mengandung Indium radioaktif ¹¹¹In dalam bentuk kompleks dengan 8-Hidroksikuinolin dalam jumlah berlebih. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% ¹¹¹In sebagai kompleks 8-Hidroksikuinolin yang tertera pada etiket dinyatakan dalam MBq (mCi) per ml pada waktu kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 10,0% dari radioaktivitas jumlah. Dapat mengandung natrium klorida, dapar dan surfaktan. Aktivitas jenis tidak kurang dari 1,85 gigabecquerels (50 mCi) per µg indium.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 171 keV dan 245 keV yang sama seperti pada spesimen ¹¹¹In dengan kemurnian diketahui.

Pirogen <231> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,5 dan 7,5.

Kemurnian radio nuklida Lakukan penetapan radioaktivitas masing-masing cemaran radionuklida dalam kBq per MBq (µCi per mCi) ¹¹¹In, dalam larutan menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi* dalam *Radioaktivitas* <1171>.

Indium-114m Batas ^{114m}In adalah 3 kBq per MBq (3µCi per mCi) ¹¹¹In. ^{114m}In ditunjukkan dengan adanya spektrum sinar gamma khas dengan puncak energi yang jelas pada 0,192, 0,558 dan 0,725 MeV. Penetapan dilakukan menggunakan pencacah sintilasi cair sinar s dengan saluran energi tinggi diatur untuk membedakan cacahan yang timbul dari ¹¹¹In.

Seng-65 Batas ⁶⁵Zn adalah 3 kBq per MBq (3 µCi per mCi) ¹¹¹In. ⁶⁵Zn ditunjukkan dengan adanya spektrum

sinar gamma khas dengan puncak energi yang jelas pada 1,116 MeV. ⁶⁵Zn meluruh dengan waktu paro 243,9 hari.

Kemurnian radiokimia Ukur lebih kurang 100 µl, masukkan ke dalam corong pisah, encerkan dengan 3 ml larutan *natrium klorida P* 0,9%. Ekstraksi dengan 6 ml *n-oktanol P* dengan pengocokan kuat. Biarkan kedua lapisan memisah, masukkan lapisan air ke dalam tabung pencacah bersumbat yang sesuai. Masukkan lapisan organik ke dalam tabung pencacah lain. Bilas corong pisah dengan 1 ml *n-oktanol P* dan masukkan bilasan ke dalam tabung yang mengandung lapisan organik. Bilas corong pemisah dengan 5 ml *asam klorida 2 N* dan masukkan bilasan ke dalam tabung pencacah ketiga. Masukkan sumbat tabung, ukur radioaktivitas masing-masing tabung menggunakan pencacah gamma yang sesuai atau tabung pengion terkalibrasi untuk ¹¹¹In. Kemurnian radiokimia dihitung dengan rumus:

$$\left(\frac{A}{B} \right)$$

A adalah radioaktivitas lapisan organik; *B* adalah jumlah radioaktivitas lapisan organik, air dan asam. Radioaktivitas kompleks 8-hidroksikuinolin tidak kurang dari 90% dari radioaktivitas jumlah dan ada dalam lapisan organik.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (mCi) per ml *Larutan Indium ¹¹¹In Oksikuinolin* menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi* dalam *Radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal pada suhu antara 15° dan 25°.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan* dalam *Injeksi*, pada penandaan juga tertera: 1) Tanggal dan waktu kalibrasi, 2) Jumlah ¹¹¹In sebagai kompleks 8-hidroksikuinolin dinyatakan dalam MBq (mCi), kadar dinyatakan dalam MBq (mCi) per ml pada saat kalibrasi, 3) Waktu kadaluarsa, 4) Pernyataan "Tidak untuk pemberian langsung; hanya diberikan sesudah sel darah ditandai, melalui injeksi intravena", 5) Pernyataan "Awas bahan radioaktif", 6) Informasi bahwa dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, 7) Waktu paro ¹¹¹In adalah 67,9 jam (2,83 hari).

INJEKSI INDIUM ¹¹¹In PENTETAT Indium ¹¹¹In Pentetate Injection

Injeksi Indium ¹¹¹In Pentetat adalah larutan steril, isotonik, untuk pemberian intratekal, mengandung indium radioaktif (¹¹¹In) dalam bentuk kelat asam pentetat. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak

lebih dari 110,0% dari jumlah ^{111}In sebagai kompleks asam pentetat yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml ditetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 10,0% radioaktivitas jumlah. Dapat mengandung natrium klorida dan dapar.

Baku pembanding Endotoksin BPFI; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 0,173 dan 0,247 MeV yang sama seperti pada ^{111}In yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Endotoksin bakteri Memenuhi syarat *Uji Endotoksin Bakteri* <201>. Batas kandungan endotoksin tidak lebih dari 14/V unit Endotoksin FI per ml; V adalah jumlah dosis maksimum yang dianjurkan, pada waktu kadaluarsa.

Kemurnian radionuklida Lakukan penetapan radioaktivitas tiap ketakmurnian radionuklida dalam kBq per MBq (μCi per mCi) ^{111}In dalam injeksi, menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Indium-114m Tidak lebih dari 3 kBq per MBq (3 μCi per mCi) ^{111}In . $^{114\text{m}}\text{In}$ dalam Injeksi ditunjukkan dengan spektrum sinar gamma yang khas dengan puncak energi utama yang jelas pada 0,192; 0,558 dan 0,724 MeV. Waktu paro $^{114\text{m}}\text{In}$ adalah 50 hari.

Zink-65 Tidak lebih dari 3 kBq per MBq (3 μCi per mCi) ^{111}In . ^{65}Zn dalam injeksi ditunjukkan dengan spektrum sinar gamma yang khas dengan puncak energi utama yang jelas pada 1,115 MeV. Waktu paro ^{65}Zn adalah 243,9 hari.

Kemurnian radiokimia Tidak kurang dari 90,0% radioaktivitas jumlah: harga R_f antara 0,8 dan 1,0. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan 2 - 5 μl Injeksi pada lebih kurang 17 mm dari tepi lempeng kaca serat mikro yang dilapisi silika gel dengan ukuran 97 mm x 65 mm, biarkan kering. Penotolan dapat diulang hingga diperoleh laju cacahan yang sesuai. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi menaik dengan fase gerak larutan *metanol P* (8,5 dalam 10) selama waktu yang sesuai. Angkat lempeng, keringkan dalam oven pada suhu $105 \pm 5^\circ$ selama 5 menit. Tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatogram menggunakan detektor radiasi terkolimasi yang sesuai.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi* kecuali bahwa injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi dan tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Volume dalam wadah*.

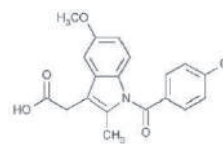
Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq per ml Injeksi Indium ^{111}In Pentetat menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada penandaan juga tertera: (1) Tanggal dan waktu kalibrasi, (2) Jumlah ^{111}In sebagai kompleks asam pentetat seperti tertera pada etiket, dalam total MBq (μCi atau mCi) dan kadar dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Tanggal kadaluarsa, (4) Pernyataan "Awat bahan radioaktif", (5) Informasi bahwa dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) Waktu paro ^{111}In adalah 2,83 hari.

INDOMETASIN

Indomethacin



Asam 1-(p-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindola-3-asetat [53-86-1]

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$

BM 357,79

Indometasin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, polimorf; kuning pucat hingga kuning kecoklatan; tidak berbau atau hampir tidak berbau. Peka terhadap cahaya; meleleh pada suhu lebih kurang 162° .

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding Indometasin BPFI; lakukan pengeringan dengan tekanan di bawah 5 mmHg, pada suhu 100° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam larutan *asam klorida metanol 0,1 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pola difraksi sinar-X seperti tertera pada *Difraksi sinar-X <811>* sesuai dengan *Indometasin BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,01 M* dan *natrium fosfat dibasa 0,01 M* dalam campuran *asetonitril P-air* (lebih kurang 1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$ dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya.

KAPSUL INDOMETASIN Indomethacin Capsule

Kapsul Indometasin mengandung Indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Indometasin BPFI*; Lakukan pengeringan pada tekanan lebih kecil dari 5 mmHg, pada suhu 100° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg dengan 10 ml *aseton P* selama lebih kurang 2 menit, saring. Masukkan 5 ml filtrat ke dalam labu bersumbat, tambahkan 20 ml air dan kocok selama lebih kurang 2 menit hingga terbentuk endapan dan menghablur. Saring dan kumpulkan hablur. Keringkan hablur di udara, kemudian keringkan pada tekanan lebih kecil dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 2 jam; spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPFI* yang telah dihablurkan kembali dengan cara sama dari larutan 25 mg per 5 ml *aseton P*.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Indometasin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Kocok sejumlah isi kapsul setara dengan 25 mg indometasin dalam 25 ml *metanol P*, saring.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (4:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*, keringkan dengan aliran udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: intensitas dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 750 ml campuran *Dapar fosfat pH 7*, 2-air (1:4)

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{16}ClNO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Indometasin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80,0% (Q) $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P-dapar fosfat pH 7,0* (1:1) hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan uji Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml air dan biarkan selama 10 menit, kocok sesekali. Tambahkan 60 ml *metanol P*, kocok selama 10 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan sejumlah larutan jernih secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 7,0* (1:1) hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm terhadap blangko campuran *metanol P-dapar fosfat pH 7,0* (1:1). Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah Indometasin dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar indometasin dalam µg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah per kapsul yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Indometasin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 2 ml *metanol P* dan encerkan dengan *dapar fosfat pH 7,2* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ke dalam corong pisah dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 25 ml *diklorometan P*. Saring ekstrak melalui kapas, kumpulkan filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, bilas penyaring dengan *diklorometan P* dan encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 31 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 25 mg indometasin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 2 ml *metanol P*, kocok selama 10 menit, encerkan dengan *dapar fosfat pH 7,2* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 50 ml ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus selama 15 menit. Pipet 25 ml beningan ke dalam corong pisah 125 ml dan ekstraksi tiga kali tiap kali dengan 25 ml *diklorometan P*. Saring ekstrak

melalui kapas ke dalam labu tentukur 100-ml, cuci penyaring dengan *diklorometan P*, encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm terhadap blangko *diklorometan P*. Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam kapsul dengan rumus:

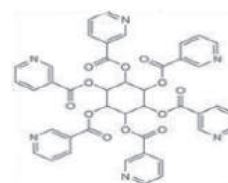
$$0,8C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INOSITOL NIKOTINAT

Inositol Nicotinate



meso-Inositol heksanikotinat [6556-11-2]

$C_{42}H_{30}N_6O_{12}$

BM 810,7

Inositol Nikotinat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{42}H_{30}N_6O_{12}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam aseton dan dalam eter; agak larut dalam kloroform; larut dalam asam mineral encer.

Baku pembanding *Inositol Nikotinat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Inositol Nikotinat BPFI*.

B. Larutkan dan encerkan 50 mg dalam *asam klorida 1 N* hingga 100 ml. Pipet 5 ml larutan dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Serapan larutan pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 261 nm, serapan pada 261 nm lebih kurang 0,88.

C. Panaskan sejumlah zat dengan *natrium karbonat anhidrat P* sebanyak 4 kali bobot zat: terjadi bau khas piridin.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0% dalam *asam sulfat 1 N*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V6*; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5,0% dalam *asam sulfat 1 N*.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap menggunakan lebih kurang 1,0 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Tidak lebih dari 350 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Klorida* dalam *Klorokuin Sulfat* menggunakan larutan uji yang dibuat dengan melarutkan 140 mg dalam jumlah secukupnya *asam nitrat 2 N* dan encerkan dengan air hingga 16 ml.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 4 g zat dan 4 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj) sebagai pembanding.

Asam nikotinat bebas Pada 1 g zat tambahkan 75 ml air, kocok selama 15 menit dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,02 N LV* menggunakan indikator *fenolftalein LP*: diperlukan tidak lebih dari 0,8 ml *natrium hidroksida 0,02 N LV* untuk memperoleh warna merah muda pertama.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> dengan cara dua dimensi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 5%.

Enceran larutan uji I Pipet sejumlah volume *Larutan uji*, encerkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,075%.

Enceran larutan uji II Pipet sejumlah volume *Larutan uji*, encerkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,050%.

Fase gerak 1 Campuran *kloroform P-metanol P* (90:10).

Fase gerak 2 Campuran *etil asetat P-asam glisial P-etanol P-air* (50:5:5:5).

Prosedur Totolkan 5 µl *Larutan uji* pada pojok sebelah kanan lempeng kromatografi *silika gel GF 254*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak 1* hingga merambat 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak 1* menguap. Pada eluasi kedua, putar lempeng ke kanan 90°, totolkan secara terpisah masing-

masing 5 µl *Enceran larutan uji I* dan *Enceran larutan uji II* pada dasar lempeng sebelah kanan, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak 2*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak 2* dan amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji I* dan tidak lebih dari satu bercak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*.

Aseton

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *butana-2-on P*, larutkan dalam *dimetilformamida P* hingga kadar 0,020%.

Larutan 1 Ukur saksama sejumlah volume *aseton P*, encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar 0,020%.

Larutan 2 Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu bersumbat rapat yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *dimetilformamida P* dan panaskan di atas tangas air hingga larut, dinginkan.

Larutan 3 Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu bersumbat rapat yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, panaskan di atas tangas air hingga larut, dinginkan.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan kolom kaca 1,5 m x 4 mm berisi 10% *polietilen glikol 1000 P* pada partikel penyangga diatome tercuci asam dan tersilanisasi. Pertahankan kolom pada suhu 60°. Perbandingan luas puncak aseton terhadap luas puncak baku internal dari *Larutan 3* tidak lebih besar dari perbandingan luas puncak aseton terhadap baku internal *Larutan 1*.

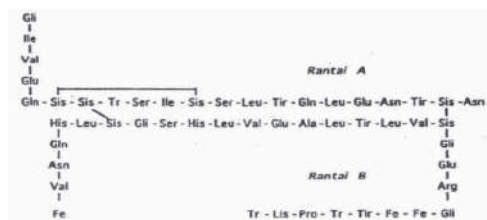
Penetapan kadar Metode 1 Lakukan *Titration Bebas Air* <681>, menggunakan 200 mg zat dan indikator *1-naftobenzein LP*.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 13,51 mg $C_{42}H_{30}N_6O_{12}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INSULIN

Insulin



Insulin (manusia) [11061-68-0]

$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

BM 5807,6

Insulin adalah protein yang mempunyai struktur seperti hormon anti diabetes yang dihasilkan oleh pankreas manusia. Dibuat dengan cara modifikasi enzimatis insulin atau dengan cara teknologi rekombinan asam deoksi ribonukleat (DNA) dalam mikroorganisme, diikuti dengan cara pemurnian yang sesuai. Jika insulin dibuat dengan teknologi rekombinan DNA, pembuatan didasarkan pada sistem vektor-inang yang telah disetujui. Insulin dibuat dalam kondisi yang dirancang untuk mengurangi kontaminasi mikroba. Insulin mengandung tidak kurang dari 26 unit per mg dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam larutan encer asam-asam mineral dan larutan alkali hidroksida diikuti dengan penguraian.

Baku pembanding *Insulin BPFi*; *Insulin Sapi BPFi*.

Identifikasi

A. Menyebabkan penurunan glukosa darah jika disuntikkan seperti tertera pada *Penetapan potensi*.

B. Dalam uji *Protein sejenis* pita utama dalam gel dari larutan (6) sesuai dengan pita utama dalam gel dari larutan (5).

C. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Suntikkan secara terpisah 50 µl larutan dalam *asam klorida 0,05 M* yang mengandung (1) 0,05% zat uji, (2) 0,05% *Insulin BPFi* dan (3) 0,05% *Insulin Sapi BPFi* dan 0,05% *Insulin BPFi* ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom baja tahan karat 4,6 mm x 25 cm, berisi penyangga dengan ukuran partikel 5 µm (yang sesuai adalah ultra sphere ODS) dan pertahankan suhu kolom pada 45°. Gunakan *asetonitril fosfat P* sebagai fase gerak dengan laju alir 1 ml per menit. Waktu retensi puncak utama kromatogram larutan (1) sesuai dengan puncak utama kromatogram larutan (2). Uji tidak absah kecuali jika faktor simetri dari puncak utama adalah antara 0,8 dan 2,0 dan efisiensi kolom yang ditetapkan menggunakan puncak utama kromatogram larutan (2) tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis per meter dan puncak dalam kromatogram larutan (3) yang sesuai dengan puncak kromatogram larutan (2) terpisah nyata dari 4 puncak tambahan dalam kromatogram.

Serapan cahaya Serapan larutan 0,05% dalam *asam klorida 0,01 N* menunjukkan maksimum pada 276 nm, dan serapan 0,48 sampai 0,56.

Protein sejenis Lakukan penetapan dengan Metode II untuk *Elektroforesis gel poliakrilamida* seperti tertera pada *Elektroforesis <831>*. Gunakan lima larutan *Insulin BPFi* dalam 0,1 ml *Dapar untuk contoh* yang

mengandung (1) 0,50 µg; (2) 1,0 µg; (3) 3,0 µg; (4) 5,0 µg dan (5) 100 µg dan dua larutan zat uji dalam 0,1 ml *Dapar untuk contoh* yang mengandung (6) 100 µg dan (7) 500 µg. Masukkan masing-masing larutan ke dalam tabung gel. Setelah elektroforesis dan pewarnaan, amati gel pada penyinaran dengan cahaya redup. Pita dalam gel dari larutan (6) yang sesuai dengan pita pertama setelah pita utama dalam gel dari larutan (5) (insulin arginin dan etil ester insulin), tidak lebih intensif dari pita utama dalam gel dari larutan (3). Pita dalam gel dari larutan (7) yang sesuai dengan pita kedua setelah pita utama dalam gel dari larutan (5) (proinsulin) tidak lebih intensif dari pita utama dalam gel dari larutan (1). Uji tidak absah kecuali jika dapat dideteksi pita dalam gel dari larutan (1) dan terjadi gradasi intensitas pewarnaan dalam gel dari larutan (1) sampai larutan (4).

Protein bobot molekul lebih tinggi Lakukan *Kromatografi eksklusi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*, menggunakan kolom yang dikondisikan dengan *asam asetat 1 M*. Teteskan 0,4 ml larutan 5% dalam *asam asetat 1 M* per sentimeter persegi luas melintang kolom. Lakukan kromatografi menggunakan (a) kolom kromatografi dengan panjang tidak kurang dari 60 cm dan diameter dalam tidak kurang dari 9 mm berisi dekstran dengan ikatan melintang yang sesuai untuk fraksinasi protein dengan rentang bobot molekul dari 1500 - 30.000 (misalnya sephadex G50-SF), (b) *asam asetat 1 M* sebagai fase gerak dengan laju alir 7 ml per cm² luas melintang per jam dan (c) panjang gelombang deteksi 276 nm. Jumlah luas puncak sebelum puncak utama tidak lebih besar dari 1% dari jumlah luas puncak dalam kromatogram.

Zink Tidak lebih dari 1,0% zink, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Buat larutan 0,2% dalam *asam klorida 0,01 N*. Jika perlu encerkan hingga kadar yang sesuai (misalnya: 0,4 sampai 1,6 bpj Zn) dengan *asam klorida 0,01 M*. Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Ukur serapan pada panjang gelombang 213,9 nm menggunakan lampu tabung katoda zink sebagai sumber cahaya dan nyala udara asetilen dengan komposisi yang sesuai. Gunakan enceran *Larutan zink ASp* seperti tertera pada *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>* dalam *asam klorida 0,01 M* yang mengandung 0,10; 0,40; 1,00; 1,20 dan 1,60 bpj zink.

Nitrogen <581> Metode IV Antara 14,5% - 16,5%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan 12 - 20 mg zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 105° dan tekanan 15 mmHg selama 24 jam, menggunakan 200 mg zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 2,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Insulin* <161>. Perkiraan potensi tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 125% dari potensi yang tertera pada etiket. Batas kesalahan fidusial tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari potensi yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari -20°.

INJEKSI INSULIN NETRAL Neutral Insulin Injection

Injeksi Insulin Netral adalah larutan steril insulin atau insulin sapi. Injeksi insulin dibuat dengan melarutkan insulin dalam larutan asam klorida encer.

Pemerian Larutan tidak berwarna bebas dari kekeruhan dan bahan asing; selama penyimpanan sesepora sedimen yang sangat halus dapat mengendap.

Baku pembanding *Insulin BPFI; Insulin Sapi BPFI.*

Identifikasi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan secara terpisah 50 µl larutan dalam *asam klorida 0,05 M* yang mengandung (1) zat uji 26 unit per 2 ml. (2) 0,05% *Insulin Sapi BPFI*, (3) 0,05% *Insulin BPFI*, (4) campuran 0,05% *Insulin BPFI* dan 0,05% *Insulin Sapi BPFI*, ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom baja tahan karat 25 cm x 4,6 mm; berisi penyangga dengan ukuran 5 µm (yang sesuai adalah *Ultrasphere ODS*) dan pertahankan suhu kolom pada 45°. Gunakan *asetonitrilfosfat LP* sebagai *Fase gerak* dengan laju alir 1 ml per menit. Pada kromatogram larutan (2) puncak utama adalah puncak insulin sapi. Untuk sediaan yang dibuat dari insulin sapi, puncak utama larutan (1) sesuai dengan puncak utama larutan (2). Kecuali dinyatakan lain puncak utama larutan (1) sesuai dengan puncak utama larutan (3). Uji tidak absah kecuali jika (a) faktor simetri dari puncak utama adalah antara 0,8 dan 2,0. (b) efisiensi kolom yang ditetapkan menggunakan puncak utama kromatogram larutan (2) tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis per meter dan puncak kromatogram dari larutan (4) sesuai dengan puncak utama kromatogram larutan (3) terpisah nyata dari 4 puncak tambahan dalam kromatogram.

pH <1071> Antara 6,6 dan 8,0.

Zink total Tidak lebih dari 40,0 µg per 100 unit Insulin FI; lakukan penetapan sebagai berikut: ke dalam sejumlah volume injeksi setara dengan 200 unit Insulin FI tambahkan

air hingga volume 20 ml dan tetapkan kandungan zink dengan *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan pada panjang gelombang 214 nm menggunakan *Larutan Zink ASp* seperti tertera pada *Spektrofotometri Atom: Emisi dan serapan dalam Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Protein sejenis Lakukan penetapan seperti tertera pada *Protein Sejenis* dalam *Insulin* dengan menggunakan larutan (6). Beku keringkan sejumlah volume injeksi setara dengan 26 unit dan larutkan dalam *Dapar untuk contoh* dan larutan (7) dibuat sesuai dengan larutan (6) tetapi mengandung setara dengan 130 unit.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Insulin* <161>. Perkiraan potensi tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 111% dari potensi yang tertera pada etiket. Batas keyakinan tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari potensi yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Injeksi insulin dosis ganda dalam wadah kaca Tipe I, disimpan pada suhu antara 2° - 8°; tidak boleh membeku, dalam kondisi ini potensi dapat bertahan tidak kurang dari 2 tahun.

IODUM Iodine

Iodum [7553-56-2]

I

BA 126,90

Iodum mengandung tidak kurang dari 99,8% dan tidak lebih dari 100,5% I.

Pemerian Keping atau granul; berat; hitam keabu-abuan; bau khas; berkilau seperti metal.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam karbon disulfida, dalam kloroform, dalam karbon tetraklorida dan dalam eter; larut dalam etanol dan dalam larutan iodida; agak sukar larut dalam gliserin.

Identifikasi

A. Larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 1000), dalam *karbon tetraklorida P* dan dalam *karbon disulfida P* berwarna lembayung.

B. Pada larutan jenuh, tambahkan *kanji-kalium iodida LP*: terjadi warna biru. Bila campuran dididihkan warna akan hilang, tetapi timbul lagi setelah campuran dingin, kecuali dididihkan dalam waktu lama.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat dalam cawan porselen yang telah ditara, panaskan di atas tangas uap hingga

iodum habis menguap dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Klorida atau bromida Tidak lebih dari 0,028%, dihitung sebagai klorida; lakukan penetapan sebagai berikut: Gerus 250 mg serbuk halus dengan 10 ml air, saring. Tambahkan tetes demi tetes *asam sulfit bebas klorida P*, yang telah diencerkan dengan beberapa bagian volume air, hingga warna iodium benar-benar hilang. Tambahkan 5 ml *amonium hidroksida 6 N*, kemudian 5 ml *perak nitrat LP* sedikit demi sedikit. Saring, asamkan filtrat dengan *asam nitrat P*; larutan yang terjadi tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang dibuat dengan jumlah pereaksi yang sama, ditambah dengan 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*, tanpa penambahan *asam sulfit P*.

Penetapan kadar Serbukkan dan timbang saksama lebih kurang 500 mg zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara, tambahkan 1 g *kalium iodida P* yang dilarutkan dalam 5 ml air. Encerkan dengan air hingga lebih kurang 50 ml, tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N*. Titrasasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan 3 ml indikator *kanji LP*.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N setara dengan 12,69 mg I

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IODUM TINGTUR

Iodine Tincture

Tingtur Iodium mengandung iodium, I, tidak kurang dari 1,8% dan tidak lebih dari 2,2%, serta mengandung natrium iodida, NaI, tidak kurang dari 2,1% dan tidak lebih dari 2,6%. Tingtur Iodium dapat dibuat dengan melarutkan 20 g *iodum P* dan 24 g *natrium iodida P* dalam 500 ml *etanol P* kemudian tambahkan air hingga 1000 ml.

Pemerian Cairan; jernih, berwarna coklat kemerahan; berbau iodium dan etanol.

Identifikasi

A. Tambahkan 1 tetes ke dalam campuran 1 ml *kanji LP* dan 9 ml air: terjadi warna biru tua.

B. Uapkan beberapa ml di atas tangas uap hingga kering: residu menunjukkan reaksi nyala pada uji *Natrium* dan reaksi *Iodida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kandungan etanol <1041> Antara 44,0% dan 50,0% C₂H₅OH.

Penetapan kadar iodium Pipet 10 ml zat ke dalam labu 500 ml bersumbat kaca, tambahkan 10 ml air dan titrasi

dengan *kalium arsenit 0,1 N LV* dengan menambahkan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator pada saat mendekati titik akhir.

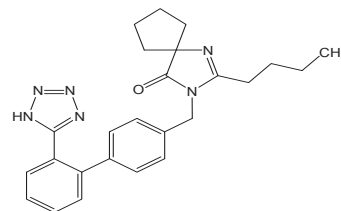
Tiap ml kalium arsenit 0,1 N setara dengan 12,69 mg I

Penetapan kadar natrium iodida Pada larutan yang telah dititrasi yang diperoleh dari *Penetapan kadar iodium*, tambahkan 25 ml *asam klorida P*, dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan 5 ml *kloroform P* dan titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* hingga warna ungu dalam kloroform hilang. Tambahkan *kalium iodat 0,05 M* tetes demi tetes sambil dikocok kuat-kuat dan terus menerus. Biarkan campuran selama 5 menit. Bila lapisan kloroform berwarna ungu, lanjutkan titrasi. Selisih antara jumlah ml *kalium iodat 0,05 M* dan jumlah ml *kalium arsenit 0,1 N* yang digunakan dikalikan dengan 14,99 menunjukkan jumlah mg NaI dalam volume yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IRBESARTAN

Irbesartan



2-Butil-3-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-on. [138402-11-6]
C₂₅H₂₈N₆O BM 428,53

Irbesartan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₅H₂₈N₆O, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol dan dalam metilen klorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Irbesartan BPFI*, tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*, [Asam 1-pentanoilamino-siklopentanakarboksilat [2'-(1H-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amid] (C₂₅H₃₀N₆O₂ BM 446,54).

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Irbesartan BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Azida Tidak lebih dari 10 bpj. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida 0,1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg natrium azida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 250 μ l larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung natrium azida lebih kurang 0,312 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor konduktimetri dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L31*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” untuk puncak azida tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak azida. Hitung jumlah dalam bpj, azida dalam zat dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{42,02}{65,01} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar natrium azida dalam μ g per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A irbesartan tidak lebih dari 0,2%; masing-masing cemaran selain senyawa sejenis A irbesartan tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 3,2 dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan kesesuaian sistem* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A irbesartan. Hitung persentase senyawa sejenis A irbesartan dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A irbesartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cemaran *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak irbesartan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 3,2 Encerkan lebih kurang 5,5 ml *asam fosfat P* dengan lebih kurang 950 ml air dalam labu tentukur 1000-ml dan atur pH hingga 3,2 dengan penambahan *trietilamin P* tetes demi tetes. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 3,2-asetonitril P* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera dalam *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A irbesartan dan irbesartan berturut-turut adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak irbesartan dan puncak senyawa sejenis A irbesartan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan pada suhu di bawah 30°.

TABLET IRBESARTAN

Irbesartan Tablet

Tablet Irbesartan mengandung Irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Irbesartan BPFI*, tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*, [Asam 1-pentanoilamino-siklopentanakarboxilat [2'-(1H-(1H-tetrasol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amid] ($C_{25}H_{30}N_6O_2$ BM 446,54).

Identifikasi

A. Masukkan 1 tablet ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 10 ml *metanol P*, sonikasi selama 10 menit. Saring melalui penyaring membran serat kaca mikro dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil dan uapkan sampai kering menggunakan aliran *nitrogen P*. Campur lebih kurang 1 mg residu dengan 250 mg *kalium bromida P* hingga diperoleh campuran yang homogen. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum

hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Irbesartan BPFI*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{25}H_{28}N_6O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang telah disaring melalui penyaring akrilik kopolimer berpenyangga nilon dengan porositas 0,45 µm, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Irbesartan BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 244 nm.

Hitung persentase irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, terlarut dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{C_S}{L} \right) 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 1000 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor konversi menjadi persen dan *L* adalah jumlah dalam mg irbesartan yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{25}H_{28}N_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A irbesartan tidak lebih dari 0,2%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 15 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Encerkan lebih kurang 5,5 ml *asam fosfat P* dengan lebih kurang 950 ml air dalam labu tentukur 1000-ml dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *trietilamin P* tetes demi tetes. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 5 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 15 mg *irbesartan*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 75 ml *metanol P*, sonikasi selama 15 menit sambil diaduk setiap 5 menit, kemudian tambahkan *metanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran serat kaca mikro dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *irbesartan* dan puncak *senyawa sejenis A irbesartan* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *irbesartan*, $C_{25}H_{28}N_6O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET IRBESARTAN DAN HIDROKLOROTIAZID Irbesartan and Hydrochlorothiazide Tablet

Tablet *Irbesartan* dan *Hidroklorotiazid* mengandung *Irbesartan*, $C_{25}H_{28}N_6O$ dan *Hidroklorotiazid*, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Irbesartan BPFI*, tidak boleh dikeringkan. *Hidroklorotiazid BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada tempat kering.

Identifikasi Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah *irbesartan*, $C_{25}H_{28}N_6O$ dan *hidroklorotiazid*, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) alikuot yang telah disaring dan larutan baku *Irbesartan BPFI* dan *Hidroklorotiazid BPFI* dalam media yang sama. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah *irbesartan*, $C_{25}H_{28}N_6O$ dan *hidroklorotiazid*, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) masing-masing $C_{25}H_{28}N_6O$ dan $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ dari jumlah tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan trietilamin Tambahkan 1 ml *trietilamin P* ke dalam 1000 ml air, campur, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan trietilamin-asetonitril P* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Hidroklorotiazid BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25 J mg *Irbesartan BPFI* yang telah ditimbang saksama [*J* adalah perbandingan bobot dalam mg antara *irbesartan* dan *hidroklorotiazid*]

yang tertera pada etiket.] Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg hidroklorotiazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *Fase gerak*, aduk dengan pengaduk magnetik selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan ini selama 10 menit dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak hidroklorotiazid dan puncak irbesartan tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah masing-masing dalam mg irbesartan, C₂₅H₂₈N₆O dan hidroklorotiazid, C₇H₈ClN₃O₄S₂ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

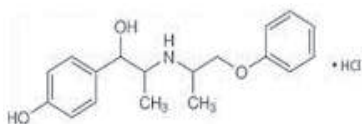
$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Irbesartan BPFI* atau *Hidroklorotiazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak masing-masing analit dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ISOXSUPRIN HIDROKLORIDA

Isosuprine Hydrochloride



(±)-(αR*)-p-Hidroksi-α-[(1S*)-1-[[1S*)-1-metil-2-fenoksi-etil]amino]etil]benzil alkohol hidroklorida [579-56-6; 34331-89-0]

C₁₈H₂₃NO₃.HCl BM 337,84
Isosuprin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₁₈H₂₃NO₃.HCl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa pahit. Melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai penguraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Isosuprin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isosuprin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Isosuprin Hidroklorida BPFI*.

C. Pada 1 ml larutan (1 dalam 100), yang jika perlu dipanaskan, tambahkan 3 ml larutan *natrium nitrit P* dalam *asam sulfat 2N* (1 dalam 15). Tambahkan *amonium hidroksida P* tetes demi tetes: terbentuk endapan kuning yang larut pada penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5).

D. Pada 1 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 ml larutan *asam fosfomolibdat P* (1 dalam 100): terbentuk endapan kuning pucat hingga putih.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih 20 bpj.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam vial, tambahkan 1 ml *N-trimetilsililimidazol P*, panaskan pada suhu 65° selama 10 menit. Tambahkan 5 ml *isooktana P*, cuci dengan 3 ml air dan biarkan lapisan memisah.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kaca 2,0 m x 0,3 cm berisi bahan pengisi 3% fase cair *G2* pada partikel penyangga *S1A*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 250°, 250° dan 215°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 ml per menit.

Prosedur Suntikkan 2 µl larutan isooktana, atur alat hingga diperoleh puncak utama dengan respons skala

penuh. Suntikkan lagi 2 µl larutan isooktana dengan mengatur attenuasi 8 kali lebih peka, rekam kromatogram dari 0,5 hingga 1,5 relatif terhadap waktu retensi puncak utama. Ukur luas semua puncak lain selain puncak utama dan lakukan koreksi terhadap pengaturan sensitivitas yang berbeda. Hitung persentase senyawa sejenis dengan rumus:

$$100\left(\frac{A}{B}\right)$$

A adalah jumlah luas semua puncak selain puncak utama yang telah dikoreksi; *B* adalah jumlah luas puncak utama dan puncak lain selain puncak utama yang telah dikoreksi.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosuprin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang antara 269 dan 300 nm terhadap blangko air. Hitung dalam mg isosuprin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$, dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_{U269} - A_{U300}}{A_{S269} - A_{S300}} \right)$$

C adalah kadar *Isosuprin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*: A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 269 dan 300 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI ISOKSUPRIN HIDROKLORIDA Isoxsuprine Hydrochloride Injection

Injeksi Isosuprin Hidroklorida adalah larutan steril isosuprin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung isosuprin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosuprin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Ke dalam corong pisah 60 ml, masukkan 10 ml larutan dapar pH 9,0 (campur sejumlah volume sama kalium fosfat monobasa 0,1 M dan natrium hidroksida 0,1 N, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan salah satu larutan di atas), tambahkan 1 ml injeksi, campur. Tambahkan 2 ml kloroform P, kocok kuat selama 1 menit, saring ekstrak kloroform melalui segumpal kapas, campur filtrat dengan 500 mg kalium bromida P. Uapkan kloroform, masukkan dengan hati-hati residu ke dalam labu vakum kecil. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isosuprin Hidroklorida BPFI* yang diperlakukan sama.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 35,70 unit Endotoksin FI per mg zat.

pH <1071> Antara 4,9 dan 6,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar sitrat pH 4,0 Campur sejumlah volume sama asam sitrat 0,5 M dan natrium sitrat 0,5 M. Atur pH hingga 4,0±0,2 dengan penambahan salah satu larutan di atas.

Campuran pelarut Kocok 40 ml eter P, 160 ml isooktana P dan 10 ml air dalam corong pisah, buang lapisan air dan lewatkan lapisan pelarut melalui segumpal kapas besar untuk menghilangkan sisa air.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Isosuprin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan asam sulfat 2 N sampai tanda dan campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan asam sulfat 2 N sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 80 µg *Isosuprin Hidroklorida BPFI*.

Kolom kromatografi Lakukan dengan cara *Kromatografi kolom partisi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Isi tabung kromatografi dengan dua lapis bahan pengisi. Lapisan bawah adalah campuran 2 g *Penyangga padat* dan 1 ml *Dapar sitrat pH 4,0*. Lapisan atas adalah campuran seperti tertera pada *Larutan uji*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 4 mg isosuprin hidroklorida, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 1 ml *dimetil sulfoksida P*, diamkan lebih kurang 10 menit dan sesekali digoyang. Tambahkan 1 ml *Dapar sitrat pH 4,0* dan 3 g *Penyangga padat*, campur seperti tertera pada *Kolom kromatografi* dan masukkan ke dalam kolom. Lewatkan 75 ml *Campuran pelarut* melalui kolom dan buang eluat. Eluasi kolom dengan larutan yang dibuat dari campuran 0,2 ml *bis(2-etil heksil) asam fosfat P* dengan 75 ml *Campuran pelarut*, kumpulkan eluat dalam corong pisah 125 ml. Ekstraksi eluat dua kali, tiap kali dengan 20 ml asam sulfat 2 N. Masukkan ekstrak ke

dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm, gunakan *Campuran pelarut* sebagai blangko yang dilewatkan melalui kolom. Hitung jumlah dalam mg isoksuprin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

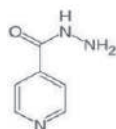
$$0,05 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Isoksuprin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

ISONIAZID

Isoniazid



Asam isonikotinat hidrazida [54-85-3]

$C_6H_7N_3O$

BM 137,14

Isoniazid mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_7N_3O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih atau tidak berwarna; tidak berbau, perlahan-lahan dipengaruhi oleh udara dan cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform dan eter.

Baku pembanding *Isoniazid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isoniazid BPFI*.

B. Masukkan lebih kurang 50 mg zat ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan air sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda; spektrum serapan ultraviolet larutan

menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Isoniazid BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 170° dan 173° .

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali dari yang ditetapkan.

Penetapan kadar

Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 4,4 g *natrium dokusat P* dalam 600 ml *metanol P*, tambahkan 400 ml air, atur hingga pH 2,5 dengan *asam sulfat 2 N*. Jika perlu lakukan *penyesuaian menurut Kesesuaian* sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 16 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dihitung dari puncak isoniazid tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET ISONIAZID

Isoniazid Tablet

Tablet Isoniazid mengandung Isoniazid, $C_6H_7N_3O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Isoniazid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi isoniazid dalam *Larutan uji* sesuai *Larutan baku* diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg isoniazid ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan air sampai tanda dan saring. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi B* dalam Isoniazid, mulai dari "Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml".

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_7N_3O$, yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku Isoniazid BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_7N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet yang telah diserbukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan 200 ml air, kocok secara mekanik selama 30 menit, tambahkan air sampai tanda. Saring dan buang 20 ml filtrat pertama. Jika perlu encerkan bertahap sejumlah filtrat dengan campuran asam klorida 0,1 N-air (3 dalam 100) hingga kadar lebih kurang $10 \mu\text{g}$ per ml. Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI* dan perlakukan sama seperti larutan di atas. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 263 nm terhadap blangko air. Hitung jumlah dalam mg isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah isoniazid dalam tablet yang tertera pada etiket, dalam mg; C adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; D adalah kadar isoniazid dalam μg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,1 M, atur pH hingga 6,9 dengan penambahan natrium hidroksida 10 N, tambahkan trietanolamin secukupnya hingga diperoleh larutan dengan kadar trietanolamin 0,2 M, campur.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-metanol P* (95:5) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang $0,32 \text{ mg}$ per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 32 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan sentrifus selama 5 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm dan berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 2,35; efisiensi kolom tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang $20 \mu\text{l}$) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

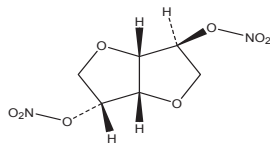
$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

ISOSORBID DINITRAT ENCER

Diluted Isosorbide Dinitrate



1,4:3,6-Dianhidro-D-glusitol dinitrat [87-33-2]

$C_6H_8N_2O_8$

BM 236,14

Isosorbid Dinitrat Encer adalah campuran kering lebih kurang 25% isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dengan laktosa, manitol atau zat tambahan lain yang inert untuk keamanan penggunaan. Dapat mengandung hingga 1,0% penstabil yang sesuai, seperti amonium fosfat. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_6H_8N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Biasanya mengandung lebih kurang 25% isosorbid dinitrat.

[Perhatian Hati-hati, dalam penanganan isosorbid dinitrat yang tidak diencerkan, karena sangat mudah meledak dan dapat meledak pada benturan atau panas berlebih. Dalam jumlah sedikitpun harus diisolasi.]

Pemerian Serbuk; putih gading; tidak berbau.

Baku pembanding Isosorbid Dinitrat Encer BPFI; campuran 25% isosorbid dinitrat dan *manitol P*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 50 mg isosorbid dinitrat ke dalam penyaring kaca masir berpori sedang, alirkan *aseton P*, tiga kali, tiap kali sejumlah 5 ml. Uapkan kumpulan ekstrak pada suhu tidak lebih dari 35°, dengan mengalirkan udara secara hati-hati dan keringkan residu dalam hampa udara di atas *kalsium klorida P* pada suhu ruang selama 16 jam: spektrum serapan inframerah larutan residu dalam *kloroform P* (1 dalam 40), menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari Isosorbid Dinitrat Encer BPFI.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *kalsium klorida P* pada suhu ruang selama 16 jam.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar asetat Larutkan 15,4 g amonium asetat *P* dalam air, tambahkan 11,5 ml asam asetat glasial *P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml dan campur. Larutan mempunyai pH lebih kurang 4,7.

Fase gerak Buat campuran air-Dapar asetat-metanol *P* (350:100:550). Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air hingga 1000 ml, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Masukkan sejumlah nitrogliserin encer ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hingga 60% dari volume labu tentukur, sonikasi selama 5 menit, kocok 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda hingga diperoleh kadar nitrogliserin lebih kurang 3 mg per ml. Biarkan mengendap, saring, masukkan filtrat dalam wadah kedap udara.

Larutan baku [Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.] Timbang saksama lebih kurang 125 mg Isosorbid Dinitrat Encer BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak*, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal* dan 4 ml enceran *Dapar asetat* (1 dalam 10). Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda (mengandung isosorbid dinitrat 0,25 mg per ml berdasarkan pada jumlah Isosorbid dinitrat encer BPFI yang ditimbang dan yang tertera pada etiket). Saring melalui penyaring berpori 0,45 μ m.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat yang baru dibuat setara dengan 30 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Lanjutkan penyiapan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dari "tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak*".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak isosorbid dinitrat dan nitrogliserin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif isosorbid dinitrat dan nitrogliserin masing-masing adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0. Jika terdapat isosorbid dinitrat, waktu retensi relatif adalah 0,38. Hitung jumlah dalam mg isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$125C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak isosorbid dinitrat terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ISOSORBID DINITRAT

Isosorbide Dinitrate Tablet

Tablet Isosorbid Dinitrat mengandung Isosorbid Dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*; [Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250), kocok agar serbuk menjadi basah, tambahkan 15 ml *n-heksan P* dan kocok. Sentrifus campuran dan masukkan lapisan atas ke dalam gelas piala. Uapkan, keringkan residu dalam hampa udara di atas *kalsium klorida anhidrat P* pada suhu ruang selama 16 jam: spektrum serapan inframerah sejumlah residu dalam *kloroform P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* yang diperlakukan sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah isosorbid dinitrat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *amonium sulfat 0,1 M-metanol P* (50:50), atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam sulfat P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) alikuot jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan *Larutan baku Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_6H_8N_2O_8$, yang terlarut dengan membandingkan respons puncak alikuot dan respons puncak *Larutan baku* yang diketahui kadarnya.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_6H_8N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat, *Fase gerak*, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 12,5 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak*, kocok segera, untuk mencegah terjadi gumpalan. Jika terjadi gumpalan, dispersikan dengan sonikasi atau aduk dengan batang pengaduk selama 30 menit. Tambahkan 8,0 ml *Larutan baku internal*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 8 ml enceran *Dapar asetat* dalam air (1 dalam 10), encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring dengan penyaring penukar ion.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*. Hitung jumlah dalam mg isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak isosorbid dinitrat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET LEPAS LAMBAT ISOSORBID DINITRAT

Isosorbide Dinitrate Extended-Release Tablet

Tablet Lepas Lambat Isosorbid Dinitrat mengandung Isosorbid Dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*; [Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih.

Identifikasi Lakukan seperti pada uji *Identifikasi* dalam *Tablet Isosorbid Dinitrat*. Jika diperlukan pemisahan zat pengganggu, gunakan teknik sebagai berikut: masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg isosorbid dinitrat ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250), kocok sampai semua serbuk terbasahi, tambahkan 15 ml *n-heksan P* dan kocok. Sentrifus dan pindahkan lapisan atas ke dalam gelas piala. Masukkan ke dalam lemari pembeku pada suhu lebih kurang -14° , setelah 30 menit lakukan penyaringan dalam lemari pembeku menggunakan corong bertangkai pendek melalui kapas yang sebelumnya telah dicuci dengan *kloroform P* dan dikeringkan, tampung filtrat dalam gelas piala. Uapkan pelarut dan keringkan residu dalam hampa udara di atas *kalsium klorida P* selama 16 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang telah dilarutkan dalam 0,4 ml *kloroform P* menggunakan sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*. Puncak-puncak utama pada bilangan gelombang lebih kurang 1650 cm^{-1} , 1284 cm^{-1} dan 1275 cm^{-1} (doblet), 1106 cm^{-1} , dan 844 cm^{-1} .

Disolusi<1231>

UJI 1

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 4 dan 6 jam.

Lakukan penetapan jumlah $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,0 Timbang lebih kurang 6,6 g *amonium sulfat P* dan tambahkan ke dalam 500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam sulfat 1 N*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar pH 3,0* (50:50), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar seperti *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV dan kolom 25 cm x 5 mm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah isosorbid dinitrat, $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8$, yang terlarut.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel penerimaan 2* dalam uji *Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8$ yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 15% dan 30%
2	antara 50% dan 70%
4	antara 65% dan 85%
6	tidak kurang dari 75%

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi 2*, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 900 ml *cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2* untuk jam pertama; 900 ml *cairan usus buatan tanpa enzim pH 7,5* untuk jam berikutnya.

Alat tipe 2: 50 rpm, dengan "sinker" berbentuk spiral.

Waktu: 1, 3, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan baku Buat dua larutan, dalam masing-masing *Media disolusi*. Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan masing-masing *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 40 μg per ml.

Larutan uji Saring 5 ml alikuot melalui penyaring dengan porositas 10 μm . Alikuot yang diambil pada jam ke-3 dan 6, ganti dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Isosorbid Dinitrat Encer*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase kumulatif isosorbid dinitrat, $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8$ yang terlarut pada tiap waktu pengambilan sampel, koreksi jumlah yang diambil pada waktu pengambilan sampel sebelumnya (tidak berlaku untuk jam pertama), sebagai berikut:

$$C_U = r_U \left(\frac{C_S}{r_S} \right)$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam pertama dengan rumus:

$$C_1 \times \frac{900 \times 100}{1000 \times LC}$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam ketiga dengan rumus:

$$\left[C_3 \times \frac{900 \times 100}{1000 \times LC} \right] + \% \text{ terlarut pada jam pertama}$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam keenam dengan rumus:

$$\frac{900 \times 100}{1000 \times LC} \times \left[C_6 + \left(\frac{5 \times C_3}{900} \right) \right] + \% \text{ terlarut pada jam pertama}$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam kedua belas dengan rumus:

$$\frac{900 \times 100}{1000 \times LC} \times \left[C_{12} + \left(\frac{5}{900} \times (C_3 + C_6) \right) \right] + \% \text{ terlarut jam pertama}$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_U adalah kadar sampel dalam μg per ml pada waktu tertentu; C_S adalah kadar *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; 900 adalah volume media disolusi dalam ml; 1000 adalah faktor konversi dari μg menjadi mg; 100 adalah faktor konversi persentase; LC adalah jumlah isosorbid dinitrat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan 5 adalah volume dalam ml alikot yang diambil dan media yang digantikan.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi <1231>*. Persentase jumlah $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8$ yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan tabel di bawah ini:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 5% dan 25%
3	antara 30% dan 50%
6	antara 50% dan 80%
12	tidak kurang dari 75%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 12,5 mg isosorbid dinitrat,

masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml kering, tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak*, segera kocok untuk mencegah terjadinya gumpalan. Jika terjadi gumpalan, dispersikan dengan bantuan sonikasi atau pecahkan gumpalan dengan batang pengaduk atau hangatkan di atas tangas uap dalam labu bersumbat atau diamkan labu sampai gumpalan hilang. [Catatan Jika gumpalan tetap ada, buang campuran dan ganti dengan larutan yang dibuat sebagai berikut. Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam 15 ml campuran *Dapar-air* (1:10) dengan cara dipanaskan di atas tangas uap selama 1 jam dan kocok sesering mungkin, kemudian tambahkan 15 ml metanol P.] Kocok selama 30 menit, tambahkan 8,0 ml *Larutan baku internal*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 8 ml campuran *Dapar-air* (1:10), encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas mikro.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur dalam Penetapan kadar pada Isosorbid Dinitrat Encer*. Hitung jumlah dalam mg isosorbid dinitrat, $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

TABLET SUBLINGUAL ISOSORBID DINITRAT Isosorbide Dinitrate Sublingual Tablet

Tablet Sublingual Isosorbid Dinitrat mengandung Isosorbid Dinitrat, $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*; [Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250), kocok agar serbuk menjadi basah, tambahkan 15 ml *n-heksan P* dan kocok. Sentrifus campuran dan masukkan lapisan atas ke dalam gelas piala. Uapkan, keringkan residu dalam

hampa udara di atas *kalsium klorida anhidrat P* pada suhu ruang selama 16 jam: spektrum serapan inframerah larutan dari sejumlah residu dalam *kloroform P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 2 menit; lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet Sublingual*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit; 30 menit.

Fase gerak Buat campuran *amonium sulfat 0,1 M* pH 3,0-*metanol P* (50:50), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar yang dikehendaki.

Larutan uji Pipet sejumlah alikuot media hasil disolusi dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_6H_8N_2O_8$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 50% (Q) dan dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_6H_8N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 12,5 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak*, segera kocok untuk mencegah terjadinya gumpalan. Jika terjadi gumpalan, dispersikan dengan bantuan sonikasi atau pecahkan gumpalan dengan batang pengaduk atau hangatkan di atas tangas uap dalam labu bersumbat atau diamkan labu sampai gumpalan hilang. [Catatan Jika gumpalan tetap ada, buang campuran dan ganti dengan larutan yang dibuat sebagai

berikut. Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam 15 ml campuran *Dapar-air* (1:10) dengan cara dipanaskan di atas tangas uap selama 1 jam dan kocok sesering mungkin, kemudian tambahkan 15 ml *metanol P*.] Kocok selama 30 menit, tambahkan 8,0 ml *Larutan baku internal*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 8 ml campuran *Dapar-air* (1 dalam 10), encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas mikro.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Isosorbid Dinitrat Encer*. Hitung jumlah dalam mg isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

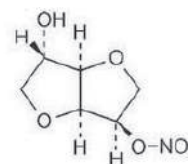
$$50C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

ISOSORBID MONONITRAT ENCER Diluted Isosorbide Mononitrate



1,4:3,6-Dianhidro, *D*-glusitol 5-nitrat [16051-77-7]

$C_6H_9NO_6$

BM 191,14

Isosorbid Mononitrat Encer adalah suatu campuran kering dari isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dengan laktosa atau zat tambahan yang sesuai untuk penanganan yang aman. Mengandung isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

[Perhatian Hati-hati dalam penanganan isosorbid mononitrat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih. Dalam jumlah yang sangat kecil harus diisolasi.]

Baku pembanding *Isosorbid BPFI*; Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri*. Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat. [Catatan Baku pembanding berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk penanganan yang aman. Untuk penggunaan

kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.] *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*; [Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih. *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*; *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* [1,4:3,5-dianhidro-D-glusitol 2-nitrat ($C_6H_9NO_6$ BM 191,14)].

Identifikasi

A. Kocok sejumlah zat setara dengan lebih kurang 25 mg isosorbid mononitrat, dengan 10 ml *aseton P* selama 5 menit. Saring, uapkan filtrat sampai kering pada suhu di bawah 40° , keringkan residu dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 16 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis

UJI 1

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *etanol mutlak P-toluen P* (8:2).

Penjerap Silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan baku 3 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 200 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20,0 ml *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1,25 g *kalium permanganat P* dan 10 g *natrium hidroksida P* dalam 500 ml air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 μ l *Larutan uji* dan semua *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per

empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dengan udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam penampak bercak dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak yang diperoleh pada kromatogram semua *Larutan baku*, tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3*: masing-masing cecaran tidak lebih dari 0,5%. Jika intensitas bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *etanol mutlak P* (1:1), ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak isosorbid dari enceran *Larutan uji* dengan intensitas bercak dari semua *Larutan baku*, yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji*.

UJI 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, sonikasi dan jika perlu hangatkan. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam air, tambahkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat* dan *Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar isosorbid mononitrat, senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 2,0 mg per ml; 0,005 mg per ml dan 0,005 mg per ml. Saring larutan, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur repons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat relatif terhadap jumlah isosorbid mononitrat dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CV}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar senyawa sejenis A isosorbid mononitrat atau isosorbid dinitrat, dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Larutan uji* dalam ml; W adalah jumlah isosorbid mononitrat dalam mg, dari isosorbid mononitrat encer yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan

Larutan baku: senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat, masing-masing tidak lebih dari 0,25%. Hitung persentase masing-masing cemaran lain (selain senyawa sejenis A isosorbid mononitrat atau isosorbid dinitrat) dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji* dan r_s adalah jumlah semua respons puncak: total cemaran termasuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat tidak lebih dari 0,5%; total cemaran dari hasil *Uji 1* dan *Uji 2*, tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (95:5), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air, tambahkan sejumlah volume *metanol P* lebih kurang 4% dari volume labu, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan resolusi Pipet 10 ml *Larutan baku Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat*, 1 ml *Larutan baku* dan 4 ml *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang beberapa ml filtrat pertama.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat yang setara dengan lebih kurang 100 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam lebih kurang 25 ml air. Tambahkan 2 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur dan saring, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 12,5 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit, pada menit ke 8,5 naikan laju alir hingga 3,0 ml per menit untuk memastikan bahwa puncak isosorbid mononitrat sudah tereluasi sempurna. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat, isosorbid mononitrat dan

isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0 dan 4,1; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak isosorbid mononitrat. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$CV \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume *Larutan uji* dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 20° dan 30°.

TABLET ISOSORBID MONONITRAT

Isosorbide Mononitrate Tablet

Tablet Isosorbid Mononitrat mengandung Isosorbid Mononitrat, $C_6H_9NO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid BPFI*; Untuk penggunaan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri*. Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat [*Catatan Baku pembanding berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk penanganan yang aman. Untuk penggunaan kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.*] *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*; [*Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.*] [*Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.*] tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih. *Isosorbid Mononitrat EncerBPFI*; *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P (95:5).

Penampak bercak Larutkan 1 g *kanji P* dalam 100 ml air mendidih, dinginkan, tambahkan 0,5 g *kalium iodida P*, aduk sampai larut.

Larutan baku Larutkan *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 120 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 ml *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit, sentrifus. Encerkan secara kuantitatif 10 bagian beningan dengan 50 bagian *etanol mutlak P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan lempeng kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya UV 254 nm dan tandai bercak yang sesuai dengan *Larutan baku*. Semprot bercak dengan penampak bercak dan sinari dengan cahaya UV 254 nm selama lebih kurang 10 menit. Bercak isosorbid mononitrat dan nitrat-nitrat lain terlihat sebagai bercak ungu dengan latar belakang putih sampai ungu muda.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Isosorbid mononitrat encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_s}{LC} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right) 100$$

C_s adalah kadar *Isosorbid mononitrat encer BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; LC adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 900 adalah volume *media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_9NO_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman kandungan*.

Senyawa sejenis

UJI 1

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Penjerap*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan volume penotolan Lakukan seperti tertera pada *UJI 1* dalam *Senyawa sejenis* pada *Isosorbid Mononitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20,0 ml *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1,25 g *kalium permanganat P* dan 10 g *natrium hidroksida P* dalam 500 ml air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µl *Larutan uji*, semua *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan lempeng kering dengan aliran udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam *penampak bercak* dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak yang diperoleh pada kromatogram semua *Larutan baku*, tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3*: masing-masing cemar tidak lebih dari 1,0%. Jika intensitas bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak yang diperoleh dalam kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *etanol mutlak P* (1:1), ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak isosorbid dari *Larutan uji* encer dengan intensitas bercak dari semua *Larutan baku* yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji*.

UJI 2

Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat masing-masing tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan resolusi* dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, sonikasi dan jika perlu hangatkan. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam air, tambahkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan* dan *Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar isosorbid mononitrat, senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml; 0,0005 mg per ml dan 0,0005 mg per ml. Saring larutan, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10% untuk puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Bandingkan respons puncak cemar yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Respons puncak rata-rata cemar *Larutan uji* kurang dari atau sama dengan respons puncak rata-rata dari puncak yang sama *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P* (7:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Buat larutan *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,0005 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 100 ml air, sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 20° dan 30°.

TABLET LEPAS LAMBAT ISOSORBID MONONITRAT

Isosorbide Mononitrate Extended-Release Tablet

Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat mengandung Isosorbid Mononitrat, $C_6H_9NO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid BPFI*; Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri*. Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat;

[Catatan Baku pembandingan berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk keamanan penggunaan. Untuk penggunaan kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.] Isosorbid Dinitrat Encer BPFI; [Catatan Baku pembandingan berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih. Isosorbid Mononitrat Encer BPFI. Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Tablet Isosorbid Mononitrat*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm, tablet diletakkan dalam "sinker" berbentuk spiral yang dibuat dari baja tahan karat dengan diameter 0,8 mm, panjang 25,4 cm dengan diameter lingkaran lebih kurang 0,72 cm dan tinggi lebih kurang 2,5 cm.

Waktu: 1, 2, 4, 8 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang LC/1000. LC adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikuot melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 μm , buang 4 - 6 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada tiap interval waktu dengan rumus:

$$C_s \left(\frac{r_U}{r_s} \right) \times V$$

C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml media disolusi dalam bejana disolusi pada tiap pengambilan sampel. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang diambil pada pengambilan sampel sebelumnya dengan rumus:

$$\sum AD \left(\frac{V_s}{V} \right)$$

AD adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap titik pengambilan sampel; V_s adalah volume dalam ml sampel yang diambil; V adalah volume dalam ml media disolusi dalam bejana disolusi pada setiap pengambilan sampel. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{AD + AR}{LC} \right) 100$$

AD adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap titik pengambilan sampel; AR adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang diambil pada pengambilan sampel sebelumnya; 100 adalah faktor konversi persentase dan LC jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 15% dan 35%
2	antara 28% dan 48%
4	antara 43% dan 68%
8	antara 65% dan 90%
12	tidak kurang dari 80%

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi 2*, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 500 ml air cairan lambung buatan *LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Lakukan pengenceran *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 60 µg per ml untuk tablet yang mengandung 30 mg isosorbid mononitrat dan 120 µg per ml untuk tablet yang mengandung 60 mg isosorbid mononitrat.

Larutan uji Saring sejumlah volume aliquot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang diambil pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$C_s \left(\frac{r_{U(i)}}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_{U(i)}$ adalah respons puncak dari *Larutan uji* pada tiap pengambilan sampel ke- i dan r_s adalah respons puncak dari *Larutan baku*. Hitung jumlah persentase isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left\{ C_i [V_0 - ((i-1)V_t)] + \left(\sum_{j=1}^{i-1} C_j V_t \right) \right\} \frac{100}{LC}$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan pada tiap titik waktu i , dalam mg per ml; V_0 adalah volume awal dalam ml media; V_t adalah volume sampel dalam ml yang diambil pada tiap pengambilan sampel; C_j adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan dalam mg per ml, pada waktu j ; 100 adalah faktor konversi persentase dan LC adalah jumlah isosorbid mononitrat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase

jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 25% dan 45%
2	antara 35% dan 60%
6	antara 72% dan 90%
12	tidak kurang dari 80%

UJI 3

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi 3*, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 500 ml cairan lambung buatan *LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Masukkan lebih kurang 15,4 g amonium asetat P dan 11,5 ml asam asetat P ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 500 ml air, atur pH hingga 4,7 dengan penambahan asam asetat P. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P-Dapar (6:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan baku Untuk tablet yang mengandung 60 mg isosorbid mononitrat, gunakan *Larutan baku persediaan* tanpa pengenceran. Untuk tablet yang mengandung 30 mg isosorbid mononitrat, pipet 25 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah aliquot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung kadar dalam mg per ml isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$C_s \left(\frac{r_{U(i)}}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_{u(i)}$ adalah respons puncak *Larutan uji* pada titik waktu i ; r_s adalah respons puncak *Larutan baku*. Hitung jumlah persentase isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left\{ C_i [V_0 - ((i-1)V_t)] + \left(\sum_{j=1}^{i-1} C_j V_t \right) \right\} \frac{100}{LC}$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan pada tiap titik waktu i , dalam mg per ml; V_0 adalah volume awal dalam ml media; V_t adalah volume sampel dalam ml yang diambil pada tiap pengambilan sampel; C_j adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan dalam mg per ml, pada waktu j ; 100 adalah faktor konversi persentase dan LC adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $C_6H_5NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 20% dan 40%
2	antara 30% dan 50%
6	antara 70% dan 90%
12	tidak kurang dari 85%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman kandungan*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali gunakan 1 tablet sebagai pengganti serbuk tablet dalam *Larutan uji*.

Senyawa sejenis

UJI 1

Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluen P-etil asetat P-isopropil alkohol P* (53:32:15).

Penjerap *Silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan baku 3 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai yang berisi 20,0 ml *asetonitril P*, sonikasi selama 10 menit, sentrifus. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1,25 g kalium permanganat *P* dan 10 g natrium hidroksida *P* dalam 500 ml air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, keringkan lempeng dengan udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam penampak bercak dan panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak yang diperoleh pada kromatogram semua *Larutan baku* tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3* [*Catatan Harga R_f isosorbid dan isosorbid mononitrat berturut-turut lebih kurang 0,2 dan 0,6.*] Jika intensitas bercak yang diperoleh dalam kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak yang diperoleh dalam kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *asetonitril P* (1:1), ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak isosorbid dari enceran *Larutan uji* dengan intensitas bercak yang diperoleh dari semua *Larutan baku*, yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji*.

UJI 2

Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat; isosorbid dinitrat masing-masing tidak lebih dari 0,25%. Total cemaran lain tidak lebih dari 0,25%; Total cemaran termasuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P* (75:25), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan baku persediaan Pipet 2 ml *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan* dan 4 ml *Larutan baku Isosorbid dinitrat persediaan* ke

dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* setara dengan lebih kurang 24 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku persediaan* dan 20 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 20 ml *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 40 ml *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit dengan pendinginan. Hangatkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus pada lebih kurang 3000 rpm selama 10 menit. Encerkan secara kuantitatif 10 bagian beningan dengan 50 bagian air. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,0. [Catatan Waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat, isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 0,9; 1,0 dan 5,6.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10% untuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat dalam tablet dengan rumus:

$$25 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat BPFI* atau *isosorbid dinitrat encer BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg isosorbid mononitrat untuk membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain (selain senyawa sejenis A isosorbid mononitrat atau isosorbid dinitrat) dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; *r_S* adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* (8:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* setara dengan lebih kurang 30 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dalam air, tambahkan 10 ml *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat*, tambahkan 50 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung isosorbid mononitrat dan senyawa sejenis A isosorbid mononitrat berturut-turut lebih kurang 0,12 mg per ml dan 0,006 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air, tambahkan sejumlah volume *metanol P* lebih kurang 20% dari volume labu, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit dengan pendinginan. Hangatkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus pada lebih kurang 3000 rpm selama 10 menit. Encerkan secara kuantitatif 10 bagian beningan dengan 50 bagian air. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 20° dan 30°.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

KALAMIN Calamine

Kalamin [8011-96-9]

BM 265,33

Kalamin adalah Zink Oksida dengan sebagian kecil besi oksida, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% ZnO , dihitung terhadap zat yang telah dipijarkan.

Pemerian Serbuk halus; merah muda; tidak berbau; praktis tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam asam mineral.

Identifikasi

A. Campurkan 1 g zat dengan 10 ml *asam klorida 3 N* dan saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Zink* seperti tertera pada *Uji identifikasi Umum* <291>.

B. Campurkan 1 g zat dengan 10 ml *asam klorida 3 N*, panaskan hingga mendidih, saring. Pada filtrat tambahkan *amonium tiosianat LP*: terjadi warna kemerahan.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pemijaran pada suhu 500° menggunakan 2 g zat.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 50 ml *asam klorida 3 N*. Zat yang tidak larut saring dengan penyaring yang telah ditara, cuci dengan air, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam, dinginkan dan timbang. Bobot tidak lebih dari 40 mg.

Kebasaan Digesti 1,0 g zat dengan 20 ml air di atas tangas uap selama 15 menit, saring, tambahkan 2 tetes

fenolftalein LP; untuk menghilangkan warna merah yang terbentuk, dibutuhkan tidak lebih dari 0,20 ml *asam sulfat 0,10 N*.

Kalsium Digesti 1,0 g zat dengan 25 ml *asam klorida 3 N* selama 30 menit, saring untuk membuang besi(III) oksida yang tidak larut. Pada filtrat tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga endapan yang terbentuk larut kembali, tambahkan 5 ml *amonium hidroksida 6 N*. Pada 10 ml larutan tambahkan 2 ml *amonium oksalat LP*: terbentuk sedikit kekeruhan.

Kalsium atau Magnesium Pada 10 ml larutan yang diperoleh pada uji *Kalsium* tambahkan 2 ml larutan *natrium fosfat dibasa P*: terbentuk sedikit kekeruhan.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj.

Timbal Pada 1,0 g zat tambahkan 15 ml air, aduk, tambahkan 3 ml *asam asetat glasial P*, hangatkan di atas tangas uap hingga larut, saring. Pada filtrat tambahkan 5 tetes *kalium kromat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat yang baru dipijarkan, ekstraksi dengan 50,0 ml *asam sulfat 1 N LV*, panaskan hati-hati hingga zat tidak melarut lagi. Saring, cuci residu dengan air panas sampai air cucian bereaksi netral terhadap *kertas lakmus P*. Pada kumpulan filtrat dan air cucian tambahkan 2,5 g *amonium klorida P*, dinginkan. Titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *jingga metil LP*.

*Tiap ml asam sulfat 1 N
setara dengan 40,69 mg ZnO*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALIUM IODIDA Potassium Iodide

Kalium iodida [7681-11-0]
KI

BM 166,00

Kalium Iodida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,5% Kalium Iodida, KI, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur heksahedral; transparan atau tidak berwarna atau agak buram dan putih atau serbuk granul putih; agak higroskopik. Larutan menunjukkan reaksi netral atau basa terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, terlebih dalam air mendidih; mudah larut dalam gliserin; larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan menunjukkan reaksi *Kalium* dan *Iodida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 0,1 ml *asam sulfat 0,1 N* dan 1 tetes *fenoltalein LP*: tidak terjadi warna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Iodat Tidak lebih dari 4 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 1,1 g zat dalam *air bebas amonia dan karbon dioksida P* secukupnya hingga diperoleh 10 ml, masukkan ke dalam tabung pembanding warna. Tambahkan 1 ml *kanji LP* dan 0,25 ml *asam sulfat 1,0 N*, campur. Bandingkan warna yang terjadi terhadap warna larutan pembanding volume sama yang mengandung 100 mg *kalium iodida P*, 1 ml larutan baku iodat [dibuat dengan mengencerkan 1 ml larutan *kalium iodat P* (1 dalam 2500) dengan air sampai 100 ml], 1 ml *kanji LP* dan 0,25 ml *asam sulfat 1,0 N*: warna yang terjadi tidak lebih tua dari warna larutan pembanding.

Nitrat, Nitrit dan Amonia Pada larutan 1,0 g zat dalam 5 ml air di dalam tabung reaksi 40 ml, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan lebih kurang 200 mg kawat aluminium. Sisipkan segumpal kapas murni pada bagian atas tabung reaksi dan letakkan *kertas lakmus merah P* basah pada mulut tabung reaksi. Panaskan tabung reaksi dalam tangas uap selama 15 menit: tidak terjadi warna biru pada *kertas lakmus merah P*.

Tiosulfat dan Barium Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml *air bebas amonia dan karbon dioksida P*, tambahkan 2 tetes *asam sulfat 2 N*: tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 1 menit.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj: lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 25 ml air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 10 ml air dan tambahkan 35 ml *asam klorida P*. Titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* sampai larutan warna coklat hitam berubah menjadi coklat pucat. Tambahkan 2 atau 3 tetes *amaran LP*, titrasi perlahan sampai warna merah berubah menjadi kuning.

*Tiap ml kalium iodat 0,05 M
setara dengan 16,60 mg KI*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALIUM Klorida Potassium Chloride

Kalium klorida [7447-40-7]
KCl

BM 74,55

Kalium Klorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% KCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur bentuk memanjang, prisma atau kubus, atau serbuk granul putih; tidak berbau; tidak berwarna; rasa asin; stabil di udara; larutan bereaksi netral terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Kalium* dan *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman atau kebasaan Pada larutan 5,0 g zat dalam 50 ml *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 3 tetes *fenoltalein LP*: tidak terjadi warna merah muda. Kemudian tambahkan 0,30 ml *natrium hidroksida 0,020 N*: terjadi warna merah muda.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Iodida atau Bromida

Iodida Tidak lebih dari 0,005%.

Larutan uji Larutkan 2 g zat dalam 8 ml air. Tambahkan 1 ml *kloroform P* dan *asam klorida encer P*, kemudian tambahkan 2 tetes larutan *kloramin T* (0,1 dalam 100) dan kocok perlahan. Warna ungu yang terbentuk pada lapisan kloroform tidak lebih tua dari *Larutan baku*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 41 mg *kalium iodida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 ml larutan dengan 8,0 ml air dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Tambahkan 1 ml *kloroform P*".

Bromida Tidak lebih dari 0,1%.

Larutan uji Larutkan 2 g zat dalam 8 ml air. Tambahkan 1 ml *kloroform P* dan *asam klorida encer P*, kemudian tambahkan 5 tetes larutan *kloramin T* (1 dalam 100) dan kocok perlahan. Warna coklat yang terbentuk pada lapisan kloroform tidak lebih tua dari *Larutan baku*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 32 mg *natrium bromida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 ml larutan dengan 8,0 ml air dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Tambahkan 1 ml *kloroform P*".

Aluminium <315> Tidak lebih dari 1 bpj; jika pada etiket tertera untuk digunakan dalam hemodialisis, lakukan penetapan dengan menggunakan 2,0 g kalium klorida untuk penyediaan *Larutan uji*.

Kalsium dan Magnesium Pada 20 ml larutan (1 dalam 100), tambahkan 2 ml *amonium hidroksida 6 N*, 2 ml *amonium oksalat LP* dan 2 ml *natrium fosfat dibasa LP*; tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 5 menit.

Natrium Larutan (1 dalam 20) pada pembakaran dengan kawat platina tidak menunjukkan nyala kuning jelas hingga nyala yang tidak terang.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan larutan 2,0 g zat dalam 25 ml air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 10 ml air. Tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P*, 75 ml *metanol P* dan 3 tetes *eosin Y LP*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terjadi warna merah muda.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 7,455 mg KCl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan untuk hemodialisis harus tertera pada etiket.

KALIUM PERMANGANAT Potassium Permanganate

KMnO₄ [7722-64-7] BM 158,03

Kalium Permanganat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% KMnO₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

[Perhatian Penanganan kalium permanganat harus hati-hati, dapat terjadi ledakan yang berbahaya bila terjadi kontak dengan zat organik, atau zat mudah teroksidasi baik sebagai larutan atau dalam keadaan kering.]

Pemerian Hablur; ungu tua, hampir tidak tembus oleh cahaya yang diteruskan dan berwarna biru metalik mengkilap oleh cahaya yang dipantulkan, kadang-kadang disertai warna merah tembaga tua; stabil di udara.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam air mendidih.

Identifikasi Larutan pekat berwarna merah lembayung tua dan larutan sangat encer berwarna merah muda; menunjukkan reaksi *Permanganat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam.

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam 150 ml air yang telah dihangatkan hingga suhu tangas uap, saring segera dengan krus penyaring porositas medium yang telah ditara. Cuci penyaring tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air

hangat, keringkan krus penyaring dan residu pada suhu 105° selama 3 jam; residu tidak lebih dari 4 mg.

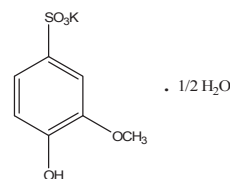
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml. Tambahkan untuk tiap mg kalium permanganat 2,13 mg *natrium oksalat P* yang ditimbang saksama dan telah dikeringkan pada suhu 110° hingga bobot tetap. Tambahkan 150 ml air dan 20 ml *asam sulfat 7 N*, panaskan hingga suhu lebih kurang 80°, titrasi kelebihan asam oksalat dengan *kalium permanganat 0,03 N LV*, hitung jumlah dalam mg kalium permanganat, KMnO₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,4718W_S - 0,9482V$$

0,4718 adalah jumlah KMnO₄ dalam mg yang setara dengan 1 mg natrium oksalat; *W_S* adalah bobot dalam mg natrium oksalat yang digunakan; 0,9482 adalah jumlah KMnO₄ dalam mg per ml *kalium permanganat 0,03 N*; *V* adalah volume *kalium permanganat 0,03 N* yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALIUM SULFOGUAIAKOLAT Potassium Guaiacolsulfonate



Kalium hidroksimetoksibenzensulfonat hemihidrat
[78247-49-1]
C₇H₇KO₅S · ½H₂O BM 251,29
C₇H₇KO₅S BM 242,29

Kalium Sulfoguaiakolat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₇H₇KO₅S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur; putih; tidak berbau; rasa pahit. Oleh pengaruh udara dan cahaya, warna perlahan-lahan menjadi merah muda; larutan dalam air memberikan reaksi netral terhadap *lakmus P*.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Kalium Sulfoguaiakolat BPFI*; lakukan *Penetapan Kadar Air <1031> Metode I* sebelum digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 18 jam dan

didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalium Sulfoguaiakolat BPFI* pada daerah spektrum antara 7 dan 13 μm .

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kalium Sulfoguaiakolat BPFI*.

C. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Kalium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Sulfat Pada 10 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 5 tetes *barium klorida LP* dan asamkan dengan *asam klorida P*: tidak terbentuk kekeruhan dalam 1 menit.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 1 ml *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Sulfoguaiakolat BPFI*, larutkan dalam campuran air dan *dapar fosfat pH 7,0* (1 dalam 10) hingga kadar lebih kurang 50 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dalam 400 ml air dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm terhadap blangko campuran air dan *dapar fosfat pH 7,0* (1 dalam 10). Hitung jumlah dalam mg kalium sulfoguaiakolat, $\text{C}_7\text{H}_7\text{KO}_5\text{S}$, dengan rumus:

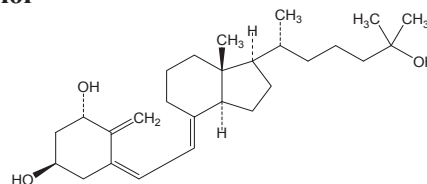
$$5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Kalium Sulfoguaiakolat BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KALSITRIOL

Calcitriol



(5Z,7E)-9,10-Sekokholesta-5,7,10(19)-trien-1 α ,3 β ,25-triol [32222-06-3]

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$

Monohidrat

BM 416,64

BM 434,65

Kalsitriol berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air. Bentuk anhidrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$, dihitung terhadap zat bebas pelarut. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Catatan Perlakukan dengan hati-hati untuk menghindari terhirup partikel kalsitriol dan terpapar ke kulit.]

Pemerian Hablur; putih atau hampir putih; peka terhadap udara, panas dan cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam eter dan minyak lemak; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Kalsitriol BPFI*, simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalsitriol BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,5% dan 5,5%; untuk bentuk monohidrat.

Kemurnian kromatografi [Catatan Lakukan penetapan secepat mungkin untuk menghindari larutan terpapar cahaya dan udara.]

Dapar tris, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 μl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak kalsitriol. Lakukan identifikasi terhadap cemaran seperti tertera pada *Tabel* dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons masing-masing puncak selain puncak utama kalsitriol dan pre-kalsitriol dan r_s adalah jumlah semua respons puncak. Tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Abaikan puncak yang kurang dari 0,1%.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Triazolin hasil samping pre-kalsitriol	0,43	0,1
Trans-kalsitriol ¹	0,96	0,25
1 β -Kalsitriol ²	1,15	0,1
Metilen kalsitriol ³	1,5	0,25
Cemaran lain yang tak teridentifikasi	-	0,1
Jumlah semua cemaran	-	1,0

¹) (5Z,7E)-9,10-sekokohelesta-5,7,10(19)-trien-1 α ,3 β ,25-triol

²) (5Z,7E)-9,10-sekokohelesta-5,7,10(19)-trien-1 β ,3 β ,25-triol

³) (5Z,7E)-1 α ,3 β -dihidroksi-17-((R)-7-hidroksi-7-metiloktan-2-il)-9,10-sekoandrosta-5,7,10(19)-trien

Penetapan kadar [Catatan Lakukan penetapan secepat mungkin untuk menghindari larutan terpapar cahaya dan udara.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar tris Timbang 1 g tris (hidroksimetil) aminometana, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan larutkan dalam 900 ml air, atur pH hingga 7,0-7,5 dengan penambahan asam fosfat P. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-Dapar tris (55:45), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Kalsitriol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam asetonitril P (tanpa pemanasan) menggunakan sejumlah volume hingga 55% dari volume akhir. Encerkan dengan Dapar tris hingga kadar kalsitriol 100 μ g per ml. [Catatan Biarkan larutan mencapai suhu ruang sebelum diencerkan dengan Dapar tris sampai volume akhir.]

Larutan kesesuaian sistem Panaskan 2 ml Larutan baku pada 80° selama 30 menit.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam asetonitril P (tanpa pemanasan) menggunakan sejumlah volume hingga 55% dari volume akhir. Encerkan dengan Dapar tris hingga kadar kalsitriol 100 μ g per ml. [Catatan Biarkan larutan mencapai suhu ruang sebelum diencerkan dengan Dapar tris sampai volume akhir.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan

suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif pre-kalsitriol dan kalsitriol berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak pre-kalsitriol dan kalsitriol tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kalsitriol dan pre-kalsitriol. Hitung persentase kalsitriol, $C_{27}H_{44}O_3$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar Kalsitriol BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar kalsitriol dalam μ g per ml Larutan uji; r_u dan r_s berturut-turut adalah jumlah respons puncak kalsitriol dan pre-kalsitriol dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan seperti petunjuk pada etiket.

Penandaan Mencantumkan monohidrat untuk bentuk monohidrat.

KALSIUM FOSFAT DIBASA ANHIDRAT

Kalsium Hidrogen Fosfat Anhidrat

Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate

Kalsium fosfat (1:1) [7757-93-9]

Asam fosfat, garam kalsium (1:1)

CaHPO₄

BM 136,06

Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 103,0% kalsium fosfat dibasa anhidrat (CaHPO₄).

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau dan tidak berasa. Stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; tidak larut dalam alkohol; larut dalam asam klorida 3 N dan asam nitrat 2 N.

Baku pembanding Natrium Fluorida BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 10 ml asam klorida 2 N dengan penghangatan, tambahkan 2,5 ml amonia LP tetes demi tetes dengan pengocokan, kemudian

tambahkan 5 ml *amonium oksalat LP*: terbentuk endapan putih.

B. Larutan amonium molibdat Larutkan 21,2 g *amonium molibdat P* dalam air untuk membuat 200 ml larutan 10%. Larutan dibuat segar. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 5 ml *asam nitrat encer P*. Hangatkan larutan pada suhu 70° dan tambahkan 2 ml *Larutan amonium molibdat*: terbentuk endapan kuning amonium fosfomolibdat.

Sisa pemijaran <301> Antara 6,6% dan 8,5%; lakukan pemijaran pada lebih kurang 1 g zat pada suhu 800° - 825° hingga bobot tetap.

Karbonat Campurkan 1,0 g zat dengan 5 ml *air bebas karbon dioksida P*, segera tambahkan 2 ml *asam klorida P*: tidak terjadi gelembung gas.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,25%; pada 200 mg zat tambahkan 20 ml air dan 13 ml *asam nitrat encer LP* dan hangatkan perlahan jika perlu, sampai tidak lagi melarut. Encerkan hingga 100 ml, saring jika perlu. Pada 50 ml larutan ini, tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*: larutan tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh 0,70 ml *asam klorida 0,01 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,5%; larutkan 500 mg zat dalam 5 ml air dan 5 ml *asam klorida encer P*, encerkan dengan air hingga 100 ml, saring jika perlu. Pada 20 ml filtrat, tambahkan 1 ml *asam klorida encer P*, encerkan dengan air hingga 50 ml. Tambahkan 1 ml *barium klorida LP*: larutan tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh 1,0 ml *asam sulfat 0,01 N*.

Arsen <211> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; larutkan 1,0 g zat dalam 25 ml *asam klorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 55 ml: Larutan memenuhi uji *Batas Arsen* tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N*, seperti tertera pada *Prosedur*.

Barium Didihkan 500 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 ml *asam klorida P* tetes demi tetes, aduk pada setiap penambahan. Biarkan dingin dan saring jika perlu, tambahkan pada filtrat 2 ml *kaliun sulfat LP*: tidak terbentuk kekeruhan selama 10 menit.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 30 bpj; buat larutan uji sebagai berikut: hangatkan 1,3 g zat dengan 3 ml *asam klorida 3 N* sampai tidak lagi melarut, encerkan dengan air hingga volume 50 ml dan saring.

Zat tak larut dalam asam Tidak lebih dari 0,2%; larutkan 5,0 g zat dalam campuran 40 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, didihkan hati-hati selama 5 menit, dinginkan, kumpulkan zat yang tidak larut dalam kertas saring bebas abu, cuci dengan air sampai air cucian terakhir tidak memberikan reaksi *Klorida* (tidak terbentuk kekeruhan dengan penambahan *perak nitrat LP*). Pijarkan residu dan kertas saring bebas abu pada suhu 600±50°. Bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Fluorida Tidak lebih dari 50 bpj [*Catatan Siapkan dan simpan semua larutan dalam wadah plastik.*]

Dapar Larutkan 73,5 g *natrium sitrat dihidrat P* dalam air hingga volume 250 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Fluorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,1052 mg per ml. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 50 ml *Dapar*, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 100 µg ion fluorida.

Sistem elektroda Lakukan seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071>. Gunakan elektroda penunjuk ion fluorida khusus dan elektroda pembanding perak-perak fluorida yang dihubungkan pada pH meter yang mampu mengukur potensial dengan reproduibilitas minimum ±0,02 mV.

Garis respons baku Masukkan 50,0 ml *Dapar* dan 2,0 ml *asam klorida P* ke dalam gelas piala dan tambahkan air hingga 100 ml. Masukkan pengaduk magnetik berlapis plastik, celupkan elektroda ke dalam larutan, aduk selama 15 menit dan baca potensial dalam mV. Lanjutkan pengadukan dan pada setiap interval 5 menit tambah 100, 100, 300 dan 500 µl *Larutan baku*, baca potensial 5 menit setelah tiap penambahan, buat gambar kurva logaritma kumulatif kadar ion fluorida (0,1; 0,2; 0,5 dan 1,0 µg per ml) terhadap potensial dalam mV.

Larutan uji Timbang 2,0 g zat, masukkan ke dalam gelas piala berisi pengaduk magnetik berlapis plastik, tambahkan 20 ml air dan 2 ml *asam klorida P* dan aduk sampai larut. Tambahkan 50,0 ml *Dapar* dan air secukupnya hingga volume 100 ml.

Prosedur Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam *Larutan uji*, aduk selama 5 menit dan baca potensial dalam mV. Ukur potensial dan garis baku respons, tetapkan kadar C dalam µg per ml, dari ion fluorida dalam *Larutan uji*. Hitung persen fluorida dalam zat dengan mengalikan C dengan 0,005.

Penetapan kadar

Dapar amonia-amonium klorida pH 10,7 Larutkan 53,5 g *amonium klorida P* dalam air. Tambahkan 570 ml *amonium hidroksida P*. Encerkan dengan air hingga volume larutan 1000 ml.

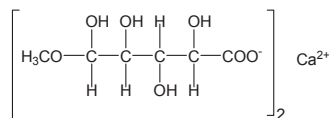
Prosedur Timbang lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dalam 12 ml *asam klorida encer P*, jika perlu dengan bantuan pemanasan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam larutan yang berisi 25 ml *dinatrium edetat 0,02 M LV*, 50 ml air dan 5 ml *Dapar amonia-amonium klorida pH 10,7*. Tambahkan 25 mg *hitam eriokrom T P-natrium klorida P* dan titrasi kelebihan dinatrium edetat dengan *zink sulfat 0,02 M LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,02 M setara dengan 2,721 mg CaHPO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALSIUM GLUKONAT

Calcium Gluconate



Kalsium D-glukonat (1:2) [299-28-5]

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$ (anhidrat)

BM 430,37

Monohidrat [18016-24-5]

BM 448,39

Kalsium Glukonat adalah senyawa anhidrat atau mengandung 1 molekul air hidrat. Bentuk anhidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$ jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi; tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$ jika etiket menunjukkan tidak untuk penggunaan pembuatan injeksi.

Pemerian Hablur, granul atau serbuk; putih; tidak berbau; tidak berasa. Stabil di udara.

Kelaratuan Agak sukar (dan lambat) larut dalam air; mudah larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol. Larutan bersifat netral terhadap lakmus.

Baku pembeding *Kalium Glukonat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran etanol P-air-amonium hidroksida P-etil asetat P (50:30:10:10).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25mm.

Larutan baku Larutan *Kalium Glukonat BPFI* 10 mg per ml.

Larutan uji Larutan zat 10 mg per ml (jika perlu panaskan dalam tangas air pada suhu 60°).

Penampak bercak Larutkan 2,5 g amonium molibdat P dalam lebih kurang 50 ml asam sulfat 2 N dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 1,0 g serum(IV) sulfat P, goyang sampai larut, encerkan dengan asam sulfat 2 N sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat sampai tiga per empat tinggi

lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 110° selama 20 menit, biarkan dingin, semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada 110° selama 10 menit. Warna, ukuran dan harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0% untuk bentuk anhidrat; Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk monohidrat jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi; Tidak lebih dari 2,0% untuk bentuk monohidrat jika etiket menunjukkan tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Klorida <361> Lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat: mengandung klorida tidak lebih dari yang terdapat dalam 0,07 ml asam klorida 0,020 N (setara dengan tidak lebih dari 0,005%). Jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, larutan 1,0 g zat mengandung klorida tidak lebih dari yang terdapat dalam 1 ml asam klorida 0,020 N (setara dengan tidak lebih dari 0,07%).

Oksalat Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan air deionisasi.]

Fase gerak Buat larutan natrium bikarbonat 0,0017 M dan natrium karbonat 0,0018 M dalam air. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan supresor regenerasi Buat larutan asam sulfat 0,0125 M.

Asam klorida encer Encerkan 1 ml asam klorida P dengan air hingga volume 1200 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah natrium oksalat P, larutkan dalam Asam klorida encer hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam Asam klorida encer, jika perlu sonikasi, encerkan dengan Asam klorida encer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf ion dilengkapi dengan detektor konduktansi dan kolom pelindung 5 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L12 dengan ukuran partikel 15 µm, kolom analisis 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L12 dengan ukuran partikel 15 µm dan kolom supresor anion mikromembran yang terhubung dengan seri kolom pelindung dan analisis. Kolom supresor anion dilengkapi dengan mikro membran yang memisahkan *Fase gerak* dengan *Larutan supresor regenerasi* mengalir berlawanan arah dengan *Fase gerak* dengan laju alir lebih kurang 7 ml per menit. Kondisikan sistem dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 15 menit, dengan laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase oksalat dalam zat dengan rumus:

$$0,005C \left(\frac{88,03}{134,00} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar natrium oksalat dalam µg per ml *Larutan baku*; 88,03 dan 134,00 berturut-turut adalah bobot molekul oksalat dan natrium oksalat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak oksalat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. [Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]

Fosfat Tidak lebih dari 0,01%. Timbang 10,0 g zat, larutkan dalam 90 ml air panas (70° sampai 80°) dan panaskan sampai mendidih, goyang selama 10 detik sampai larutan jernih. Encerkan 1 ml larutan panas dengan air hingga 100 ml (*Larutan uji*). Encerkan 1,0 ml larutan dengan kadar kalium fosfat monobasa 0,716 mg per ml dengan air hingga volume larutan 100 ml. Pipet 2 ml larutan, tambahkan 98 ml air (*Larutan baku*). Ke dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku* tambahkan 4 ml asam sulfomolibdat LP dan 0,1 ml campuran asam klorida 3 N-timah(II) klorida asam pekat LP (10:1) yang dibuat segar. Setelah 10 menit warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku* [Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam air mendidih: tidak lebih dari yang terdapat dalam 0,1 ml asam sulfat 0,020 N (setara dengan 0,005%). Jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, larutan 2,0 g zat dalam air mendidih menunjukkan tidak lebih dari yang terdapat dalam 1 ml asam sulfat 0,020 N (setara dengan 0,05%).

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 1,0 g zat dalam campuran 10 ml asam klorida P dan 20 ml air dan encerkan dengan air hingga 55 ml: larutan memenuhi Uji Batas Arsen, tanpa penambahan 20 ml asam sulfat 7 N, seperti tertera pada *Prosedur*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; [Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak lebih dari 20 bpj.]

Magnesium dan Logam alkali Tidak lebih dari 0,4%. Timbang 1,0 g zat, larutkan dalam 100 ml air mendidih, tambahkan 10 ml amonium klorida LP, 1 ml amonium hidroksida P dan 50 ml amonium oksalat LP panas yang dipertahankan pada suhu 70° - 80°. Diamkan selama 4 jam, encerkan dengan air hingga 200 ml, saring. Uapkan 100 ml filtrat sampai kering dan pijarkan sampai bobot tetap. Bobot residu tidak lebih dari 2 mg. [Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]

Senyawa mereduksi Tidak lebih dari 1,0%; masukkan 1,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, larutkan dalam 20 ml air panas, dinginkan dan tambahkan 25 ml tembaga(II) sitrat basa LP. Tutup, dididihkan hati-hati selama tepat 5 menit dan segera dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 25 ml asam asetat 0,6 N; 10,0 ml larutan iodium 0,1 N dan 10 ml asam klorida 3 N, titrasi dengan natrium tiosulfat 0,1 N LV, tambahkan 3 ml larutan kanji LP mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 2,7 mg senyawa mereduksi
(sebagai dekstrosa)*

Besi Tidak lebih dari 5 bpj.

Larutan baku Pipet terpisah 2, 4 dan 10 ml *Larutan baku besi*, seperti tertera pada Uji batas besi <331> ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 1,37 g kalsium klorida P, yang sebelumnya telah diuji dan menunjukkan kadar besi kurang dari 5 bpj. Encerkan dengan asam klorida 2 N sampai tanda. Kadar besi larutan ini berturut-turut 0,2; 0,4 dan 1,0 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu kuarsa 100-ml, tambahkan 20 ml asam nitrat 12 N dan panaskan sampai mendidih hingga terbentuk asap. Tambahkan 0,5 ml hidrogen peroksida P 30% dan panaskan kembali hingga terbentuk asap. Ulangi proses ini sampai volume lebih kurang 5 ml. Dinginkan, tambahkan 0,1 ml asam perklorat P dan panaskan sampai mendidih. [Perhatian Tidak boleh dipanaskan di atas 190° atau diuapkan hingga kering karena bahaya ledakan.] Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan asam klorida 2 N sampai tanda.

Larutan blangko Gunakan 0,34 g kalsium klorida P yang sebelumnya telah diuji dan menunjukkan kadar besi kurang dari 5 bpj. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara bersamaan pada garis emisi besi 248,3 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191> dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" besi dan nyala asetilen udara. Ukur serapan *Larutan blangko* dan lakukan koreksi. Buat kurva yang menggambarkan hubungan antara serapan *Larutan baku* terhadap kadar besi dalam µg per ml dan tarik garis lurus yang sesuai dengan 3 titik yang

mendekati garis lurus. Dari kurva yang diperoleh, tentukan kadar besi (C) dalam μg per ml *Larutan uji*. Hitung kadar besi dalam bpj dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25C$$

[Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 150 ml air yang mengandung 2 ml *asam klorida 3 N*. Sambil diaduk, sebaiknya menggunakan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 ml, kemudian tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksi naftol LP*, lanjutkan titrasi sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 21,52 mg $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Etiket menunjukkan anhidrat atau monohidrat. Jika jumlah kalsium glukonat dinyatakan pada etiket dari sediaan yang mengandung kalsium glukonat, ini merupakan kalsium glukonat anhidrat ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$). Kalsium glukonat yang ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi harus dicantumkan dalam etiket. Kalsium glukonat yang tidak ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi harus dicantumkan dalam etiket dan dapat pula ditambahkan untuk pembuatan sediaan oral.

INJEKSI KALSIMUM GLUKONAT

Calcium Gluconate Injection

Injeksi Kalsium Glukonat adalah larutan steril Kalsium Glukonat dalam air untuk injeksi. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah kalsium yang tertera pada etiket. Kalsium tersebut berupa kalsium glukonat, kecuali sejumlah kecil dapat digantikan dengan kalsium yang sama berupa kalsium sakarat, atau garam kalsium yang sesuai, untuk tujuan stabilisasi. Dapat mengandung penambahan natrium hidroksida untuk pengaturan pH.

Baku pembanding *Kalsium Glukonat BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume larutan injeksi dengan air hingga kadar kalsium glukonat (1 dalam 100). Larutan menunjukkan reaksi uji B seperti tertera pada *Identifikasi dalam Kalsium Glukonat*.

B. Enceran larutan injeksi dengan air (1 dalam 5) menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,17 unit Endotoksin FI per mg kalsium glukonat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,2.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 500 mg kalsium glukonat, tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 150 ml. Sambil diaduk, dengan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 20 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 ml. Tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *hidroksi naftol biru P*, titrasi hingga titik akhir berwarna biru.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 2,004 mg kalsium (Ca)

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket dicantumkan isi, jika ada penambahan garam kalsium lain, dihitung sebagai persentase kalsium di dalam injeksi. Etiket menyatakan kadar osmolar total dalam milli Osmol per liter. Jika isi kurang dari 100 ml, atau jika etiket menyatakan bahwa sediaan bukan untuk injeksi langsung tapi harus diencerkan sebelum digunakan, etiket menyatakan kadar osmolar total dalam milli Osmol per ml. Etiket menyatakan bahwa injeksi harus jernih pada saat akan digunakan dan bila terjadi penghabluran, dapat dihangatkan untuk melarutkan endapan.

KALSIMUM HIDROKSIDA

Calcium Hydroxide

Kalsium hidroksida [1305-62-0]
 $\text{Ca}(\text{OH})_2$

BM 74,09

Kalsium Hidroksida mengandung tidak kurang dari 95,0 % dan tidak lebih dari 100,5 % $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

Pemerian Serbuk putih; bersifat basa; rasa agak pahit.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam gliserin dan sirop; sangat sukar larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Campur sejumlah zat dengan air 3 - 4 kali bobot: akan menjadi bubur halus. Beningan yang jernih bereaksi basa terhadap *kertas lakmus P*.

B. Campur 1 g zat dengan 20 ml air, tambahkan *asam asetat 6 N* secukupnya hingga larut, menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 30 ml *asam klorida 4 N*, panaskan sampai mendidih, saring. Cuci residu dengan air panas dan pijarkan: bobot tidak lebih dari 10 mg.

Karbonat Campur 2 g zat dengan 50 ml air, tambahkan *asam klorida 3 N* berlebih: hanya boleh terbentuk sedikit gelembung udara.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 20 ml *asam klorida 3 N*, uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, saring. Encerkan filtrat dengan air hingga 40 ml. Pada 20 ml larutan tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 4,8%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam campuran 30 ml air dan 10 ml *asam klorida 3 N*, lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Magnesium* dan *garam alkali* dalam *Kalsium Karbonat* mulai dari “panaskan larutan dan dididihkan selama 1 menit”: bobot residu tidak lebih dari 12 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 30 ml *asam klorida 3 N* sedikit demi sedikit hingga larut sempurna. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 500-ml, cuci gelas piala, tambahkan cairan cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 ml larutan, ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 100 ml air, 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksinaftol P*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,705 Ca (OH)₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN TOPIKAL KALSIMUM HIDROKSIDA Calcium Hydroxide Topical Solution

Larutan Topikal Kalsium Hidroksida adalah larutan yang mengandung tidak kurang dari 140 mg Ca(OH)₂ per 100 ml. Larutan topikal kalsium hidroksida dibuat dengan cara menambahkan 3 g *kalsium hidroksida P* pada 1000 ml air dingin, kocok kuat dan berulang kali selama 1 jam. Biarkan kelebihan kalsium hidroksida mengendap. Gunakan beningan.

[Catatan Kelarutan kalsium hidroksida bervariasi tergantung suhu larutan disimpan, lebih kurang 170 mg per 100 ml pada suhu 15° dan berkurang pada suhu yang lebih tinggi. Kadar ditetapkan pada suhu 25°.]

Bagian yang tidak larut tidak dapat digunakan lagi untuk membuat larutan topikal kalsium hidroksida.

Identifikasi

A. Menyerap karbon dioksida dari udara: terbentuk lapisan kalsium karbonat pada permukaan cairan.

B. Jika dipanaskan menjadi keruh, karena terjadi pemisahan kalsium hidroksida.

C. Menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Alkali dan garam karbonat Jenuhkan sejumlah larutan dengan karbon dioksida dan dididihkan: larutan bereaksi netral.

Penetapan kadar Pipet 100 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan 50 ml air, 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksi naftol P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga titik akhir berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,705 Ca(OH)₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terisi penuh pada suhu tidak lebih dari 25°.

KALSIMUM KARBONAT Calcium Carbonate

Kalsium karbonat (1:1) [471-34-1]
CaCO₃

BM 100,09

Kalsium Karbonat yang telah dikeringkan pada suhu 200° selama 4 jam mengandung kalsium setara tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% CaCO₃.

Pemerian Serbuk halus mikro hablur, putih; tidak berbau; tidak berasa; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; kelarutan dalam air meningkat dengan adanya sedikit garam amonium atau karbon dioksida; adanya alkali hidroksida menurunkan kelarutan; tidak larut dalam etanol; larut

dalam *asam asetat 1 N*, *asam klorida 3 N* dan *asam nitrat 2 N* dengan membentuk gelembung gas.

Identifikasi Pada sejumlah zat tambahkan *asam asetat P* terbentuk gelembung gas, setelah dididihkan larutan menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A*, *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 200° selama 4 jam.

Senyawa tidak larut asam Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan sebagai berikut: Campur 5,0 g zat dengan 10 ml air, tambahkan *asam klorida P* tetes demi tetes sambil dikocok, sampai tidak terbentuk gelembung gas, kemudian tambahkan air sampai 200 ml dan saring. Cuci residu dengan air hingga air cucian terakhir tidak mengandung klorida dan pijarkan. Bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Fluorida Tidak lebih dari 0,005% [*Catatan Siapkan dan simpan semua larutan dalam wadah plastik.*]

Larutan dapar, *Larutan baku* dan *Sistem elektroda* Lakukan seperti tertera pada uji *Fluorida* dalam *Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat*.

Garis respons baku Lakukan seperti tertera pada uji *Fluorida* dalam *Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat*, gunakan 4,0 ml *asam klorida P* sebagai pengganti 2,0 ml *asam klorida P*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji *Fluorida* dalam *Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat*, gunakan 4,0 ml *asam klorida P*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Larutkan sedikit demi sedikit 1,0 g zat dalam 15 ml *asam klorida P* dan encerkan dengan air hingga 55 ml. Larutan memenuhi *Uji Batas Arsen*, tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N*, seperti tertera pada *Prosedur*.

Barium Celupkan kawat platina ke dalam filtrat yang diperoleh dari uji *Senyawa tidak larut asam*, bakar: nyala tidak berwarna hijau.

Timbal <401> Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dengan 5 ml air, tambahkan sedikit demi sedikit 8 ml *asam klorida 3 N*, uapkan di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 5 ml air.

Besi Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Buat *Larutan uji* dengan melarutkan 40 mg zat dalam 5 ml *asam klorida 2 N*, masukkan ke dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 10 ml. Buat *Larutan baku* menggunakan 4,0 ml *Larutan baku besi* seperti tertera pada *Uji batas besi* <331> dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 10 ml. Pada masing-masing gelas piala tambahkan 2 ml larutan *asam*

sitrat P (1 dalam 5) dan 2 tetes *asam tioglikolat P*, atur pH hingga 9,5±0,1 dengan penambahan *amoniasium LP*, encerkan dengan air hingga 20 ml, campur, diamkan selama 5 menit. Encerkan dengan air hingga 50 ml. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 530 nm menggunakan air sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Raksa <381> *Metode IIa* Tidak lebih dari 0,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pindahkan 4,0 g zat ke dalam gelas piala 100 ml, larutkan hati-hati dalam 14 ml *asam klorida 6 N*. Gunakan 3 ml *asam klorida 6 N* sebagai pengganti 3 ml *asam sulfat P* pada pembuatan *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dalam 5 ml air, tambahkan sedikit demi sedikit 8 ml *asam klorida 3 N* dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, saring dan tambahkan air pada filtrat hingga 25 ml.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dengan 35 ml air, tambahkan hati-hati 3 ml *asam klorida P*, panaskan larutan dan dididihkan selama 1 menit. Segera tambahkan 40 ml *asam oksalat LP* dan aduk kuat sampai terbentuk endapan. Segera tambahkan pada campuran hangat 2 tetes larutan *merah metil LP* dan tetes demi tetes *amoniasium hidroksida 6 N* sampai campuran tepat basa, dinginkan hingga suhu ruang. Masukkan ke dalam gelas ukur, encerkan dengan air hingga 100 ml dan diamkan selama 4 jam atau semalam. Saring, masukkan 50 ml filtrat ke dalam cawan platina, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P*, uapkan di atas tangas uap sampai hampir kering. Panaskan perlahan-lahan di atas api bebas sampai kering, lanjutkan pemanasan sampai garam-garam amonium terurai dan menguap. Pijarkan residu sampai bobot tetap. Bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat yang telah dikeringkan pada suhu 200° selama 4 jam. Masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, basahkan dengan beberapa ml air, tambahkan tetes demi tetes *asam klorida 3 N* secukupnya hingga larut sempurna. Tambahkan 100 ml air, 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksinaftol P*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 5,004 mg CaCO₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALSIUM KLORIDA

Calcium Chloride

Kalsium Klorida dihidrat [10035-04-8]

$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ BM 147,01

Anhidrat [10043-52-4] BM 110,98

Kalsium Klorida mengandung sejumlah CaCl_2 setara tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 107,0% $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Pemerian Granul atau serpihan putih; keras; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut dalam air, etanol, dan etanol mendidih.

Identifikasi Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara A, B dan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 9,2; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20).

Aluminium <291> [Catatan Jika pada etiket tertera untuk pemakaian hemodialisis.] Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 25 ml air.

Besi, aluminium dan fosfat Pada larutan zat (1 dalam 20) tambahkan 2 tetes *asam klorida 3 N* dan 1 tetes *fenolftalein LP*. Tambahkan tetes demi tetes *amonium klorida-amonium hidroksida LP* sampai larutan berwarna merah muda pucat, tambahkan 2 tetes berlebih dan panaskan sampai mendidih: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 1,0%; Larutkan 1 g zat dalam 50 ml air, tambahkan 500 mg *amonium klorida P*, lanjutkan penetapan menurut uji *Magnesium dan garam alkali* seperti tertera pada *Kalsium Karbonat* mulai dari "panaskan larutan dan dididihkan selama 1 menit": bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, larutkan dalam campuran air-*asam klorida 3 N* (100:5). Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 100 ml air, 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 7,351 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk hemodialisis, harus dinyatakan pada etiket.

INJEKSI KALSIUM KLORIDA

Calcium Chloride Injection

Injeksi Kalsium Klorida adalah larutan steril kalsium klorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Kalsium Klorida, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Kalsium* cara A, B dan *Klorida* cara A, B, C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit Endotoksin FI per mg kalsium klorida.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan injeksi yang tidak diencerkan, kecuali jika kadar lebih besar dari 1 dalam 20, gunakan larutan injeksi yang diencerkan dengan air hingga kadar 1 dalam 20.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g kalsium klorida, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 5 ml *asam klorida 3 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 100 ml air, 15,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol LP* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua.

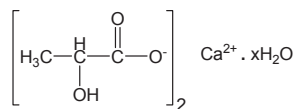
Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 7,351 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per liter. Jika volume kurang dari 100 ml, atau tertera tidak untuk injeksi langsung tetapi harus diencerkan terlebih dahulu, pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per ml.

KALSIUM LAKTAT

Calcium Lactate



Kalsium laktat (1:2) hidrat

Pentahidrat [63690-56-2]

BM 308,30

Anhidrat [814-80-2]

BM 218,22

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

Kalsium Laktat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau granul, putih; praktis tidak berbau; bentuk pentahidrat sedikit mekar pada suhu 120° menjadi bentuk anhidrat.

Kelarutan Kalsium laktat pentahidrat larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kalsium Laktat BPFI*.

Identifikasi

A. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalsium Laktat BPFI*.

Keasaman Tidak lebih dari 0,45 % (sebagai asam laktat). Titrasi 20 ml larutan (1 dalam 20) dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan indikator *fenolftalein LP*: untuk menetralkan diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml *natrium hidroksida 0,1 N*.

Susut pengeringan <1121> Pentahidrat antara 22,0% dan 27,0%; trihidrat antara 15,0% dan 20,0%; monohidrat antara 5,0% dan 8,0% dan bentuk anhidrat tidak lebih dari 3,0%. Lakukan pengeringan menggunakan 1 - 2 g zat dengan ketebalan tidak lebih dari 3 mm, panaskan pada suhu 120° selama 4 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat yang dilarutkan dalam 2,5 ml *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 1,0%. Campur 1,0 g zat dalam 40 ml air, tambahkan 1 ml *asam klorida P* sedikit demi sedikit dan dididihkan. Lakukan seperti tertera pada *uji Magnesium dan garam alkali* dalam *Kalsium Karbonat*, mulai dari "Segera tambahkan 40 ml *asam oksalat LP*": bobot residu tidak lebih dari 5,0 mg.

Asam lemak mudah menguap Aduk lebih kurang 500 mg zat dengan 1 ml *asam sulfat P*, hangatkan: campuran tidak mengeluarkan bau uap asam lemak.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 350 mg $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6$, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer dan larutkan dalam campuran air-*asam klorida 3 N* (150:2). Sambil diaduk, sebaiknya menggunakan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30,0 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 ml, tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P* dan lanjutkan titrasi sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 10,91 mg $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk kering atau hidrat; jika bentuk hidrat, harus dicantumkan derajat hidrasinya. Jika pada etiket sediaan tertera mengandung kalsium laktat, diartikan sebagai kalsium laktat pentahidrat $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

TABLET KALSIUM LAKTAT

Calcium Lactate Tablet

Tablet Kalsium Laktat mengandung Kalsium Laktat, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Kalsium laktat dengan air hidrat yang lebih kecil dapat digunakan untuk menggantikan $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ dalam pembuatan tablet dengan jumlah kalsium laktat yang setara.]

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah serbuk tablet dalam air (1 dalam 20), saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Larutkan sejumlah serbuk tablet dalam air (1 dalam 20), saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Laktat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231> *Prosedur gabungan sampel*

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet

setara dengan lebih kurang 350 mg $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 150 ml air dan 2 ml *asam klorida 3 N*, aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 3 sampai 5 menit. Sambil diaduk, tambahkan lebih kurang 20,0 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 ml, tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P* dan lanjutkan titrasi sampai titik akhir berwarna biru.

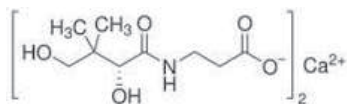
Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 15,42 mg $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jumlah kalsium laktat yang dicantumkan dalam etiket adalah kalsium laktat pentahidrat.

KALSIUM PANTOTENAT

Calcium Panthotenate



Kalsium D-pantotenat(1:2) [137-08-6]

$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$

BM 476,53

Kalsium Pantotenat adalah garam kalsium isomer asam pantotenat yang memutar bidang polarisasi ke kanan. Kalsium pantotenat mengandung tidak kurang dari 5,7% dan tidak lebih dari 6,0% nitrogen (N) dan mengandung tidak kurang dari 8,2% dan tidak lebih dari 8,6% kalsium (Ca), keduanya dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih; agak higroskopis; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam gliserin; praktis tidak larut dalam etanol, kloroform dan eter.

Baku pembanding *Kalsium Pantotenat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beta Alanin BPFI* (asam 3-amino propionat).

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalsium Pantotenat BPFI*.

B. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 15 ml *air bebas karbondioksida P* dalam labu kecil. Segera setelah

melarut sempurna, tambahkan 1,0 ml *asam klorida 0,10 N* dan 0,05 ml *fenolftalein LP*, campur: tidak terjadi warna merah muda dalam waktu 5 detik.

Rotasi jenis <1081> Antara +25,0° dan +27,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0 %; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat dalam 25 ml air.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan uji Gunakan pelarut air.

Larutan baku Gunakan pelarut air. Gunakan *Beta Alanin BPFI* sebagai pengganti baku *Kalsium Pantotenat BPFI*.

Fase gerak Buat campuran *etanol P*-air (65:35).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 4.

Kandungan nitrogen <581> *Metode I* Gunakan zat yang ditimbang saksama lebih kurang 500 mg.

Kadar kalsium Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 150 ml air yang mengandung 2 ml *asam klorida 3 N*. Tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 2,004 mg Ca

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KALSIUM SULFAT

Calcium Sulfate

Kalsium Sulfat (1:1) [7778-18-9]

$CaSO_4$

BM 136,14

Dihidrat [10101-41-4]

BM 172,17

Kalsium Sulfat berbentuk anhidrat atau mengandung 2 molekul air hidrasi. Mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 101,0 % $CaSO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk halus; putih sampai putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam *asam klorida 3 N*.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 200 mg zat dengan penghangatan dalam campuran 4 ml *asam klorida 3 N* dan 16 ml air. Larutan ini menunjukkan reaksi *Kalsium*

cara *A*, *B* dan *Sulfat* cara *A*, *B*, *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Bentuk anhidrat: tidak lebih dari 1,5 % dan bentuk dihidrat: antara 19,0 % dan 23,0 %; lakukan pengeringan pada suhu tidak lebih rendah dari 250° hingga bobot tetap.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,01 %; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat dalam 8 ml *asam klorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 47 ml.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: campur 2,0 g zat dengan 20 ml air, tambahkan 25 ml *asam klorida 3 N* dan dididihkan sampai larut. Dinginkan dan tambahkan *amonium hidroksida P* sampai pH 7. Saring, uapkan sampai volume lebih kurang 25 ml dan saring kembali jika perlu, hingga diperoleh larutan jernih.

Penetapan kadar Timbang saksama, lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 100 ml air dan 4 ml *asam klorida 3 N*. Jika perlu dididihkan untuk melarutkan dan dinginkan sebelum titrasi. Sambil diaduk, sebaiknya dengan pengaduk magnetik, tambahkan secara berurutan: 0,5 ml *trietanolamin P*, 300 mg biru *hidroksinaftol P* dan dari buret 50 ml lebih kurang 30 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV*. Tambahkan larutan *natrium hidroksida P* (45 dalam 100) sampai warna merah berubah menjadi biru jelas, kemudian lanjutkan penambahan tetes demi tetes sampai warna berubah menjadi ungu, kemudian tambahkan 0,5 ml lagi sampai pH larutan antara 12,3 dan 12,5. Lanjutkan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru terang yang mantap selama tidak kurang dari 60 detik.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 6,807 mg CaSO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAMFER Camphor



2-Bornanon [76-22-2]
C₁₀H₁₆O

BM 152,24

Kamfer adalah suatu keton yang diperoleh dari *Cinnamomum Camphora* (Linne) Nees et Ebermaier (Fam *Lauraceae*) (kamfer alam) atau dibuat secara sintetik (kamfer sintetik).

Pemerian Hablur, granul atau masa hablur; putih, atau tidak berwarna; jernih; bau khas tajam; rasa pedas dan aromatik; menguap perlahan-lahan pada suhu ruang; Bobot jenis lebih kurang 0,99.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter; mudah larut dalam karbon disulfida, heksan, minyak lemak dan minyak menguap.

Jarak lebur <1021> Antara 174° dan 179°.

Rotasi jenis <1081> Antara +41° dan +43° untuk kamfer alam; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g dalam 10 ml *etanol P*. Kamfer sintetik adalah bentuk rasemik, tidak optik aktif.

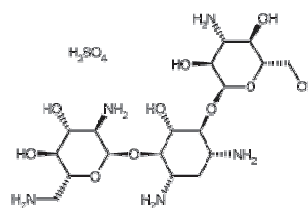
Air Larutan dalam *n-heksan P* (1 dalam 10) harus jernih.

Sisa senyawa tidak mudah menguap Tidak lebih dari 0,05 %; panaskan 2,0 g zat dalam cawan yang telah ditara di atas tangap uap hingga tersublimasi sempurna. Keringkan residu pada suhu 120° selama 3 jam, dinginkan dan timbang: bobot tidak lebih dari 1,0 mg.

Halogen Tidak lebih dari 0,035%; campur 100 mg zat yang telah dihaluskan dengan 200 mg *natrium peroksida P* dalam tabung reaksi kaca keras bersih, kering, diameter dalam lebih kurang 25 mm dan panjang 20 cm. Gantung tabung dengan sudut lebih kurang 45° dengan menjepit tabung pada ujung atas dan panaskan tabung perlahan-lahan, mulai dekat ujung atas sampai bagian bawah hingga pembakaran sempurna. Larutkan residu dalam 25 ml air hangat, asamkan dengan *asam nitrat P* dan saring ke dalam tabung lain. Cuci tabung reaksi dan penyaring dua kali, tiap kali dengan 10 ml air panas. Tambahkan hasil cucian ke dalam filtrat. Pada filtrat tambahkan 0,50 ml *perak nitrat 0,10 N*, encerkan dengan air hingga 50 ml: larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari blangko yang dibuat dengan jumlah pereaksi yang sama ditambah 0,050 ml *asam klorida 0,020 N*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebihan.

KANAMISIN SULFAT Kanamycin Sulphate



Kanamisin Sulfat (1:1) (garam) [133-92-6; 25389-94-0]
C₁₈H₃₆N₄O₁₁·H₂SO₄ BM 582,58

Kanamisin Sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 750 µg kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam aseton, etil asetat dan benzen.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan 1 ml larutan *ninhidrin P* (1 dalam 500) dalam *n-butanol P* dan 0,5 ml *piridin P*. Panaskan di atas tangas uap selama 5 menit dan tambahkan 10 ml air: terjadi warna lembayung tua.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutan *kalium fosfat monobasa P* (7,5 dalam 100), jenuhkan selama 90 menit.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah diaktifkan dengan memanaskan pada suhu 110° selama 1 jam yang segera didinginkan sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam air hingga kadar 30 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kanamisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar 30 mg per ml.

Enceran Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan air hingga kadar 0,90 mg per ml.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* dalam *butanol P* (1 dalam 100).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, keringkan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* dan jika terdapat bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*.

Syarat lain Jika etiket menyatakan bahwa kanamisin sulfat steril, maka harus memenuhi persyaratan *Sterilitas* dan *Endotoksin Bakteri* seperti tertera pada *Injeksi Kanamisin*. Jika etiket menyatakan bahwa kanamisin sulfat harus dilakukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi persyaratan *Endotoksin Bakteri* pada *Injeksi Kanamisin*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida 0,115 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Amikasin BPFI* dan *Kanamisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 0,02 dan 0,008 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kanamisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,008 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, elektroda emas, elektroda pembanding perak-perak klorida, kolom pelindung yang berisi bahan pengisi L47 dan kolom analitik 25 cm x 4 mm yang berisi bahan pengisi L47. Detektor elektrokimia digunakan dalam mode amperometrik terpadu dengan rentang 300 nC dan keluaran 1 V skala penuh. Potensial diprogram sebagai berikut:

Waktu (detik)	Potensial (V)	Integrasi
0,00	+0,04	mulai akhir
0,30	+0,04	
0,50	+0,04	
0,51	+0,80	
0,70	+0,80	
0,71	-0,80	
0,90	-0,80	

Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kanamisin dan amikasin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, R , antara kanamisin dan amikasin tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam μ g kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Kanamisin Sulfat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kadar kanamisin dalam Kanamisin Sulfat BPFI, dalam μ g per mg; W adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kanamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI KANAMISIN SULFAT

Kanamycin Sulphate Injection

Injeksi Kanamisin mengandung Kanamisin Sulfat setara dengan kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung pengawet dan dapar yang sesuai.

Baku pembanding Amikasin BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan rekonstitusi dalam lemari pendingin. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Larutan ini

memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Kanamisin Sulfat*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,67 unit Endotoksin FI per mg kanamisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan cara penyaringan membran.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air, hingga kadar kanamisin lebih kurang 0,006 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah dalam mg kanamisin tiap ml injeksi yang tertera pada etiket; D adalah kadar kanamisin dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah per ml seperti tertera pada etiket dan jumlah pengenceran; C adalah kadar *Kanamisin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kadar kanamisin dalam μ g per mg *Kanamisin Sulfat BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kanamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

KAPSUL KANAMISIN SULFAT

Kanamycin Sulphate Capsule

Kapsul Kanamisin Sulfat mengandung Kanamisin Sulfat setara dengan kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis* tipis seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fasa gerak Larutan kalium fosfat monobasa *P* (15 dalam 100).

Penjerap Campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm yang telah dipanaskan pada suhu 110° selama 1 jam dan didinginkan segera sebelum digunakan.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam air hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Kanamisin Sulfat BPFI* dalam air hingga kadar 1 mg per ml.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* dalam *butanol P* (1 dalam 100).

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan selama 18 jam dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Keringkan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, yang terlarut dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul. Keluarkan semua isi kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 80 mg kanamisin, masukkan

ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 50 ml air, aduk hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$125 CP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kanamisin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kadar kanamisin dalam µg per mg *Kanamisin Sulfat BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kanamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAOLIN RINGAN

Light Kaolin

Kaolin Ringan adalah aluminium silika hidrat alam; bebas dari sebagian besar cemaran dengan cara elutriasi dan dikeringkan; mengandung zat pendispersi yang sesuai.

Pemerian Serbuk putih, ringan; tidak mengandung butiran kasar; tidak atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam asam mineral.

Identifikasi

A. Pijarkan 1 g zat dengan 2 g *natrium karbonat anhidrat P*, hangatkan residu dengan 10 ml air, saring dan bilas penyaring dengan 5 ml air, simpan residu. Pada campuran filtrat dan air bilasan tambahkan 3 ml *asam klorida P*: terbentuk endapan seperti gelatin.

B. Larutkan residu pada uji *A* dalam 10 ml *asam klorida 2 N*. Larutan ini menunjukkan reaksi *Aluminium* cara *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Gerus 2 g zat dengan 2 ml air: terbentuk campuran yang mudah mengalir.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Susut pemijaran <1111> Tidak lebih dari 15,0%.

Klorida Tidak lebih dari 330 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji batas *Klorida* dalam *Klorokuin Sulfat* menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Refluks 1,0 g zat dalam 80 ml air dan 20 ml *asam nitrat 2 N* selama 5 menit, dinginkan dan saring. Pada 15 ml filtrat tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*.

Arsen <321> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan dengan mendispersikan 500 mg zat dalam 25 ml air.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: Refluks 6,0 g zat dalam 70 ml air dan 10 ml *asam klorida P* di atas tangas air selama 15 menit dan saring. Pada 40 ml filtrat tambahkan 0,5 ml *asam nitrat P* dan uapkan hingga hampir kering. Tambahkan 20 ml air, 2 g *amonium klorida P* dan 2 g *amonium tiosianat P*. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml campuran *amilalkohol P-eter P* volume sama. Pada lapisan air tambahkan 2 g *asam sitrat P* dan encerkan dengan air hingga 60 ml. Gunakan *Larutan baku timbal (I bpj)* sebagai pembanding.

Partikel kasar Tidak lebih dari 25 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan 5 g ke dalam tabung tertutup, (ukuran lebih kurang 16 cm x 35 mm), tambahkan 60 ml larutan *natrium pirofosfat P* 1%, kocok baik dan diamkan selama 5 menit. Pipet 50 ml pada lebih kurang 5 cm di bawah permukaan cairan. Pada sisa cairan, tambahkan 50 ml air, kocok, diamkan selama 5 menit dan pipet 50 ml seperti yang dilakukan sebelumnya. Ulangi dengan cara yang sama dan kumpulkan suspensi hingga diperoleh 400 ml. Pindahkan sisa cairan ke dalam cawan penguap dan uapkan di atas tangas air hingga kering, kemudian keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Partikel halus Dispersikan 5 g zat dalam 250 ml air dengan pengocokan kuat selama 2 menit dalam labu bersumbat, tuang segera ke dalam tabung kaca diameter 5 cm dan pipet 20 ml ke dalam cawan kaca. Uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Biarkan sisa suspensi pada suhu 20° selama 4 jam dan pipet 20 ml tepat 5 cm di bawah permukaan, tanpa mengganggu sedimen pindahkan ke dalam cawan kaca. Uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Bobot sisa bagian kedua tidak kurang dari 70% terhadap bobot sisa bagian pertama.

Zat yang larut Tidak lebih dari 10 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: refluks 2 g zat dalam 100 ml *asam klorida 0,2 N* selama 5 menit, dinginkan dan saring. Uapkan 50 ml filtrat hingga kering dan pijarkan residu pada suhu 600° selama 30 menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPAS MURNI

Kapas Tidak Berlemak Cotton

Kapas Murni adalah bulu dari biji *Gossypium hirsutum* Linne, atau spesies *Gossypium* (Familia *Malvaceae*) yang dibudidayakan, dibebaskan dari lemak dan kotoran yang melekat, dikelantang dan disterilkan dalam wadah akhir.

Pemerian Bulu seperti benang halus, warna putih; di bawah mikroskop nampak sebagai benang berongga, terpilin, bergaris dan ujungnya agak menebal; praktis tidak berbau dan tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam pelarut umum; larut dalam tembaga(II) oksida amonia.

Keasaman-kebasaan Jenuhkan lebih kurang 10 g dengan 100 ml *air bebas karbondioksida P*, tekan dengan batang kaca, masukkan cairan yang diperoleh ke dalam dua cawan porselen putih masing-masing 25 ml. Ke dalam 1 cawan tambahkan 3 tetes *fenolfthalein LP* dan ke dalam cawan lain tambahkan 1 tetes *jingga metil LP*: kedua cairan tidak berwarna merah muda.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,20%; lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 5,0 g zat. Masukkan ke dalam cawan porselen atau cawan platina dan basahi dengan *asam sulfat 2 N*. Panaskan hati-hati hingga menjadi arang. Pijarkan hingga terjadi pengarangan sempurna.

Zat larut dalam air Tidak lebih dari 0,35%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 10 g zat, masukkan ke dalam gelas piala berisi 1000 ml air dan dididihkan perlahan-lahan selama 30 menit, tambahkan air untuk mempertahankan volume. Tuang air melalui corong ke dalam wadah lain dan tekan kapas dengan batang pengaduk kaca untuk menghilangkan air, cuci kapas dalam corong dua kali, tiap kali dengan 250 ml air mendidih, setiap kali pencucian kapas ditekan. Saring kumpulan ekstrak dan air cucian, cuci penyaring dengan air panas. Uapkan kumpulan ekstrak dan air cucian hingga volume kecil, masukkan ke dalam cawan porselen atau platina yang telah ditara, uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Lemak Tidak lebih dari 0,7%; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 10±0,01 g ke dalam alat Soxhlet dengan labu penampung yang sudah ditara dan ekstraksi dengan *eter P* selama 5 jam dengan kecepatan sedemikian hingga aliran eter tidak kurang dari 4 sirkulasi tiap jam. Larutan eter dalam labu tidak menunjukkan sesepora berwarna biru, hijau atau coklat. Uapkan ekstrak sampai kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Zat warna Masukkan lebih kurang 10 g zat ke dalam perkolator sempit dan ekstraksi perlahan-lahan dengan *etanol P* sampai diperoleh 50 ml perkolat: amati dari atas cairan setinggi 20 cm dalam tabung pembanding: perkolat boleh berwarna kekuningan, tetapi tidak boleh berwarna biru atau hijau.

Bahan asing lain Bahan yang digunakan untuk penetapan *Panjang Serat* <951>, Tidak boleh mengandung noda minyak atau partikel logam.

Panjang serat <951> dan **Daya serap** <1221> Keluarkan kapas dari kemasan dan kondisikan selama

tidak kurang dari 4 jam dalam atmosfer baku dengan kelembaban relatif $65\% \pm 2\%$ pada suhu $21^\circ \pm 1,1^\circ$ sebelum penetapan.

Panjang serat Tetapkan panjang serat kapas murni seperti tertera pada *Panjang Serat* <951>. Tidak kurang dari 60% serat dalam bobot, mempunyai panjang 12,5 mm atau lebih dan tidak lebih dari 10% serat dalam bobot, mempunyai panjang 6,25 mm atau kurang.

Daya serap Lakukan seperti tertera pada *Uji Daya Serap* <1221>. Kapas harus tenggelam dalam waktu tidak lebih dari 10 detik pada suhu 25° dan kapas menyerap air tidak kurang dari 24 kali bobotnya.

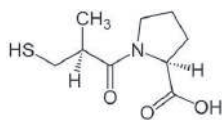
Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Wadah dan penyimpanan Kemas dalam bentuk gulungan tidak lebih dari 500 g zat dengan putaran berkesinambungan, dilapisi kertas tipis di bawah seluruh gulungan, lebar kertas cukup untuk dilipat menutupi tepi gulungan dengan jarak 25 mm, digulung erat dan merata dan dimasukkan ke dalam wadah tertutup baik dan disegel. Dapat dikemas dalam wadah jenis lain yang menjamin sterilitas produk.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPTOPRIL

Captopril



1-[(2S)-3-Merkapto-2-metilpropionil]-L-prolina [62571-86-2]

$C_9H_{15}NO_3S$

BM 217,28

Kaptopril mengandung tidak kurang dari 97,5 % dan tidak lebih dari 102,0 % $C_9H_{15}NO_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; bau khas seperti sulfida. Melebur pada suhu $104^\circ - 110^\circ$.

Kelarutan Mudah larut dalam air, metanol, etanol, dan kloroform.

Baku pembanding *Kaptopril BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Garam dari *Asam 3-merkapto-2-metilpropanoat* dan *1,2-Difeniletilamin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kaptopril BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Tidak kurang dari -125° dan tidak lebih dari -134° , dihitung terhadap zat yang telah

dikeringkan, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol mutlak P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0 %; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2 %.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Zat sejenis Tidak lebih dari 0,1 %. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Cemaran (Asam 3-merkapto-2-metilpropanoat)

Pereaksi sililasi Buat larutan tert-butildimetil klorosilan dalam N-metil-N-tert-butildimetil sililtri fluoroasetamida (1 dalam 100).

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 0,4 ml asam 3-merkaptopropanoat ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Garam dari *Asam 3-merkapto-2-metilpropanoat* dan *1,2-Difeniletilamin BPFI*, larutkan dalam *metilen klorida P* dan encerkan dengan *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 12 mg per ml. [Catatan Buat segar bila hendak digunakan. Larutan ini stabil selama lebih kurang 5 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, pertahankan suhu pada lebih kurang 310° dan kolom kapiler silika 15 mm x 0,32 mm dilapisi $1 \mu\text{m}$ fase diam G27 dan pemisahan sistem injeksi dilapisi dengan wol kaca yang telah disililasi dengan perbandingan pemisahan lebih kurang 25:1, pertahankan suhu lebih kurang 250° . Pertahankan suhu kolom pada 125° selama 11 menit setelah penyuntikan, naikan suhu 30° per menit hingga 300° dan pertahankan selama 8 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dan laju alir lebih kurang 1,7 ml per menit pada 125° , selanjutnya laju alir lebih kurang 25 ml per menit.

Prosedur Pada dua tabung vial yang bertutup ulir masukkan masing-masing 0,5 ml *metilen klorida P*. Tambahkan 25,0 μl *Larutan baku* pada salah satu tabung. Masukkan lebih kurang 100 mg kaptopril pada tabung kedua dan campur. Tambahkan 15,0 μl *Larutan baku internal* dan 0,4 ml *Pereaksi sililasi* pada tiap tabung, tutup rapat tabung dengan penutup ulir dan campur hati-hati dengan pengocok vortex. Letakkan tabung pada lempeng pemanas pada suhu 60° selama 30 menit, angkat dan biarkan dingin. Suntikkan 1,0 μl *Larutan baku* ke dalam kromatograf dan rekam luas puncak dari larutan baku internal dan garam dari asam 3-merkapto-2-metilpropanoat dan 1,2-difenil-etilamin (MMPA). Perbandingan simpangan baku relatif luas puncak MMPA dan luas puncak larutan baku internal pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif derivat silil dari larutan baku internal dan derivat silil dari MMPA berturut-turut adalah lebih kurang 0,85 dan 1,0. Dengan cara yang sama suntikkan sejumlah volume 1,0 μl

Larutan uji. Hitung persentase asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dalam kaptopril yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{120,17}{317,45}\right)\left(\frac{2,5C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

120,17 dan 317,45 berturut-turut adalah bobot molekul asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dan MMPA; C adalah kadar Garam dari *Asam 3-merkpto-2-metilpropanoat* dan 1,2-Difeniletamin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot kaptopril dalam mg; R_S dan R_U berturut-turut adalah perbandingan luas puncak asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Titran kalium iodat 0,1 N Larutkan 3,567 g kalium iodat P yang telah dikeringkan pada 110° hingga bobot tetap, dalam air hingga 1000,0 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca berisi 100 ml air, larutkan, tambahkan 10 ml *asam sulfat 3,6 N*, 1 g kalium iodida P dan 2 ml *kanji LP*. Titrasi dengan kalium iodat 0,1 N sampai warna biru lemah yang bertahan selama tidak kurang dari 30 detik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml kalium iodat 0,1 N setara dengan 21,73 mg C₉H₁₅NO₃S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KAPTOPRIL Kaptopril Tablet

Tablet Kaptopril mengandung Kaptopril, C₉H₁₅NO₃S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kaptopril BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kaptopril Disulfida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kaptopril ke dalam labu bulat. Tambahkan 25 ml *metanol P*, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik dan sentrifus. Gunakan larutan jernih.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI*. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

Volume penotolan 50 µl.

Fase gerak Campuran *toluen P-asam asetat glasial P-metanol P* (75:25:1).

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyemprotkan campuran segar dari 1 bagian volume *amonium hidroksida P* dan 6 bagian volume larutan 5,5-ditiobis (*asam 2-nitrobenzoat*) P 0,04% dalam *metanol P*.

Disolusi <1231> [*Catatan Media disolusi diawaudarakan secara sempurna untuk mengurangi paparan udara terhadap kaptopril dan segera lakukan analisa.*]

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01N*.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah kaptopril C₉H₁₅NO₃S yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kaptopril BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 205 nm.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₉H₁₅NO₃S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Batas kaptopril disulfida Tidak lebih dari 3,0%. [*Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Gunakan dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI* dan *Kaptopril Disulfida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg dan 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril disulfida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg kaptopril, masukkan dalam tabung sentrifuga yang sesuai. Tambahkan 25,0 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 15 menit dan sentrifus. Gunakan larutan jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan kandungan hidrokarbon lebih kurang 15%. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram

dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara kaptopril dan kaptopril disulfida dalam *Larutan kesesuaian sistem* tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kaptopril disulfida dalam zat uji dengan rumus:

$$2500 \frac{C}{W} \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kaptopril Disulfida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah jumlah mg kaptopril dalam serbuk tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak kaptopril disulfida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar [Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Gunakan dalam waktu 8 jam.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 550 ml *metanol P* dan 450 ml air yang mengandung 0,50 ml *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI* dan *Kaptopril Disulfida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg dan 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 tablet, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* hingga lebih kurang setengah kapasitas labu tentukur dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok secara mekanik selama 15 menit dan saring. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar kaptopril lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan kandungan hidrokarbon lebih kurang 15%. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara kaptopril dan kaptopril disulfida tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak kurang dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kaptopril, $C_9H_{15}NO_3S$, dalam zat uji dengan rumus:

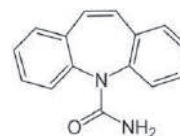
$$\left(\frac{L}{D} \right) C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah mg kaptopril dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar kaptopril dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Kaptopril BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak kaptopril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KARBAMAZEPIN

Carbamazepine



5H-Dibenz[b,f]azepina-5-karboksamida [298-46-4]
 $C_{15}H_{12}N_2O$ BM 236,27

Karbamazepin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{12}N_2O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan aseton.

Baku pembanding *Karbamazepin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI*.

Difraksi sinar-X <811> Difraksi sinar-X menunjukkan pola yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI*.

Keasaman Tambahkan 2,0 g zat ke dalam 40,0 ml air, kocok selama 15 menit dan saring melalui kertas saring. Pipet 10 ml filtrat dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV* menggunakan buret 10 ml dan 1 tetes *fenolftalein LP* sebagai indikator, lakukan titrasi blangko: tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,01 N* diperlukan untuk tiap 1,0 g karbamazepin.

Kebasaan Pada 10,0 ml filtrat di atas tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *asam klorida 0,01 N LP*

menggunakan buret 10-ml, lakukan penetapan blangko: tidak lebih dari 1,0 ml *asam klorida 0,01 N* diperlukan untuk setiap 1,0 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Klorida <361> tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dalam 20,0 ml air, dididihkan selama 10 menit, dinginkan, tambahkan air hingga 20,0 ml dan saring; 10,0 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,2% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran total dengan menggunakan *Cara I* dan *II*.

Cara I

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan resolusi Timbang sejumlah fenitoin dan *Karbamazepin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,6 mg dan 0,2 mg per ml. Encerkan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 60 µg dan 20 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*. Encerkan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 4,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. [Catatan Cuci kolom dengan 50 hingga 100 ml *metanol P*, sebelum dan sesudah di gunakan.] Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fenitoin dan karbamazepin tidak kurang dari 2,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif fenitoin dan karbamazepin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl). *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persen tiap puncak selain puncak karbamazepin, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak selain puncak karbamazepin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cara II

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P*-asetonitril *P* (10:7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang sejumlah iminostilbena dan *Karbamazepin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 12,5 µg dan 5,0 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 4,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karbamazepin dan iminostilbena tidak kurang dari 10,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif karbamazepin dan iminostilbena berturut-turut adalah lebih kurang 0,3 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap puncak selain puncak karbamazepin, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak selain puncak karbamazepin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P*-metilen klorida *P* (40:30:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 60 mg fenitoin, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 80 ml *metanol P* dan encerkan dalam *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh kadar *Karbamazepin BPFI* lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. [Catatan Bilas kolom dengan 50 - 100 ml *metanol P* sebelum dan sesudah digunakan.] Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif fenitoin dan karbamazepin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam karbamazepin yang digunakan dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak karbamazepin dan fenitoin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL KARBAMAZEPIN

Carbamazepine Oral Suspension

Suspensi Oral Karbamazepin mengandung Karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Karbamazepin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI*.

Identifikasi Masukkan 5 ml suspensi oral ke dalam corong pisah yang berisi 20 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*. Lewatkan ekstrak melalui kertas saring yang berisi *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala. Bilas *natrium sulfat anhidrat* dengan 10 ml *kloroform P* dan tambahkan bilasan ke dalam ekstrak. Uapkan ekstrak *kloroform* dengan bantuan aliran *nitrogen P* sampai kering. Larutkan residu dalam 10 ml *metilenklorida P*. Spektrum serapan inframerah larutan ini menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI*.

Uji batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 100 koloni per g, tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Karbamazepin*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral yang baru dikocok setara dengan lebih kurang 200 mg karbamazepin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 70 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit, sonikasi selama lebih kurang 2 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Diamkan larutan selama 10 menit, pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Untuk penetapan uji kesesuaian sistem, campur 10,0 ml *Larutan uji* dan 10,0 ml *Larutan kesesuaian sistem*.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Karbamazepin*. Hitung jumlah dalam mg karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, hindari pembekuan dan panas berlebih.

TABLET KARBAMAZEPIN

Carbamazepine Tablet

Tablet Karbamazepin mengandung Karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 108,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Karbamazepin BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 250 mg karbamazepin, masukkan ke dalam gelas piala 50 ml, tambahkan 15 ml *aseton P*, dididihkan selama 5 menit. Saring selagi panas ke dalam gelas piala ke dua, cuci penyaring dua kali, tiap kali dengan 5 ml *aseton P* panas. Uapkan dengan aliran *nitrogen P* hingga lebih kurang 5 ml dan dinginkan dalam tangas es sampai terbentuk hablur. Saring hablur, cuci dengan 3 ml *aseton P* dingin dan keringkan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 30 menit: hablur menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi* dalam Karbamazepin.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Serbukkan 20 tablet dan timbang saksama lebih kurang 1,5 g serbuk dalam cawan penguap yang telah ditara. Lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 2 jam.

Disolusi <1231>

UNTUK TABLET KUNYAH 100 mg

UJI Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 1.

Media disolusi: 900 ml air yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 1%.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku Karbamazepin BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm.

[Catatan Dapat digunakan sejumlah metanol *P* tidak lebih dari 1% dari jumlah volume akhir Larutan baku untuk melarutkan karbamazepin.]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan* seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231>, dengan pengecualian berikut: pada S_2 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-5%; pada S_3 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-10% dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih kecil dari Q-5%.

UNTUK TABLET 200 MG

UJI 2 Jika memenuhi uji ini, pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 2.

Media disolusi, Alat dan Prosedur lakukan seperti tertera pada *Uji* 1.

Waktu dan Toleransi Dalam waktu 15 menit, harus larut antara 45% dan 75%; dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan* 1 seperti tertera pada *Pelepasan Obat* <961> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada L_2 tidak satu unit pun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada L_3 , tidak satu unitpun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada L_2 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-5%; pada L_3 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-10%; dan tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari Q-5%.

UJI 3 Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 3.

Media disolusi, Alat dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *UJI* 1.

Waktu dan Toleransi Dalam waktu 15 menit, harus larut antara 60% dan 85%; dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan* 1 seperti tertera pada *Pelepasan obat* <961> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada L_2 tidak satu unit pun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada L_3 tidak satu unit pun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada L_2 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-5%; pada L_3 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-10% dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih kecil dari Q-5%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 1000 ml dari air- *metanol P-tetrahidrofur* *P* (85:12:3) tambahkan 0,22 ml *asam format P*, campur, kemudian tambahkan 0,5 ml *triethylamina P* dan campur. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah tertentu Karbamazepin BPFI dan 10,11-dihidrokarbamazepin dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar berturut-turut 0,1 dan 0,5 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Karbamazepin BPFI* dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg karbamazepin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40-ml *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Biarkan dingin sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom baja tahan karat 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara 10,11-dihidrokarbamazepin dan karbamazepin dalam *Larutan kesesuaian sistem* tidak kurang dari 1,70 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

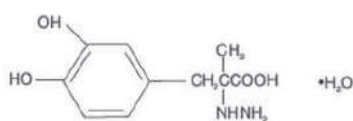
C adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dari kaca. Cantumkan "Simpan di tempat kering. Hindarkan dari kelembaban".

Penandaan Mencantumkan uji disolusi sesuai jenis tablet.

KARBIDOPA

Carbidopa



Asam(-)-L-α-hidrazino-3,4-dihidroksi-α-metilhidrosinamat monohidrat [38821-49-7]

$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$

Anhidrat [28860-95-9]

BM 244,25

BM 226,23

Karbidopa mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$.

Pemerian Serbuk; putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan metanol; mudah larut dalam *asam klorida 3 N*; praktis tidak larut dalam etanol, aseton, kloroform dan eter.

Baku pembanding *Karbidopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; pada sebagian bahan lain lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° hingga bobot tetap dan gunakan sebagai koreksi pada analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Karbidopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Metildopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbidopa BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -21,0° dan -23,5° dihitung sebagai monohidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam larutan *aluminium klorida P* 0,7 g per ml (dibuat dari garam aluminium heksahidrat) yang telah disaring, atur pH hingga 1,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,25 N*.

Susut pengeringan <1121> Tidak kurang dari 6,9% dan tidak lebih dari 7,9%; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Metildopa dan Senyawa Sejenis A Karbidopa Masing-masing tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku cemaran Timbang saksama sejumlah *Metildopa BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Karbidopa BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,5 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku cemaran* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif metildopa, karbidopa dan senyawa sejenis A karbidopa berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0 dan 1,8. Hitung persentase metildopa dan senyawa sejenis A karbidopa dalam zat dengan rumus :

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Metildopa BPFI* atau *Senyawa Sejenis A Karbidopa BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku cemaran*; C_U adalah kadar zat dalam µg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak metildopa atau senyawa sejenis A karbidopa dari *Larutan uji* dan *Larutan baku cemaran*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *etanol P-natrium fosfat monobasa 0,05 M (1:19)*, atur pH hingga 2,7 dengan penambahan *asam fosfat P* dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian system Buat larutan *Karbidopa BPFI* dan *Metildopa BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbidopa BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [Catatan Jika perlu lakukan pemanasan hati-hati dan ultrasonifikasi untuk melarutkan.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian system*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif metildopa dan karbidopa berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara karbidopa dan metildopa tidak kurang dari 0,9. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karbidopa, $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$, dalam zat dengan rumus:

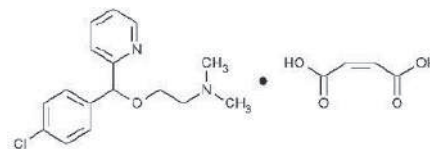
$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Karbidopa BPFI* sebagai monohidrat dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut

adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KARBINOKSAMIN MALEAT Carbinoxamine Maleate



2-[p-Kloro-α-[2-(dimetilamino)etoksi]benzil]piridin maleat (1:1) [3505-38-2]

$C_{16}H_{19}ClN_2O \cdot C_4H_4O_4$

BM 406,86

Karbinoksamin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{19}ClN_2O \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan kloroform; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembeding *Karbinoksamin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbinoksamin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Karbinoksamin maleat BPFI*. Serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 116° dan 121°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

pH <1071> Antara 4,6 dan 5,1; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan pelarut kloroform P.

Larutan uji Gunakan pelarut kloroform P.

Fase gerak Buat campuran sikloheksan P-kloroform P-dietilamina P (75:15:10).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P, tambahkan 1 tetes kristal violet LP, titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV hingga titik akhir berwarna hijau biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 20,34 mg $C_{16}H_{19}ClN_2O.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KARBOKSIMETILSELULOSA NATRIUM Carboxymethylcellulose Sodium

Garam selulosa karboksilmetil eter natrium
[9004-32-4]

Karboksimetilselulosa Natrium adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 9,5% natrium (Na) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau granul; putih sampai krem; higroskopik.

Kelarutan Mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal; tidak larut dalam etanol, eter dan pelarut organik lain.

Identifikasi

Larutan uji Tambahkan 1 g zat pada 50 ml air sambil diaduk hingga terdispersi homogen. Lanjutkan pengadukan hingga diperoleh larutan jernih dan gunakan larutan ini untuk pengujian sebagai berikut:

A. Encerkan 1 ml *Larutan uji* dengan 1 ml air dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 5 tetes 1-naftol LP. Miringkan tabung dan tuangkan 2 ml asam sulfat P dengan hati-hati melalui dinding tabung: terjadi warna merah ungu pada bidang batas antara dua lapisan.

B. Pada 5 ml *Larutan uji*, tambahkan 5 ml barium klorida LP: terbentuk endapan halus putih.

C. Menunjukkan reaksi Natrium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj; tambahkan 1 ml larutan hidrosilamina hidroklorida P (1 dalam 5) ke dalam larutan residu.

Penetapan kekentalan <1051> Tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari yang tertera pada etiket

untuk kadar larutan 2%; tidak kurang dari 75,0% dan tidak lebih dari 140,0% dari yang tertera pada etiket; timbang saksama sejumlah zat yang tidak dikeringkan dan bila dilarutkan setara dengan 200 g larutan zat, yang telah dikeringkan, pada konsentrasi yang dinyatakan. Tambahkan zat sedikit demi sedikit sambil diaduk ke dalam lebih kurang 180 ml air dalam botol bermulut lebar yang telah ditara. Lanjutkan pengadukan dengan cepat hingga seluruhnya basah. Tambahkan air secukupnya hingga berat 200 g, biarkan sambil sekali-kali diaduk hingga larut sempurna. Ukur kekentalan pada suhu $25^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ menggunakan viskosimeter rotasi, sistem mencapai kesetimbangan sebelum pembacaan akhir.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 80 ml asam asetat glasial P, panaskan di dalam tangas air mendidih selama 2 jam, dinginkan hingga suhu ruang dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 2,299 mg Na

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket mencantumkan kekentalan dalam larutan yang dinyatakan konsentrasinya.

KARBON DIOKSIDA Carbon Dioxide

Karbon dioksida [124-38-9]
CO₂

BM 44,01

Karbon Dioksida mengandung tidak kurang dari 99,0% CO₂.

[Catatan Pengujian berikut ini dirancang untuk menyatakan kualitas karbon dioksida dalam kedua fase yaitu uap dan cairan yang berada dalam silinder yang sebelumnya belum pernah dibuka. Kurangi tekanan wadah sedemikian rupa dengan alat pengatur. Lakukan pengambilan zat uji secara benar sehingga terlepasnya karbon dioksida dari peralatan pengambilan contoh sekecil mungkin. Ukur gas dengan volume meter gas aliran menurun dari tabung detektor untuk memperkecil kontaminasi atau berubahnya zat uji. Lakukan pengujian dengan urutan sesuai daftar. Jenis tabung detektor yang digunakan dalam pengujian ini tertera pada Pereaksi dalam Pereaksi, Indikator dan Larutan.]

Identifikasi Alirkan 100 ± 5 ml yang dilepaskan dari fase uap dari isi wadah melalui tabung detektor karbon dioksida dengan kecepatan yang ditetapkan untuk

tabung: perubahan indikator menjangkau seluruh kisaran indikasi tabung.

Karbon monoksida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 10 bpj; alirkan 1050 ± 50 ml yang dilepaskan dari fase uap dari isi wadah melalui *tabung detektor karbon monoksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Hibridrogen sulfida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 1 bpj; alirkan 1050 ± 50 ml yang dilepaskan dari fase uap melalui *tabung detektor hidrogen sulfida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Nitrogen oksida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 2,5 bpj; alirkan 550 ± 50 ml yang dilepaskan dari fase uap melalui *tabung detektor nitrogen oksida-nitrogen dioksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Nitrogen dioksida Perubahan indikator menunjukkan tidak lebih dari 2,5 bpj; atur wadah sedemikian rupa hingga jika katup dibuka, isi bagian fase cair dilepas melalui tabung yang cukup panjang untuk dapat menguapkan semua cairan pada saat melewati saluran tersebut dan untuk mencegah pembekuan pada bagian dalam tabung detektor. Lepaskan ke dalam aliran cairan secukupnya untuk memperoleh 550 ml spesimen uap, ditambahkan kelebihan guna menjamin pengusiran udara dari sistem. Alirkan 550 ± 50 ml gas ini melalui *tabung detektor nitrogen oksida-nitrogen dioksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Amonia Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 25 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Nitrogen dioksida*, menggunakan zat uji sejumlah 1050 ± 50 ml yang dilewatkan melalui *tabung detektor amonia* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Belerang dioksida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Nitrogen dioksida* menggunakan zat uji sejumlah 1050 ± 50 ml yang dilewatkan melalui *tabung detektor belerang dioksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

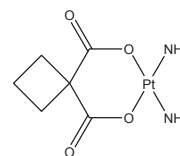
Air Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 150 mg per m^3 . Bilas regulator yang telah dibilas dengan 5 liter atau lebih gas uji. Lewatkan 50 $\pm$ 5 liter gas yang dilepaskan dari fase uap melalui *tabung detektor uap air* yang dihubungkan dengan regulator memakai pipa logam atau polietilena dengan panjang minimum. Ukur gas yang melalui tabung detektor dengan alat pengukur aliran gas pada laju alir 2 liter per menit.

Penetapan kadar [Catatan Pengambilan zat uji untuk penetapan kadar dapat dilakukan dari fase uap untuk kemudahan, tetapi akibatnya akan menambah volume residu. Jika spesifikasi 1 ml berlebih dari fase uap, dapat digunakan sediaan uji cairan.] Hubungkan buret gas 100 ml yang dilengkapi dengan pelampung gelembung dan kran 2 arah ke pipet serapan gas dengan kapasitas yang sesuai dengan cara menghubungkan pipet dengan salah satu saluran keluar buret. Isi buret dengan air yang sedikit diasamkan (dengan jingga metil menjadi merah muda). Isi pipet dengan larutan kalium hidroksida P (1 dalam 2). Dengan menyesuaikan pelampung gelembung dan pelampung air, dorong larutan kalium hidroksida untuk mengisi pipet dan sambungkan kapiler sampai kran, kemudian isi buret dengan pelampung air dan dorong melalui kran yang lain sedemikian sehingga semua gelembung gas dihilangkan dari sistem. Dorong ke dalam buret 100,0 ml zat uji yang diambil dari fase cair seperti tertera pada uji *Nitrogen dioksida*. Dengan menaikkan pelampung botol, paksaan dengan mendorong zat uji ke dalam pipet. Serapan dapat dibantu dengan mengosok-gosok pipet atau dengan mengalirkan zat uji antara pipet dan buret. Dorong setiap sisa gas ke dalam buret dan ukur volumenya: tidak lebih dari 1 ml gas yang tinggal.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah silinder.

KARBOPLATIN

Carboplatin



cis-Diamina(1,1-siklobutanadikarboksilato)platina
[41575-94-4]
 $C_6H_{12}N_2O_4Pt$

BM 371,25

Karboplatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Perhatian: Hati-hati dalam menangani Karboplatin karena bersifat karsinogenik.

Pemerian Serbuk hablur tidak berwarna. Melebur pada suhu 200° dengan penguraian.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam aseton dan etanol.

Baku pembanding *Karboplatin BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karboplatin BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung lebih kurang 10 mg zat per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%, gunakan formamida *P* sebagai pelarut.

Transmitan Tidak kurang dari 97%. Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 6 ml air, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur persen transmitan menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang 440 nm, dengan air sebagai blangko.

Bahan tidak larut air Tidak lebih dari 0,5%. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml. Tambahkan 100 ml air dan larutkan dengan cara mengaduk menggunakan batang pengaduk selama 30 menit. Dengan bantuan penghisap, saring melalui penyaring krus yang telah ditara. Bilas gelas piala dengan air dan pindahkan bilasan ke dalam krus. Keringkan krus pada suhu $130^{\circ} \pm 10^{\circ}$ hingga bobot tetap.

Batas asam 1,1-siklobutanakarboksilat Tidak lebih dari 0,5%.

Pereaksi A Larutkan 8,5 g tetrabutylamonium hidrogen sulfat *P* dalam 80 ml air. Tambahkan 3,4 ml asam fosfat *P* dan atur pH hingga 7,55 dengan penambahan natrium hidroksida 10 N.

Fase gerak Tambahkan 20 ml *Pereaksi A* ke dalam campuran 880 ml air dan 100 ml asetoni-tril *P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku asam 1,1-siklobutanakarboksilat Timbang saksama sejumlah asam 1,1-siklobutanakarboksilat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pindahkan 2,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Campur 1,0 ml *Larutan baku asam 1,1-siklobutanakarboksilat* dengan 1,0 ml *Larutan baku* yang dibuat seperti pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi dengan injeksi berulang (lebih kurang 100 μ l) *Larutan kesesuaian*

sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak: waktu retensi relatif lebih kurang 0,65 untuk karboplatin dan 1,0 untuk asam 1,1-siklobutana karboksilat; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak asam 1,1-siklobutana karboksilat tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; resolusi, *R*, antara puncak karboplatin dan asam 1,1-siklobutana karboksilat tidak kurang dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama asam 1,1-siklobutana karboksilat. Hitung persentase asam 1,1-siklobutana karboksilat dalam zat uji dengan rumus:

$$5 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar asam 1,1-siklobutanakarboksilat dalam μ g per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot karboplatin dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak asam 1,1-siklobutana karboksilat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan baku* yang tertera pada *Penetapan kadar*, dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 2,5 μ g per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Jumlah respons puncak, tidak termasuk respons karboplatin dan asam 1,1-siklobutana karboksilat dari *Larutan uji*, tidak lebih dari dua kali respons karboplatin dari *Larutan baku* dan tidak ada respons puncak tunggal lebih besar dari puncak karboplatin dari *Larutan baku*.

Kandungan platina Antara 52,0% dan 53,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Catatan Cuci semua peralatan gelas dengan asam nitrat dan bilas dengan air untuk mencegah terjadinya lapisan cermin dari endapan platina.] Timbang saksama lebih kurang 0,25 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 600 ml. Tambahkan 400 ml air, larutkan perlahan-lahan dengan pemanasan hingga hampir mendekati titik didih, sambil sering diaduk dengan batang pengaduk kaca. Lakukan seperti tertera pada uji untuk *Kandungan platina* pada *Sisplatin*, dimulai dari "Jika sudah larut sempurna".

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (87:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karboplatin BPFI*, larutkan dalam air dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L8*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dalam zat uji dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Karboplatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

KARBOPLATIN UNTUK INJEKSI

Carboplatin for Injection

Karboplatin untuk Injeksi adalah campuran terliofilisasi steril dari karboplatin dan manitol, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Hati-hati dalam menangani Karboplatin karena bersifat karsinogenik.]

Baku pembanding *Karboplatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati

untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan konstitusi Pada saat pemakaian, larutan terkonstitusi yang disiapkan dari karboplatin untuk injeksi memenuhi syarat *Larutan konstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *aseton P*-air (80:20).

Penampak bercak Tambahkan 5,6 g *timah(II) klorida P* ke dalam 10 ml *asam klorida P* dan aduk selama 5 menit. [Catatan Tidak perlu semua logam larut.] Tambahkan 90 ml air dan 1 g *kalium iodida P* dan aduk. Larutan dibuat segar setiap hari.

Larutan baku Buat larutan baku dalam air yang mengandung *Karboplatin BPFI* 10 mg per ml.

Larutan uji Larutkan seluruh isi dari satu wadah dengan air sampai diperoleh karboplatin 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan dijenuhkan *Fase gerak* selama 2 jam hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, keringkan di udara pada suhu ruang selama 2 jam. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 110° selama 10 menit; harga R_f dan warna bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,54 unit Endotoksin FI per mg karboplatin.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan dalam larutan konstitusi seperti tertera pada etiket, gunakan *Air Steril untuk Injeksi*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan seperti tertera pada *Air dalam Sisplatin untuk Injeksi*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Batas asam 1,1-siklobutanakarboksilat Tidak lebih dari 1,0. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Batas asam 1,1-siklobutanakarboksilat* dalam *Karboplatin*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah asam 1,1-siklobutanakarboksilat, larutkan dalam *Fase gerak*

hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar karboplatin 1 mg per ml. [Catatan Selesaikan analisa larutan secara kromatografi dalam waktu 2 jam.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak asam 1,1-siklobutanakarboksilat. Hitung persentase asam 1,1-siklobutanakarboksilat dalam zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CV}{L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar asam 1,1-siklobutana karboksilat dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume kandungan terkonstitusi dalam wadah, dalam ml; *L* adalah jumlah karboplatin per wadah, dalam mg, yang tertera pada etiket; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak asam 1,1-siklobutana karboksilat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Karboplatin*.

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. [Catatan Selesaikan analisa larutan secara kromatografi dalam waktu 2 jam.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg karboplatin, C₆H₁₂N₂O₄Pt, dalam zat uji dengan rumus:

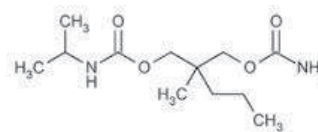
$$CV \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Karboplatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume kandungan terkonstitusi dalam wadah, dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

KARISOPRODOL

Carisoprodol



2-Metil-2-propil-1,3-propanadiol karbamat
Isopropilkarbamat [78-44-4]

C₁₂H₂₄N₂O₄

BM 260,33

Karisoprodol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₂H₂₄N₂O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; bau khas lemah; rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, kloroform dan aseton.

Baku pembanding *Karisoprodol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara selama 3 jam pada suhu 60° sebelum digunakan. *Meprobamat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karisoprodol BPFI*.

B. Harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* yang diperoleh pada uji *Meprobamat*, sesuai dengan harga *R_f* larutan *Karisoprodol BPFI* dalam *kloroform P* dengan kadar 100 mg per ml, yang diperlakukan sama.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 91° dan 94°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Meprobamat Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P*-aseton *P* (4:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Meprobamat BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 100 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah berturut-turut 10 µl *Larutan uji* dan 5 µl *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Biarkan bercak mengering di udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang

telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan *antimon triklorida LP* kemudian dengan larutan *furfural P* dalam *kloroform P* (3 dalam 100) hingga timbul satu atau lebih bercak hitam. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 menit: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku*.

Penetapan Kadar

Titran natrium metoksida Buat dan lakukan pembakuan *natrium metoksida 0,1 M* dalam *toluen P* seperti tertera pada *Larutan volumetrik* dalam *Pereaksi, Indikator dan Larutan* kecuali penggunaan 200 ml untuk melarutkan logam natrium, tambahkan 750 ml *toluen P* dan encerkan dengan *metanol P* hingga 1000 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, tambahkan 10 ml *piridin P* dan 1 tetes *fenolftalein LP*, campur. Titrasasi dengan *Titran natrium metoksida* hingga warna merah muda yang stabil. Tambahkan 25,0 ml *Titran natrium metoksida* dan refluks di atas lempeng pemanas selama 30 menit. Biarkan dingin, tambahkan 40 ml *etanol P* dan 7 tetes *fenolftalein LP*. Titrasasi kelebihan basa dengan *asam klorida 0,1 N LV* hingga warna merah muda hilang. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrasasi residual* dalam *Titrimetri <771>*.

*Tiap ml titran natrium metoksida
setara dengan 26,03 mg $C_{12}H_{24}N_2O_4$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KARISOPRODOL

Carisoprodol Tablet

Tablet Karisoprodol mengandung Karisoprodol, $C_{12}H_{24}N_2O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Karisoprodol BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,05M pH 6,9* yang mengandung 5 unit α -amilase per ml [*Catatan Larutan dibuat baru dan biarkan Media disolusi setimbang pada 37° selama tidak lebih dari 1 jam sebelum uji disolusi dimulai.*]

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah karisoprodol terlarut menggunakan metode berikut:

Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku [*Catatan Volume asetonitril P yang digunakan untuk melarutkan karisoprodol tidak lebih dari 2% total volume akhir larutan.*] Timbang saksama sejumlah *Karisoprodol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 150 μ l) *Larutan baku* dan alikuot *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{12}H_{24}N_2O_4$ terlarut.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{12}H_{24}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak buat campuran air-asetonitril *P* (60:40), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *metanol P-asam sulfat 0,01 N* (60:40).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karisoprodol BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* bila perlu gunakan sonikasi, hingga kadar lebih kurang 3,5 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang sejumlah 2-metil-2-propil-1,3-propanadiol dan karisoprodol, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 2,4 mg dan 3,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 350 mg karisoprodol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *Pengencer*, masukkan dalam tangas ultra sonik selama 30 menit dan kocok selama 60 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran berpori 0,5 μ m atau lebih kecil dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Suhu detektor dan kolom 30 $\pm$ 1°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak 2-metil-2-propil-1,3-propanadiol dan puncak karisoprodol tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku

relatif pada tiga kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif 2-metil-2-propil-1,3-propanadiol dan karisoprodol masing-masing lebih kurang 0,5 dan 1,0.

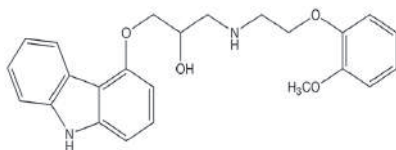
Prosedur [Catatan Gunakan tinggi puncak sebagai respons puncak.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur tinggi puncak utama. Hitung jumlah dalam mg karisoprodol, $C_{12}H_{24}N_2O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Karisoprodol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah tinggi puncak karisoprodol yang diperoleh dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KARVEDILOL Carvedilol



(±)-1-(Karbazol-4-iloksi)-3-[[2-(o-metoksifenoksi)etil]amino]-2-propanol [72956-09-3]

$C_{24}H_{26}N_2O_4$

BM 406,47

Karvedilol mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{26}N_2O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air dan asam encer.

Baku pembanding *Karvedilol BPFI*; *Senyawa Sejenis A Karvedilol BPFI*; *Senyawa Sejenis B Karvedilol BPFI*; *Senyawa Sejenis C Karvedilol BPFI*; *Senyawa Sejenis D Karvedilol BPFI*; *Senyawa Sejenis E Karvedilol BPFI*; *Campuran Kesesuaian Sistem Karvedilol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karvedilol BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis [Catatan Berdasarkan proses, cemaran sejenis dilakukan sesuai Uji 1 atau Uji 2. Uji 2 direkomendasikan jika Senyawa sejenis F karvedilol adalah cemaran potensial.]

UJI 1 Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel; Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI*, *Senyawa sejenis A Karvedilol BPFI*, *Senyawa sejenis B Karvedilol BPFI*, *Senyawa sejenis C Karvedilol BPFI*, *Senyawa sejenis D Karvedilol BPFI* dan *Senyawa sejenis E Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per ml untuk *Karvedilol BPFI*, *Senyawa Sejenis A, B, D* dan *E Karvedilol BPFI* dan 0,2 µg per ml untuk *Senyawa Sejenis C Karvedilol BPFI*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor dengan dua panjang gelombang (220 nm digunakan untuk penentuan senyawa sejenis E karvedilol dan 240 nm untuk karvedilol dan senyawa sejenis yang lain) dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 55°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis C karvedilol tidak kurang dari 17.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A, B, C, D dan E karvedilol dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$(100) \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons

puncak masing-masing cemaran dari *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain, dengan C_S adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam *Larutan baku*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis A karvedilol ¹	0,52	0,1
Senyawa Sejenis B karvedilol ²	8,5	0,1
Karvedilol	1,0	-
Senyawa Sejenis C karvedilol ³	3,6	0,02
Senyawa Sejenis D karvedilol ⁴	5,0	0,1
Senyawa Sejenis E karvedilol ⁵	0,35	0,1
Tiap cemaran lain	-	0,10

¹1-(4-(2-hidroksi-3-(2-(2-metoksifenoksi)etilamino)propoksi)-9H-karbazol-9-il)-3-(2-(2-fenoksi)etilamino)propan-2-ol.

²3,3'-(2-(2-metoksifenoksi)etilazandiil)bis(1-9H-karbazol-4-iloksi)propan-2-ol.

³1-9H-karbazol-4-iloksi-3-(benzil(2-(2-metoksifenoksi)etilamino)propan-2-ol.

⁴4-(Oksiran-2-ilmetoksi)-9H-karbazol.

⁵2-(2-metoksifenoksi)etil amin.

[Catatan Abaikan cemaran yang kurang dari 0,01%, dihitung terhadap *Larutan baku*.]

UJI 2 Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*; Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran asetonitril *P-asam trifluoroasetat P* (100:0,1).

Larutan B Buat campuran air-asam trifluoroasetat *P* (100:0,1).

Pengencer Buat campuran air-asetonitril *P-asam trifluoroasetat P* (78:22:0,1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L68* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-20	22	78	Isokratik
20-33	22→38	78→62	Gradien Linier
33-45	38	62	Isokratik
45-55	38→55	62→45	Gradien Linier
55-65	55	45	Isokratik
65-68	55→22	45→78	Gradien Linier
68-80	22	78	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis *F* karvedilol tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume tertentu (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis karvedilol dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis F Karvedilol ¹	1,2	0,1*
Senyawa Sejenis C Karvedilol ²	1,8	0,02
Karvedilol	1,0	-
N,O-Bis-karvedilol ³	0,7	0,1
N,N-Bis-karvedilol ⁴	2,1	0,1
N-isopropilkarvedilol ⁵	1,6	0,1
Biskarbazol ⁶	3	0,1
Tiap cemaran lain	-	0,1

¹1-(2-(2-metoksifenoksi)etilamino)-3(6,7,8,9-tetrahidro-5H-karbazol-4-iloksi)propan-2-ol.

²1-(9H-karbazol-4-iloksi-3-benzil[[2-(2-metoksifenoksi)etil]amino]-2-propanol.

³1-[9-[3-[2-(2-metoksifenoksi)etilamino]-2-hidroksipropil]-9H-karbazol-4-iloksi]-3-[2-(2-metoksifenoksi)etilamino]-2-propanol.

⁴1,1'-[2-(2-metoksifenoksi)etil]iminobis[3(9H-karbazol-4-iloksi)-2-propanol.

⁵1-(H-karbazol-4-iloksi)-3-[[2-(2-metoksifenoksi)etil]N-isopropilamino]-2-propanol.

⁶1,3-Bis-(9H-karbazol-4-iloksi)-2-propanol.

*Cemaran ini dihitung menggunakan Uji Senyawa sejenis *F* Karvedilol

Senyawa sejenis F Karvedilol (Jika ada) Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran air-asam trifluoroasetat *P* (100:0,5).

Larutan B Campuran metanol *P-asam trifluoroasetat P* (100:0,5).

Fase gerak Buat campuran *Larutan A*-*Larutan B* (65:35) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril *P* (1:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan lebih

kurang 1,9 ml *Pengencer* per mg zat. Sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan pengencer hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 3 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis *F* karvedilol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis *F* karvedilol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{100}{F} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif sama dengan 1,1; *r_i* adalah respons puncak senyawa sejenis *F* karvedilol dari *Larutan uji*; *r_s* adalah jumlah respons puncak karvedilol dan senyawa sejenis *F* karvedilol dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Timbang saksama 2,72 g kalium fosfat monobasa *P*, larutkan dalam 1000 ml air dan atur pH hingga 2,0 dengan penambahan larutan asam fosfat *P* (69 dalam 1000).

Fase gerak Buat campuran dapar-asetonitril *P* (69:31), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI* dan *Senyawa sejenis A Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 240 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan waktu analisis lebih kurang 60 menit. Pertahankan suhu kolom pada 55°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis *A* karvedilol tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan karvedilol tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar karvedilol dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan uji *Senyawa sejenis* yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

TABLET KARVEDILOL Carvedilol Tablet

Tablet Karvedilol mengandung Karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Karvedilol BPFI*.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Masukkan 10 tablet ke dalam tabung polipropilen 150 ml dan hancurkan dalam *metanol P* (lebih kurang 100 ml untuk tablet dengan kadar 3,125; 6,25 dan 25 mg dan lebih kurang 50 ml untuk tablet dengan kadar 12,5 mg) menggunakan pengaduk mekanik. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per ml. Saring melalui penyaring PTFE dengan porositas 0,45 µm. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diukur dalam sel 0,2 cm pada panjang gelombang 250 - 400 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Karvedilol BPFI*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 ml enceran asam klorida *P* pH 1,45±0,2 (asam klorida 0,01 *N* atur pH hingga 1,45±0,2 dengan penambahan asam klorida 1 *N*), awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$ terlarut menggunakan metode sebagai berikut:

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 7 mg *Karvedilol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 5 ml *metanol P* dan sonikasi. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* sesuai dengan etiket, hingga kadar (C_s) seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel	
Etiket (mg)	C_s (mg per ml)
25	0,028
12,5	0,014
6,25	0,007
3,125	0,0035

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 μ m.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{26}N_2O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang pada 285 dan 380 nm menggunakan sel 1-cm. Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung serapan terkoreksi dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan rumus:

$$(A_{\text{koreksi}} = A_{285} - A_{380})$$

A_{koreksi} adalah serapan terkoreksi dari *Larutan baku* atau *Larutan uji*; A_{285} adalah serapan dari *Larutan baku* atau *Larutan uji* pada 285 nm; A_{380} adalah serapan dari *Larutan baku* pada 380 nm. Hitung persentase karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{C_S}{L} \right) 100$$

900 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan terkoreksi *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar koreksi dalam mg per ml *Larutan baku*, sesuai yang tertera pada etiket dalam *Tabel*; L adalah jumlah karvedilol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; 100 adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{26}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi Uji disolusi 2, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan tanpa enzim.

Alat, Waktu, Larutan baku persediaan, Larutan baku, Larutan uji dan Prosedur Lakukan pengujian seperti pada Uji 1.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{26}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan metanol dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai berdasarkan etiket. Tambahkan air lebih kurang 10% volume labu. Kocok sampai tablet hancur, tambahkan *Pengencer* lebih kurang 75% dari volume labu dan sonikasi sampai tablet hancur sempurna (lebih kurang 30 menit). Kocok secara mekanik selama 30 menit, dinginkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar karvedilol lebih kurang 0,25 mg per ml, berdasarkan etiket, sentrifus sejumlah larutan pada 2400 rpm selama 10 menit. Pipet 4 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan *Larutan metanol* lebih kurang 85% dari volume labu dan sonikasi selama 20 menit dan kocok sekali-sekali. Tambahkan *Larutan metanol* sampai tanda dan saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 μ m.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$L \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah karvedilol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; C_S adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%.

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan metanol, Pengencer dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* dengan campuran air - *Pengencer* (1:1) hingga kadar lebih kurang 1,25 μ g per ml.

Larutan uji Pipet 25 ml beningan dari *Larutan uji Tahap A* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* ke dalam

labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak karvedilol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak karvedilol dari *Larutan baku* dan semua puncak *Larutan uji* selain puncak karvedilol. Abaikan puncak dengan waktu retensi relatif kurang atau sama dengan 0,04 dan puncak kurang dari 0,05% dari nominal respons puncak karvedilol dalam *Larutan baku*. Hitung persentase senyawa sejenis dalam tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak karvedilol dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang lebih kurang 0,7 g kalium fosfat monobasa anhidrat *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dengan 500 ml air, tambahkan 10 ml trietilamina *P*. Atur pH hingga 3,0±0,1 dengan penambahan asam fosfat *P*, tambahkan air sampai tanda.

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 1,04 g natrium dodesilsulfat *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dengan lebih kurang 150 ml *Dapar* dan sonikasi. Tambahkan 720 ml asetonitril *P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring nilon 66 dengan porositas 0,2 µm, awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran metanol *P*-asam klorida 1 M (9:1).

Larutan metanol Buat campuran metanol *P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI*, larutkan dengan campuran *Pengencer*-air (9:1) dan sonikasi sampai larutan jernih. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Larutan metanol* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per ml.

Larutan uji Tahap A Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg karvedilol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan

10 ml air, kocok dan tambahkan 70 ml *Pengencer*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit. Kocok secara mekanik lebih kurang 30 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Sentrifus lebih kurang 50 ml larutan pada 2000 rpm selama 10 menit.

Larutan uji Tahap B Pipet 10 ml beningan dari *Larutan uji Tahap A* ke dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan *Larutan metanol* sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm dan buang 5 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 5 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L7*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan waktu analisis lebih kurang 30 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak karvedilol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji Tahap B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per ml *Larutan uji Tahap B* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji Tahap B* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan terlindung dari lembab. Simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji 1*.

KASA PEMBALUT Absorbent Cotton Gauze

Kasa Pembalut terdiri dari kain katun dengan tenunan sederhana, dikelantang menjadi putih dan dimurnikan. Praktis tidak berbau. Hampir bebas dari kerusakan tenunan dan mengandung tidak lebih dari sesepora sisa daun, perikarp kulit biji atau cemaran lain.

Identifikasi serat Lakukan menurut uji *A, B* dan *D* seperti tertera pada *Katun* dalam *Identifikasi Serat* <841>.

Fluoresensi Lakukan pengamatan di bawah cahaya ultraviolet 365 nm; tidak lebih dari beberapa serat terisolir menunjukkan fluoresensi biru terang; dua lapis lipatan hanya menunjukkan sedikit fluoresensi ungu kecoklatan dan beberapa partikel kuning.

Keasaman-kebasaan Pada 15,0 g zat tambahkan 150 ml *air bebas karbon dioksida P*, maserasi selama 2 jam dalam labu tertutup, enaptuankan larutan, peras hati-hati sisa cairan dengan batang pengaduk kaca dan campur. Pisahkan 10 ml larutan untuk pengujian *Zat aktif permukaan* dan saring sisanya. Pada 25 ml cairan, tambahkan 0,10 ml *fenolftalein encer LP* dan pada 25 ml cairan yang lain tambahkan 0,05 ml *jingga metil LP*. Kedua cairan tidak berwarna merah muda.

Zat larut dalam éter <1311> Tidak lebih dari 0,50%.

Zat larut dalam air <1301> Tidak lebih dari 0,50 % sebelum disaring pisahkan 200 ml larutan untuk penetapan *Pati* dan *dekstrin*.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode II* Ekstraksi perlahan-lahan 10,0 g zat dalam perkolator sempit dengan *etanol P* hingga diperoleh 50 ml. Warna larutan tidak lebih tua dari warna *Larutan padanan W5* atau *X6* atau terhadap larutan yang dibuat sebagai berikut : Pada 3,0 ml *tembaga(II) sulfat LK* tambahkan 7,0 ml *asam klorida P* 1%. Encerkan 0,5 ml dengan *asam klorida P* 1% sampai 10 ml.

Daya serap <1221> *Metode II* Waktu tenggelam tidak lebih dari 10 detik.

Pati dan dekstrin Pada 200 ml ekstrak dingin yang diperoleh pada penetapan *Zat Larut dalam Air*, tambahkan 5 ml *asam asetat 5 M* dan 0,15 ml larutan *iodum 0.05 M*: tidak terjadi warna biru, ungu, kemerahan atau kecoklatan.

Serat asing Amati di bawah mikroskop, hanya terdiri dari serat kapas yang khas, kadang terdapat juga serat asing yang terisolir.

Zat aktif permukaan Masukkan 10 ml ekstrak yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan* ke dalam gelas ukur 25 ml bersumbat kaca, diameter luar 18 - 22 mm yang telah dibilas dengan *asam sulfat P* dan air. Kocok kuat 30 kali selama 10 detik, biarkan 1 menit dan ulangi pengocokan. Setelah 5 menit tinggi busa tidak lebih dari 2 mm di atas permukaan cairan.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap, menggunakan lebih kurang 5 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,75 % untuk kasa pembalut jenis 13 ringan dan tidak lebih dari 0,40% untuk kasa pembalut jenis lain; lakukan penetapan menggunakan 5 g zat.

Jumlah benang per 10 cm Memenuhi syarat seperti tertera pada tabel; lakukan penetapan sebagai berikut: Hitung jumlah benang arah memanjang dan arah melebar pada potongan bentuk segi empat dengan sisi 10 cm, jauh dari tepi pada 3 tempat yang berbeda, dari gulungan yang sama. Hitung jumlah benang rata-rata pada tiap arah.

Bobot per satuan luas Memenuhi syarat seperti tertera pada tabel; lakukan penimbangan menggunakan sepotong pembalut dengan panjang 100 cm dan lebar penuh atau untuk contoh yang lebih kecil, potongan luas tidak kurang dari 250 cm², luas permukaan total tidak kurang dari 0,5 m². Hitung bobot per satuan luas.

Beban regang minimum <761> *Metode IV* Memenuhi syarat seperti tertera pada tabel.

Jenis	Jumlah benang per 10 cm		Bobot minimum per meter persegi g/m ²	Beban regang minimum N/cm	
	arah memanjang	arah melebar		arah memanjang	arah melebar
13 ringan	69 – 77	53 – 61	14,0	-	-
13 berat	66 – 74	56 – 64	17,0	7	4
17	95 – 105	66 – 74	23,0	10	6
18	95 – 105	75 – 85	24,0	10	6
20	114 – 126	75 – 85	27,0	12	7
22	114 – 126	95 – 105	30,0	12	8
24a	114 – 126	114 – 126	32,0	12	10
24b	134 – 146	94 – 106	32,0	14	8

KASA PEMBALUT FRAMISETIN Framycetin Gauze Dressing

Kasa Pembalut Framisetin terdiri dari kain linen dengan dua benang yang dipilin pada tiap lapis; benang arah memanjang dan melebar terdiri dari benang katun atau benang viskosa atau campuran benang katun dan viskosa. Kain diimpregnasi dengan salep yang sesuai mengandung serbuk sangat halus framisetin sulfat 1%, dalam dasar parafin lemak putih yang mengandung lemak bulu domba. Untuk negara tropis dapat digunakan campuran yang sesuai *parafin lemak putih* dan *lemak bulu domba*. Pembalut tersedia dalam kemasan tunggal steril.

Baku pembanding *Framisetin sulfat BPFI; Neamin BPFI; Neomisin B BPFI.*

Kain

Identifikasi serat <841> Lakukan seperti tertera pada uji *Katun* atau uji *Viskosa* atau keduanya menggunakan kain terekstrak yang diperoleh dari uji *Bobot per Satuan Luas*.

Jumlah benang per 10 cm Untuk benang arah memanjang tidak kurang dari 74; untuk benang arah melebar tidak kurang dari 80; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembalut tidak meregang Metode I* dalam *Jumlah Benang per Satuan Panjang* <871> menggunakan kain diimpregnasi.

Bobot per satuan luas Tidak kurang dari 39 g per m²; lakukan penetapan sebagai berikut: Keluarkan pembalut dari wadah dan tentukan luasnya. Masukkan dengan pinset ke dalam ekstraktor sinambung, ekstraksi dengan *eter P* selama 6 jam atau hingga semua salep terekstraksi sempurna. Pisahkan larutan eter untuk uji *Zat larut dalam eter*. Keluarkan kain dan keringkan pada suhu 105°

hingga bobot tetap. Hitung bobot per satuan luas kain dalam g per m².

Salep

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 cm masing-masing 3 µl (1) *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: 12 g pembalut digunting menjadi potongan, hangatkan dengan 20 ml air, biarkan dingin, enaptuankan lapisan air dan saring (2) larutan *Framisetin sulfat BPFI* 0,4% dan (3) campuran larutan (1) dan (2) sama banyak. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *metanol P-amonium hidroksida P-kloroform P* (60:40:20). Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* 1% dalam *butanol P* dan panaskan pada suhu 105° selama 2 menit. Bercak utama berwarna merah dari larutan (1) sesuai dengan larutan (2) dan bercak utama

berwarna merah dari larutan (3) tampak sebagai satu bercak kompak.

Zat larut dalam eter Tidak kurang dari 110 g per m²; lakukan penetapan menggunakan larutan eter yang diperoleh pada uji *Bobot per satuan luas*, uapkan dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Bagi bobot sisa dengan luas pembalut yang digunakan dalam penetapan.

Neamin Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah pada tepi lempeng kromatografi silika gel H masing-masing 2 µl (1) *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Pisahkan salep dari kasa dan lainnya, dispersikan 1,0 g dalam 20 ml *kloroform P*, tambahkan 5 ml air, campur, biarkan memisah dan gunakan lapisan air; (2) larutan *Neamin BPFI* 0,004%. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *amonium asetat LP* 3,85% dibuat segar. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara hangat, panaskan pada suhu 110° selama 10 menit dan semprot lempeng panas dengan mengencerkan *natrium hipoklorit LP* dengan air hingga mengandung 0,5% klor. Keringkan dalam aliran udara dingin hingga daerah tersemprot di bawah garis penotolan memberikan warna biru lemah dengan 1 tetes *kanji-kaliumiodida LP*, hindarkan pemaparan udara dingin lebih lama. Semprot lempeng dengan *kanji-kaliumiodida LP*. Tiap bercak yang sesuai dengan neamin dari larutan (1) tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari larutan (2).

Neomisin C Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 97 ml *tetrahidrofuran P*, 1 ml air, 0,5 ml *asam asetat glasial P* dan encerkan secukupnya dengan larutan *etanol mutlak P* 2,0% dalam *kloroform bebas etanol P* hingga 250 ml, saring dan awaudarakan.

Larutan baku Tambahkan 1,5 ml larutan segar *1-fluoro-2,4-dinitrobenzen P* 2% dalam *metanol P* pada 0,5 ml *Framisetin Sulfat BPFI* 0,10% dalam *natrium tetraborat 0,02 M*, panaskan di atas tangas air pada suhu 60° selama 1 jam dan dinginkan. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga 25 ml, biarkan dan gunakan lapisan bawah yang jernih.

Larutan uji Pisahkan salep dari kasa dan bahan lainnya dan dispersikan 0,5 g dalam 20 ml *kloroform P*, tambahkan 5 ml *natrium tetraborat 0,02 M*, campur dan biarkan memisah. Lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Larutan baku* menggunakan 0,5 ml lapisan air.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 350 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Jika perlu atur kandungan *tetrahidrofuran P* dan air dalam fase gerak hingga diperoleh resolusi *Larutan baku* sama dengan resolusi

Framisetin Sulfat BPFI. Lewatkan *Fase gerak* pada kolom beberapa jam sebelum larutan disuntikkan, lanjutkan kromatografi hingga 1,4 kali waktu retensi puncak neomisin B. Efisiensi kolom ditetapkan menggunakan puncak neomisin B dalam kromatogram *Larutan baku*; jumlah lempeng teoritis tidak kurang dari 13.000 lempeng per m.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Luas puncak neomisin (*Larutan uji*) tidak lebih dari 3,0% dari jumlah luas puncak neomisin B dan neomisin C.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* dan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Pisahkan salep dari kasa dan bahan lainnya, campur. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, ekstraksi dengan 20 ml *kloroform P* dan larutan *dapar fosfat pH 8,0* steril hingga larutan mengandung framisetin sulfat 0,01%. Batas kesalahan fidusial tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari potensi yang diperkirakan. Hitung kadar framisetin sulfat dalam tiap gram campuran salep, tiap 676 unit setara dengan 1 mg framisetin sulfat. Batas kesalahan fidusial tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang dinyatakan.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan cara inokulasi langsung menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: gunakan secara aseptik sejumlah kemasan yang cukup hingga diperoleh potongan 10 cm pembalut dan perlakukan terpisah. Masukkan tiap potongan ke dalam wadah berisi 200 ml *isopropil miristat P* steril yang tidak bersifat antimikroba pada kondisi pengujian, campur baik-baik dan panaskan pada suhu tidak lebih dari 40° selama 15 menit dengan sesekali dikocok hingga terdispersi. Masukkan 5 ml suspensi ini ke dalam wadah yang berisi 200 ml larutan Ringer steril berkekuatan seperempat yang ditambahkan *polisorbat 80 P* 1%, campur baik-baik. Masukkan 1 ml larutan ini ke dalam media perbenihan hingga pengenceran mendekati kelipatan 10. Inkubasikan media dan amati perbenihan.

KASA PEMBALUT KLOORHEKSIDIN Chlorhexidin Gauze Dressing

Kasa Pembalut Klorheksidin terdiri dari tenunan kain linen dengan dua benang yang dipilin pada tiap lapis, benang arah memanjang dan arah melebar terdiri dari benang katun atau benang viskosa atau campuran benang katun dan benang viskosa. Kain diimpregnasi secara rata dengan salep yang sesuai, mengandung dispersi klorheksidin asetat. Pembalut tersedia dalam kemasan tunggal steril.

Kain

Identifikasi serat <841> Memenuhi uji untuk *Katun* atau *Viskosa* atau keduanya, *Katun* dan *Viskosa*, menggunakan kain terekstraksi yang diperoleh pada uji *Zat larut dalam air*.

Jumlah benang per 10 cm Untuk benang arah memanjang tidak kurang dari 74; untuk benang arah melebar tidak kurang dari 80; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembalut tidak meregang Metode I* dalam *Jumlah Benang per Satuan Panjang* <871>, menggunakan kain diimpregnasi.

Bobot per satuan luas <771> Tidak kurang dari 49 g per m²; lakukan penetapan sebagai berikut: Keluarkan kasa pembalut dari wadah dan hitung luas. Masukkan dengan pinset ke dalam ekstraktor sinambung, ekstraksi dengan *eter P* selama 6 jam atau hingga semua salep terekstraksi sempurna. Pisahkan larutan eter untuk uji *Zat Larut dalam Eter* <1311>. Keluarkan kain dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Hitung bobot per satuan luas kain dalam g per m².

Salep

Kandungan klorheksidin asetat C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀. 2C₂H₄O₂ Tidak kurang dari 0,4 % dan tidak lebih dari 0,6 %.

Identifikasi Kocok kasa pembalut yang mengandung 10 mg klorheksidin asetat dengan 10 ml *kloroform P*, tambahkan 10 ml air dan 2 ml larutan *setrimida P* 20%, 1 ml larutan *brom P* 1% dalam larutan *natrium hidroksida 10 N* dan kocok: terjadi warna merah tua pada lapisan air.

Zat larut dalam eter <1311> Tidak kurang dari 100 g per m²; lakukan penetapan menggunakan larutan eter yang diperoleh pada *Bobot per satuan luas*, uapkan dan keringkan sisa pada suhu 105° sampai bobot tetap. Bagi, bobot sisa dengan luas pembalut yang digunakan dalam penetapan.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama pembalut seluas 100 cm². Kocok dengan 25 ml *kloroform P* selama 2 menit, tambahkan 100 ml *asam klorida 0,4 N* dan kocok terus menerus selama 45 menit. Buang lapisan kloroform dan saring lapisan asam. Pada 20,0 ml filtrat tambahkan 50 ml air dan 5 ml larutan *setrimida P* 20%, kocok. Tambahkan 8,5 ml *natrium hidroksida 1 N*, 1 ml *isopropanol* dan 2 ml *natrium hipobromit LP*, encerkan dengan air hingga 100 ml dan kocok. Biarkan selama 25 menit pada suhu 20°.

Larutan baku Buat larutan seperti tertera pada *Larutan uji* menggunakan 20,0 ml larutan yang dibuat dengan mengencerkan 5 ml larutan *klorheksidin asetat P* 0,12% dalam air, encerkan dengan *asam klorida 0,4 N* hingga 100 ml, mulai dari “tambahkan 50 ml air”.

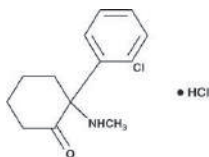
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum 480 nm menggunakan *asam klorida 0,4 N* sebagai blangko.

Cuci kain yang sudah di ekstraksi dengan air panas untuk menghilangkan semua sisa-sisa salep dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Tetapkan bobot salep dari bobot awal kasa pembalut.

Sterilitas Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan cara *Inokulasi langsung* menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Buka secara aseptik sejumlah kemasan yang cukup hingga diperoleh sejumlah potongan 10 cm² kasa pembalut dan perlakukan masing-masing terpisah. Masukkan tiap potongan ke dalam wadah berisi 200 ml *isopropil miristat P* steril yang tidak bersifat antimikroba pada kondisi pengujian, campur baik-baik dan panaskan pada suhu tidak lebih dari 40° selama 15 menit, dengan sesekali dikocok hingga terdispersi. Masukkan 5,0 ml suspensi ini ke dalam wadah yang berisi 200 ml larutan Ringer steril berkekuatan seperempat yang telah ditambahkan *polisorbat 80 P* 1%, campur baik-baik. Masukkan 1 ml enceran ini ke dalam masing-masing media perbenihan hingga pengenceran mendekati kelipatan 10. Inkubasikan media inokulasi dan amati perbenihan.

KETAMIN HIDROKLORIDA

Ketamine Hydrochloride



(±)-2-(o-Klorofenil)-2-(metilamino)sikloheksanon hidroklorida [1867-66-9]

C₁₃H₁₆ClNO.HCl

BM 274,19

Ketamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₃H₁₆ClNO.HCl.

Pemerian Serbuk hablur; putih; bau agak khas.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Ketamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Ketamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya [*Perhatian Hindarkan larutan dari cahaya dan lakukan pengujian segera setelah larutan dibuat.*]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya

pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFI*.

B. *Pelarut asam* Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 3000) dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 dan 276 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Pelarut basa Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 1250) dalam *natrium hidroksida 0,01 N* dalam campuran air dan *metanol P* (1 dalam 20), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 302 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1 g zat dalam 5 ml air: larutan jernih dan tidak berwarna.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,1; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 10).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A Ketamin tidak lebih dari 0,1%; cemaran lain yang tidak diketahui, tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran yang tidak diketahui, tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 0,95 g *natrium heksansulfonat P* dalam 1000 ml campuran air-asetonitril *P* (3:1). Tambahkan 4 ml *asam asetat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketamin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis A Ketamin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,005 mg per ml (jika perlu lakukan sonikasi). Larutan dibuat segera sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom pelindung 4,0 cm x 4,0 mm dengan kolom analitik 12,5 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan eluat adalah ketamin hidroklorida diikuti dengan senyawa sejenis A ketamin; resolusi, *R*, antara puncak ketamin hidroklorida dengan puncak senyawa sejenis A

ketamin tidak kurang dari 2,0; waktu retensi ketamin hidroklorida adalah antara 3,0 dan 4,5 menit (jika perlu atur kadar air dan asetonitril); faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, identifikasi puncak ketamin hidroklorida dan senyawa sejenis A ketamin, ukur respons puncak masing-masing. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Ketamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak ketamin hidroklorida dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutan 5,75 g amonium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air. Tambahkan 6 ml trietilamina *P* dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat *P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 12,5 mg *Ketamin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis A Ketamin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Ketamin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20 ml *Fase gerak*, sonikasi sampai larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 35 ml *Fase gerak*, sonikasi sampai larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan eluat adalah ketamin hidroklorida diikuti dengan senyawa sejenis A ketamin; resolusi, *R*, antara puncak ketamin hidroklorida dengan puncak senyawa sejenis A ketamin tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom dari puncak ketamin tidak kurang dari

9400 lempeng teoritis dan faktor ikutan dari puncak ketamin tidak lebih dari 1,6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,6%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ketamin hidroklorida, $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ketamin Hidroklorida BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak ketamin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik pada suhu 25°, diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI KETAMIN HIDROKLORIDA Ketamine Hydrochloride Injection

Injeksi Ketamin Hidroklorida adalah larutan steril Ketamin Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Ketamin Hidroklorida, setara dengan ketamin, $C_{13}H_{16}ClNO$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet encerkan larutan injeksi yang mengandung lebih kurang 800 µg per ml ketamin dalam *natrium hidroksida metanol 0,01 N* pada panjang gelombang antara 250 dan 350 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg ketamin hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam sulfat 0,1 N* yang dijenuhkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 500 mg ketamin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ini ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform dalam corong pisah 125 ml kedua dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *asam sulfat 0,1 N*. Kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan *asam sulfat 0,1 N* yang dijenuhkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm menggunakan *asam sulfat 0,1 N* yang dijenuhkan dengan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg ketamin hidroklorida, C₁₃H₁₆ClNO, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

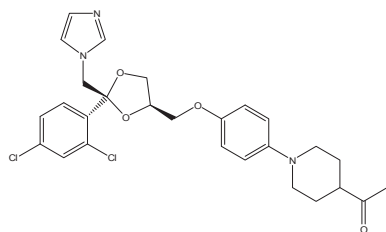
$$\left(\frac{237,73}{274,19} \right) \left(\frac{2C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

237,73 dan 274,19 berturut-turut adalah bobot molekul ketamin dan ketamin hidroklorida; *C* adalah kadar *Ketamin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya dan panas.

KETOKONAZOL

Ketoconazole



(±) *cis*-1-Asetil-4-[*p*-[[2-(2,4-diklorofenil)-2-(imidazol-1-ilmetil-1,3dioksolan-4-il] metoksi]]fenil] piperazina [65277-42-1]
C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄ BM 531,44

Ketokonazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Ketokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketokonazol BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 148° dan 152°.

Rotasi jenis <1081> Antara -1 dan +1, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan yang mengandung 400 mg per 10 ml *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n*-heksan *P*-etil asetat *P*-metanol *P*-air-asam asetat glasial *P* (42:40:15:2:1). Tidak dijenuhkan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, larutkan dalam 3,0 ml *kloroform P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *kloroform P* hingga kadar 0,1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, 10 µl *Larutan baku* dan 2 µl *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan keringkan dengan aliran udara kering. Uapi lempeng dengan uap *iodum P* dalam bejana tertutup, tandai bercak: ukuran dan harga *R_F* bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 40 ml *asam asetat glasial P*.

Titration dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,57 mg $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KETOKONAZOL

Ketoconazole Tablet

Tablet Ketokonazol mengandung Ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Ketokonazol BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Terkonazol BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Buat campuran *n*-heksan *P*-etil asetat *P*-metanol *P*-air-asam asetat glasial *P* (42:40:15:2:1). Tidak dijenuhkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ketokonazol BPFI, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg ketokonazol, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 50 ml kloroform *P*, kocok selama lebih kurang 2 menit dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh, berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan aliran udara kering. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, harga R_F bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku Ketokonazol BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang 270 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan diisopropilamina *P* dalam metanol *P* (1 dalam 500)-larutan amonium asetat *P* (1 dalam 200) (7:3). Saring dan awaudarakan.

Pelarut Campuran metanol *P*-metilen klorida *P* (1:1).

Larutan baku internal Larutkan dan encerkan sejumlah Terkonazol BPFI dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg Ketokonazol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg ketokonazol, masukkan ke dalam botol bertutup ulir yang sesuai, tambahkan 50,0 ml *Pelarut*, kocok menggunakan alat mekanik selama 30 menit dan sentrifus. Pipet 5,0 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ketokonazol dan terkonazol berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ketokonazol dan puncak terkonazol tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

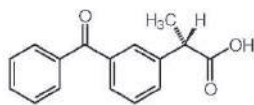
$$10W_s \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W_s adalah bobot Ketokonazol BPFI dalam mg yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ketokonazol terhadap terkonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KETOPROFEN

Ketoprofen



Asam 2-(3-benzoilfenil)propionat [22071-15-4]

C₁₆H₁₄O₃

BM 254,3

Ketoprofen mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₆H₁₄O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol, dalam aseton, dalam metilenklorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding Ketoprofen BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Ketoprofen BPFI.

B. Serapan larutan zat (1 dalam 100.000) dalam metanol P-air (3:1) menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 258 nm. Berbeda tidak lebih dari 3%, dihitung terhadap zat yang sudah dikeringkan.

Jarak lebur <1031> Metode I antara 92,0° dan 97,0°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5,2 mm Hg, pada suhu 60° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Rotasi jenis <1081> Antara +1° dan -1°, lakukan penetapan menggunakan 10 mg zat per ml dalam etanol dehidrat P.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan amonium asetat P 1%-metanol P-asetonitril P (55:30:15), atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam asetat glasial P, awaudarakan. [Catatan Buat semua larutan segar.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 3-Asetilbenzofenon BPFI, larutkan dalam Fase gerak hingga diperoleh kadar 0,0025%.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam Fase gerak hingga diperoleh kadar 0,50%.

Enceran larutan uji Encerkan sejumlah volume Larutan uji dengan Fase gerak hingga diperoleh kadar 0,0010%.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi LI laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah Larutan baku, Larutan uji dan Enceran larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur luas puncak. Lanjutkan kromatografi selama lima kali waktu retensi ketoprofen. Puncak Larutan uji sesuai dengan puncak Larutan baku luasnya tidak lebih besar dari luas puncak Enceran larutan uji, luas dari puncak sekunder lain tidak lebih besar dari dua setengah kali luas puncak Enceran larutan uji dan tidak lebih dari tiga puncak semacam ini mempunyai luas lebih besar dari luas puncak Enceran larutan uji. Lanjutkan kromatografi selama lima kali waktu retensi ketoprofen.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 3,5 Larutkan 68,0 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air, atur hingga pH 3,5±0,05 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran Dapar pH 3,5 asetonitril P-air (2:43:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah tertentu Ketoprofen BPFI dan 3-benzoil benzoat encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga diperoleh kadar berturut-turut 0,01 mg dan 5 µg per ml. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ketoprofen BPFI, larutkan dalam Fase gerak sehingga diperoleh kadar lebih kurang 2 µg per ml. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi LI dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif untuk asam 3-benzoilbenzoat dan ketoprofen berturut-turut lebih

kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, R , antara asam 3-benzoilbenzoat dan ketoprofen tidak kurang dari 4; efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak ketoprofen, tidak kurang dari 2250 lempeng teoritis dan faktor ikutan untuk puncak ketoprofen tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 7 kali waktu retensi ketoprofen, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus yang sama.

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Ketoprofen BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; W adalah berat dalam mg ketoprofen dalam *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran selain puncak utama ketoprofen yang diperoleh dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak utama ketoprofen dari *Larutan baku*.

Cemaran organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 25 ml *etanol P*. Tambahkan 25 ml air dan beberapa tetes *merah fenol LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang telah dibakukan dengan baku primer asam benzoat. Lakukan penetapan blangko jika perlu lakukan koreksi.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 25,43 mg C₁₆H₁₄O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPSUL KETOPROFEN Ketoprofen Capsule

Kapsul Ketoprofen mengandung Ketoprofen, $C_{16}H_{14}O_3$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketoprofen BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Ketoprofen BPFI (3-Asetilbenzofenon)*. *Senyawa Sejenis C Ketoprofen BPFI {Asam 2-(3-karboksifenil) propionat}*.

Identifikasi Kocok sejumlah isi kapsul yang mengandung 500 mg ketoprofen dengan 50 ml

kloroform P selama 5 menit, saring, uapkan hingga kering menggunakan penguap rotasi, percepat penghabluran dengan menggesek bagian dalam cawan dengan pengaduk kaca. Spektrum serapan inframerah hablur yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketoprofen BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat* yang dibuat dengan melarutkan 1,46 g *kalium fosfat monobasa P* dan 20,06 g *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 ml, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Alat tipe 2:50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{16}H_{14}O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar ketoprofen lebih kurang 0,001% dan serapan larutan baku *Ketoprofen BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm. Serapan jenis pada panjang gelombang maksimum 260 nm adalah 662.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{14}O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan larutan yang dibuat baru dan terlindung dari cahaya.]

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 3,5-asetonitril P*-air (2:43:55) yang dibuat baru.

Pelarut A Campuran *asetonitril P*-air (40:60).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ketoprofen BPFI* (Asam 2-(3-karboksifenil) propionat) dalam *Pelarut A* hingga kadar 0,0002%.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ketoprofen BPFI* (3-asetilbenzofenon) dalam *Pelarut A* hingga kadar 0,0003%.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 100 mg ketoprofen, kocok dengan 100 ml *Pelarut A*, saring dan gunakan filtrat.

Enceran larutan uji Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *Pelarut A* hingga 50 bagian volume, kemudian encerkan 1 bagian volume larutan ini dengan *Pelarut A* hingga 10 bagian volume.

Larutan resolusi Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *Pelarut A* hingga 100 bagian volume, kemudian pada 1 ml larutan ini tambahkan 1 ml *Larutan baku 2*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm, kolom baja tahan karat 15 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* rekam luas puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi,

R, antara ketoprofen dan 3-asetilbenzofenon tidak kurang dari 7.

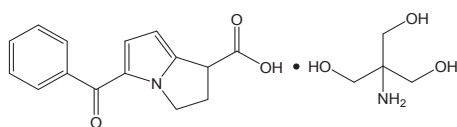
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tujuh kali waktu retensi ketoprofen. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak yang sesuai dengan asam 2-(3-karboksifenil) propionat pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari puncak utama *Larutan baku 1* (0,2%), respons puncak yang sesuai dengan 3-asetilbenzofenon pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama dari *Larutan baku 2* (0,3%), respons puncak dari puncak sekunder pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari luas puncak utama dari *Enceran larutan uji* (0,2%). Abaikan puncak dengan luas kurang dari 0,1 kali luas puncak utama *Enceran larutan uji* (0,02%).

Penetapan kadar Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan semua isi kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg ketoprofen. Kocok dengan 300 ml *metanol P* 75% selama 10 menit, dan encerkan dengan *metanol P* 75% hingga 500 ml. Diamkan, encerkan 5 ml beningan dengan *metanol P* 75% hingga 100 ml. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm. Hitung jumlah dalam mg $C_{16}H_{14}O_3$: serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm adalah 662

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KETOROLAK TROMETAMIN

Ketorolac Tromethamine



(±)-5-benzoyl-2,3-dihidro-1H-pirolizin-1-asam karboksilik, campur dengan 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propandiol (1:1) [74103-07-4]
 $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ BM 376,40

Ketorolac Trometamin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan metanol; sukar larut dalam etanol, dalam etanol mutlak dan dalam tetrahidrofuran; praktis tidak larut dalam aseton, dalam diklorometan, dalam toluen, dalam etilasetat, dalam

dioksan, dalam heksan, dalam butilalkohol dan dalam asetonitril.

Baku pembanding *Ketorolac Trometamin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketorolac Trometamin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketorolac Trometamin BPFI*.

C. *Uji trometamin* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran diklorometan *P*-aseton *P*-asam asetat glisial *P* (95:5:2).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ketorolac Trometamin BPFI*, larutkan dalam campuran diklorometan *P*-*metanol P* (2:1) hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *ninhidrin P* 30 mg per ml dalam *etanol P* yang dibuat segar dan panaskan lempeng pada suhu 150° selama lebih kurang 2 - 5 menit. Bercak kuning dengan batas merah muda sampai ungu *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 5,7 dan 6,7; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>Metode V Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,1% untuk analog 1-keto ketorolac atau analog 1-hidroksi ketorolac; tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran lain dan tidak lebih dari 1,0% untuk jumlah semua cemaran. Lakukan

penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pelarut, Larutan baku, Larutan resolusi, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* selama tiga kali waktu retensi ketorolak dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat, dengan rumus:

$$100 F \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons masing-masing puncak cemaran relatif terhadap ketorolak; r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; dan r_s adalah jumlah semua respons puncak cemaran dan puncak utama ketorolak; nilai F untuk analog 1-keto ketorolak, analog 1-hidroksi ketorolak, puncak cemaran dengan waktu retensi relatif 0,5 dan 0,66 terhadap ketorolak berturut-turut adalah 0,52; 0,67; 2,2 dan 0,91.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 5,75 g amonium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P .

Fase gerak Buat campuran *Dapar-tetrahidrofur* P (70:30) aduk, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Buat campuran air-tetrahidrofur P (70 :30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. [Catatan *Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya.*]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan *Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya.*]

Larutan resolusi Masukkan 100 ml air, 100 ml diklorometan P , 30 mg *Ketorolak Trometamin BPFI* dan 1 ml asam klorida P ke dalam corong pisah 250 ml. Tutup, kocok dan biarkan lapisan terpisah. Pindahkan lapisan bawah diklorometan ke dalam labu kaca borosilikat bersumbat dan buang lapisan atas. Paparkan lapisan diklorometan pada sinar matahari langsung selama 10 - 15 menit. Pipet 1 ml ke dalam vial. Uapkan pada udara terbuka atau dengan aliran gas nitrogen P hingga kering. Tambahkan 1 ml *Pelarut* dan aduk hingga larut. [Catatan *Larutan ini disimpan pada lemari pendingin dan dapat digunakan selama kromatogram yang diperoleh seperti tertera pada Prosedur sesuai dengan kromatogram dari identifikasi puncak analog 1-keto ketorolak dan analog 1-hidroksi ketorolak dan pengukuran resolusi antara analog 1-keto ketorolak dan ketorolak.*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 313 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi $L7$ dengan ukuran partikel 5 μ m dan pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif analog ketorolak 1-keto, analog ketorolak 1-hidroksi dan ketorolak berturut-turut adalah lebih kurang 0,63; 0,89 dan 1,0 dan resolusi, R , antara analog 1-keto ketorolak dan ketorolak tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI KETOROLAK TROMETAMIN Ketorolac Tromethamine Injection

Injeksi Ketorolak Trometamin adalah larutan steril Ketorolak Trometamin. Mengandung Ketorolak Trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Ketorolak Trometamin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Buat campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1) dan lakukan kromatografi terhadap campuran tersebut seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Kromatogram memberikan dua puncak utama yang sesuai dengan puncak ketorolak dan baku internal.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,8 unit Endotoksin FI per mg ketorolak trometamin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 6,9 dan 7,9.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air-asam asetat glasial P* (55:44:1). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Resolusi dapat ditingkatkan dengan menambah jumlah air dalam *Fase gerak*.

Pelarut Campuran *metanol P-air* (1:1).

Larutan baku internal Buat larutan *naproksen P* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml. [Catatan Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya.]

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan Lindungi larutan dari pengaruh cahaya.]

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 12 mg ketorolak trometamin, ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu ukur 50-ml kedua, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan Lindungi kedua larutan ini dari pengaruh cahaya.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ketorolak dan naproksen, berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara ketorolak dan naproksen tidak kurang dari 5,4; efisiensi kolom dari puncak ketorolak tidak kurang dari 2700 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*; *V* adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan untuk menyiapkan *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ketorolak terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang, terlindung cahaya.

TABLET KETOROLAK TROMETAMIN

Ketorolac Tromethamine Tablet

Tablet Ketorolak Trometamin mengandung Ketorolak Trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Buat campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1), lakukan kromatografi terhadap campuran tersebut seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatogram hanya memberikan dua puncak utama yang sesuai dengan puncak ketorolak dan baku internal.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 600 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ketorolak Trometamin BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 322 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai untuk memperoleh kadar ketorolak trometamin setara dengan lebih kurang 0,1 mg per ml. Tambahkan sejumlah air lebih kurang 10% dari volume labu dan sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah *metanol P* hingga lebih kurang 40% dari volume labu dan sonikasi lebih kurang 10 menit untuk melarutkan ketorolak trometamin. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus atau biarkan mengendap. Pipet 6 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 322 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3$. $C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{CV}{120} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml labu tentukur yang digunakan pada tahap awal ketika tablet melarut; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pelarut, Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Injeksi Ketorolak Trometamin*.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, untuk memperoleh kadar setara dengan lebih kurang 0,2 mg ketorolak trometamin per ml. Tambahkan sejumlah air lebih kurang 10% dari volume labu dan sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah *metanol P* hingga lebih kurang 40% dari volume labu dan sonikasi lebih kurang 10 menit untuk melarutkan ketorolak trometamin. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus atau biarkan mengendap. Pipet 5 ml beningan dan 5 ml *Larutan baku internal*, ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya.]

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Injeksi Ketorolak Trometamin*. Hitung jumlah dalam mg Ketorolak Trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3$. $C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CV}{10} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*; *V* adalah volume dalam ml labu tentukur yang digunakan pada tahap awal ketika tablet melarut; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ketorolak terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang, terlindung cahaya dan kelembaban yang berlebihan.

KIMOTRIPSIN Chymotrypsine

Kimotripsin [9004-07-3]

Kimotripsin adalah enzim proteolitik yang dihablurkan dari ekstrak kelenjar pankreas sapi, *Bos taurus* Linné (Familia *Bovidae*). Mengandung tidak kurang dari 1000 unit Kimotripsin FI per mg dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, potensi tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Serbuk hablur atau serbuk amorf; putih sampai putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Jumlah setara dengan 100.000 unit Kimotripsin FI larut dalam 10 ml air dan dalam 10 ml larutan natrium klorida 0,9%.

Baku pembanding *Kimotripsin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan di dalam lemari pendingin. Biarkan isi mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Hablur Tripsin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, di dalam lemari pendingin. Biarkan isi mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp.* dan *Staphylococcus aureus*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam oven hampa udara pada suhu 60°C selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,5%.

Tripsin Tidak lebih dari 1%.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat uji dalam 10,0 ml air.

Dapar tris (hidroksimetil)aminometana 0,08 M, pH 8,1
Larutkan 294 mg kalsium klorida *P* dalam 40 ml

tris(hidroksimetil)aminometana 0,20 M, atur pH 8,1 dengan asam klorida 1 N dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan substrat Timbang 98,5 mg *p-toluensulfonil L-argininmetil ester hidroklorida P* yang sesuai untuk penetapan kadar tripsin, masukkan ke dalam labu tentukur 25 ml. Tambahkan *Dapar tris(hidroksimetil) amino metana* 0,08 M pH 8,1, goyang hingga substrat larut. Tambahkan 0,25 ml merah metil-biru metilen LP, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur [Catatan Tetapkan kesesuaian dari substrat dengan melakukan Prosedur menggunakan sejumlah Hablur Tripsin BPI sebagai pengganti zat uji.] Pipet 50 µl *Larutan kimotripsin* ke dalam lempeng tetes tambahkan 0,2 ml *Larutan substrat*: tidak terjadi warna ungu dalam waktu 3 menit.

Penetapan kadar

Dapar fosfat 1/15 M pH 7,0 Larutkan 4,54 g kalium fosfat monobasa P dalam air hingga 500 ml. Larutkan 4,73 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dalam air hingga 500 ml. Campur 38,9 ml larutan kalium fosfat monobasa P dengan 61,1 ml larutan natrium fosfat dibasa P. Jika perlu atur pH 7,0 dengan menambahkan larutan natriumfosfat dibasa P tetes demi tetes.

Larutan substrat Timbang saksama lebih kurang 23,7 mg *N-asetil-L-tirosina etil ester P*, yang sesuai untuk penetapan kadar kimotripsin, larutkan dalam lebih kurang 50 ml *Dapar fosfat 1/15 M pH 7,0* dengan dihangatkan. Setelah dingin encerkan dengan dapar yang sama hingga 100 ml. [Catatan *Larutan substrat* dapat disimpan dalam keadaan beku dan digunakan setelah dicairkan, tetapi harus segera dibekukan setelah pembuatan.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam asam klorida 0,0012 N hingga kadar kimotripsin antara 12 dan 16 unit Kimotripsin FI per ml. Pengenceran benar, jika selama melakukan penetapan kadar, terjadi perubahan serapan antara 0,008 dan 0,012 dalam tiap selang waktu 30 detik.

Prosedur [Catatan Lakukan penyesuaian dari substrat dan periksa parameter spektrofotometer dengan melakukan Prosedur menggunakan Kimotripsin BPI sebagai pengganti zat uji.] Lakukan penetapan kadar menggunakan spektrofotometer yang dilengkapi dengan pengatur suhu $25^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ di dalam ruang sel. Ukur suhu di dalam sel reaksi sebelum dan sesudah pengukuran serapan, berbeda tidak lebih dari $0,5^{\circ}$. Pipet 0,2 ml asam klorida 0,0012 N dan 3,0 ml *Larutan substrat*, masukkan ke dalam sel. Masukkan sel ke dalam spektrofotometer, dan atur alat tersebut hingga serapan 0,200 pada panjang gelombang 237 nm. Pipet 0,2 *Larutan uji* ke dalam sel yang lain, tambahkan 3,0 ml *Larutan substrat*, masukkan ke dalam spektrofotometer. [Catatan *Lakukan tahapan penambahan dengan hati-hati dan waktu reaksi dimulai pada saat penambahan Larutan substrat.*] Ukur serapan dengan selang waktu 30 detik selama tidak kurang dari 5 menit. Ulangi prosedur ini dengan pengenceran yang sama sekurang-kurangnya 1 kali. Kecepatan konstan dari perubahan serapan lebih penting dari harga serapan

mutlak. Jika kecepatan perubahan tidak konstan selama tidak kurang dari 3 menit, ulangi pengujian, jika perlu gunakan kadar yang lebih rendah. Kecepatan perubahan serapan dalam penetapan ulang pada pengenceran yang sama sesuai dengan penetapan ulang pada pengenceran yang sama sesuai dengan penetapan pertama. Hitung perubahan serapan rata-rata per menit, menggunakan hanya harga dalam bagian waktu 3 menit dari kurva dengan perubahan kecepatan serapan yang konstan. Buat kurva serapan terhadap waktu. Satu unit Kimotripsin FI adalah aktivitas yang menyebabkan perubahan serapan 0,0075 per menit dalam kondisi seperti tertera dalam penetapan kadar. Hitung jumlah unit Kimotripsin FI per mg, dengan rumus:

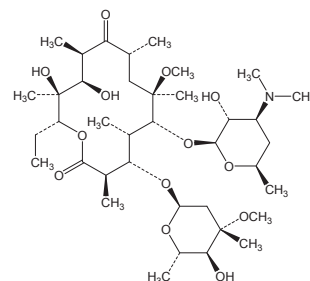
$$\frac{(A_2 - A_1)}{(0,0075TW)}$$

A_2 adalah serapan garis lurus pembacaan awal; A_1 adalah waktu dalam serapan garis lurus pembacaan akhir; T adalah waktu dalam menit, antara awal dan akhir pembacaan; W adalah bobot kimotripsin dalam mg per volume larutan yang digunakan untuk penetapan serapan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindari terkena panas yang berlebihan.

KLARITROMISIN

Clarithromycin



6-O-Metil-6-O-metileritromisin [81103-11-9]

$C_{38}H_{69}NO_{13}$

BM 747,95

Klaritromisin mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol absolut, dalam metanol, dalam asetonitril dan dalam dapar fosfat pH 2 - 5; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding Klaritromisin BPI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Klaritromisin untuk identifikasi BPI.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klaritromisin BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara -94° dan -102°, lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *metilen klorida P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1 mg per 500 ml dalam campuran air-metanol *P* (19:1).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj. Gunakan *Pelarut*, *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *blangko* sebagai berikut:

Pelarut Larutan *dioksan P* 85% dalam air.

Larutan uji Masukkan 1 g zat dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 12 ml larutan ini dan masukkan dalam tabung pembanding warna.

Blangko Campurkan 10 ml *Pelarut* dan 2 ml *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna.

Larutan baku Lakukan pengenceran terhadap *Larutan baku timbal* (mengandung 100 bpj Pb) menggunakan *Pelarut* hingga kadar 1 bpj Pb. Tambahkan 10 ml larutan ini dan 2 ml *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0%; tidak lebih dari 4 cemaran yang lebih dari 0,4% dan total cemaran tidak lebih dari 3,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang 4,76 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10) atau larutan *kalium hidroksida P* 45%.

Larutan B Asetonitril P.

Fasa gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (50:50).

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 75 mg *Klaritromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml *asetonitril P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 5 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 3 Pipet 1 ml *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung 0,0075 mg per ml *Klaritromisin BPFI*.

Larutan baku 4 Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Klaritromisin untuk Identifikasi BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 5 ml *asetonitril P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml *asetonitril P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-32	75-40	25-60	Gradien Linier
32-34	40	60	Isokratik
34-36	40-75	60-25	Gradien Linier
36-42	75	25	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 4*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif cemaran A, cemaran B, cemaran C, cemaran D, cemaran E, cemaran F, cemaran G, cemaran H, cemaran I, cemaran J, cemaran K, cemaran L, cemaran M, cemaran N, cemaran O, cemaran P dan klaritromisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,42; 0,79; 0,89; 0,96; 1,27; 1,33; 1,72; 1,82; 0,38; 0,63; 1,59; 0,74; 0,81; 1,15; 1,38; 1,35 dan 1,0; perbandingan puncak dan lembah (H_p/H_v) dari cemaran D dan klaritromisin tidak kurang dari 3,0; H_p adalah tinggi puncak cemaran D dari garis dasar dan H_v adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak ini dari puncak klaritromisin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak utama klaritromisin tidak lebih dari 1,7.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Pengencer*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3*, *Larutan baku 4* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase dari masing-masing senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C_s}{W} \right) \left(\frac{r_i F}{r_s} \right) P$$

C_s adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 3*; W adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada kromatogram *Larutan uji*; F adalah faktor koreksi 1,0; kecuali untuk cemaran G dan H masing-masing 0,27 dan 0,15 yang

dihitung dari waktu retensi relatif terhadap puncak klaritromisin lebih kurang 1,72 dan 1,82; r_s adalah respons puncak utama klaritromisin pada kromatogram *Larutan baku* 3; dan P adalah kemurnian *Klaritromisin BPF* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku* 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, *Pengencer*, *Larutan baku* 4 dan *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis*.

Larutan baku Gunakan *Larutan baku* 1 seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dalam zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C_s}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right) P$$

C_s adalah kadar *Klaritromisin BPF* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak klaritromisin *Larutan uji* dan *Larutan baku*; dan P adalah kemurnian *Klaritromisin BPF*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLARITROMISIN UNTUK SUSPENSİ ORAL Clarithromycin for Oral Suspension

Klaritromisin Untuk Suspensi Oral adalah campuran kering Klaritromisin, zat pendispersi, pengencer, pengawet dan perisa. Klaritromisin untuk suspensi oral mengandung Klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, 25 atau 50 mg per ml jika dikonsitusi seperti yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klaritromisin BPF*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPF*, $C_{39}H_{71}NO_{13}$, BM 762,00 tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Untuk serbuk dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk serbuk dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,4; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dikonsitusikan seperti tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa* 0,067 M (600:400), atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPF*, larutkan dalam *metanol P*, kocok dan jika perlu sonikasi hingga kadar lebih kurang 2100 μ g per ml, masukkan dalam perhitungan potensi *Klaritromisin BPF*, dalam μ g per mg. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil dan gunakan filtrat sebagai *Larutan baku*. Larutan mengandung klaritromisin lebih kurang 415 μ g per ml.

Larutan uji Konsitusikan suspensi oral klaritromisin seperti tertera pada etiket. Pindahkan sejumlah volume suspensi terkonstitusi setara dengan lebih kurang 1 - 2 g klaritromisin, dengan bantuan 330 ml *kalium fosfat dibasa* 0,067 M ke dalam labu tentukur 1000-ml yang telah berisi lebih kurang 50 ml *kalium fosfat dibasa* 0,067 M. Kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sonikasi selama lebih kurang 30 menit dan biarkan dingin. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Aduk dengan pengaduk magnetik selama 60 menit. Biarkan mengendap, pipet sejumlah volume beningan setara lebih kurang 20 mg klaritromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak klaritromisin

tidak kurang dari 2100 lempeng teoritis jika dihitung dengan rumus:

$$5,545 \left(\frac{t}{w_{h/2}} \right)^2$$

faktor ikutan tidak kurang dari 1,0 dan tidak lebih dari 1,7; faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 2,5 dan tidak lebih dari 6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dalam tiap ml suspensi oral terkonstitusi dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{Vv} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml suspensi oral terkonstitusi yang digunakan dalam *Larutan uji*; v adalah volume dalam ml beningan yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KLARITROMISIN

Clarithromycin Tablet

Tablet Klaritromisin mengandung Klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klaritromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI* ($C_{39}H_{71}NO_{13}$ BM 762,00); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Dapar natrium asetat 0,1 M Larutkan 13,61 g *natrium asetat trihidrat P* dalam air, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat 0,1 M*.

Media disolusi: 900 ml *Dapar natrium asetat 0,1 M*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Gunakan alikuot

yang diencerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar klaritromisin lebih kurang 125 µg per ml, sebagai larutan uji. Hitung jumlah dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dengan rumus:

$$900(CD) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

D adalah faktor pengenceran yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji*, notasi yang lain seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,067 M* (650:350), atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk proses melarutkan hingga kadar klaritromisin lebih kurang 625 µg per ml, masukkan dalam perhitungan potensi *Klaritromisin BPFI*, dalam µg per mg. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Larutan ini mengandung klaritromisin lebih kurang 125 µg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 625 µg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan sejumlah tablet yang setara dengan lebih kurang 2000 mg klaritromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 350 ml *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap. Pipet 3 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung

berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klaritromisin dan *Senyawa sejenis A klaritromisin* berturut-turut lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klaritromisin dan senyawa sejenis *A klaritromisin* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak klaritromisin tidak kurang dari 750 lempeng teoritis jika dihitung menggunakan rumus:

$$5,545 \left(\frac{t}{w_{h/2}} \right)^2$$

faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 hingga 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{50}{3} \right) \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET LEPAS LAMBAT KLARITROMISIN Clarithromycin Extended-Release Tablet

Tablet Lepas Lambat Klaritromisin mengandung klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan

tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klaritromisin BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI* ($C_{39}H_{71}NO_{13}$ BM 762,00) tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,3 M pH 6,0* yang dibuat dengan melarutkan 816,5 g *kalium fosfat monobasa P* dan 48 g *natrium hidroksida P* dalam lebih kurang 4000 ml air, campur dan encerkan dengan air hingga 20.000 ml. Atur pH hingga 6,0±0,05 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 1 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30, 45, 60 dan 120 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh lima larutan yang diketahui kadar antara 60 - 600 µg per ml.

Larutan uji Saring sebagian aliquot melalui penyaring polietilen dengan porositas 35 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) lima *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Buat analisis regresi linier untuk memperoleh kurva baku, dengan menggunakan respons puncak setiap *Larutan baku* terhadap masing-masing kadar. Hitung jumlah klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dalam setiap interval waktu tertentu, dengan menggunakan respons puncak *Larutan uji* dan regresi linier *Larutan baku*. *Toleransi* Persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel Penerimaan* sebagai berikut:

Tabel Penerimaan

Level	Waktu (menit)	Jumlah terlarut (batas masing-masing)	Jumlah terlarut (batas rata-rata)
L ₁	30	Tidak lebih dari 65%	—
	45	Antara 55% dan 85%	—
	60	Tidak kurang dari 75%	—
	120	Tidak kurang dari 85%	—
L ₂	30	Tidak lebih dari 75%	Tidak lebih dari 65%
	45	Antara 45% dan 95%	Antara 55% dan 85%
	60	Tidak kurang dari 65%	Tidak kurang dari 75%
	120	Tidak kurang dari 75%	Tidak kurang dari 85%
Level	Waktu (menit)	Jumlah terlarut (batas masing-masing)	Jumlah terlarut (batas rata-rata)
L ₃	30	Tidak lebih dari 2 tablet melepaskan lebih dari 75% dan tidak ada satupun tablet melepaskan lebih dari 85%	Tidak lebih dari 65%
	45	Tidak lebih dari 2 tablet melepaskan di luar rentang 45% hingga 95% dan tidak ada satupun tablet melepaskan di luar rentang 35% hingga 105%	Antara 55% dan 85%
	60	Tidak lebih dari 2 tablet melepaskan kurang dari 65% dan tidak ada satupun tablet melepaskan kurang dari 55%	Tidak kurang dari 75%
	120	Tidak lebih dari 2 tablet melepaskan kurang dari 75% dan tidak ada satupun tablet melepaskan kurang dari 65%	Tidak kurang dari 85%

Uji 2 Jika sediaan memenuhi uji ini maka pada etiket dicantumkan memenuhi syarat Uji Disolusi 2.

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,05 M pH 6,8* mengandung *natrium lauril sulfat P 0,5%*. Awaudarkan dengan cara hampa udara atau sonikasi.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 2, 12 dan 24 jam

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat 0,067M pH 2,5 Larutkan 9,2 g *natrium fosfat monobasa monohidrat P* dalam lebih kurang 800 ml air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat 0,067 M pH 2,5 (65:35)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 56 mg *Klaritromisin BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml *metanol P*, sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Sentrifus alikuot pada 2500 rpm selama 10 menit, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang

dari 2000; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dalam mg per ml dengan rumus:

$$C_S \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase $C_{38}H_{69}NO_{13}$ terlarut menggunakan koreksi volume:

$$\frac{\left[\{C_n \times [900 - V_U (n - 1)]\} + \left[\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_U \right] \right]}{LC} \times 100$$

C_n adalah kadar klaritromisin dalam mg per ml *Larutan uji* pada setiap titik waktu; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; V_U adalah volume dalam ml alikuot yang diambil pada setiap titik waktu; n adalah jumlah titik waktu [*Catatan Penjumlahan klaritromisin yang diambil pada titik-titik waktu sampling sebelumnya dapat dilakukan hanya jika $n > 1$*]; 100 adalah faktor konversi persentase dan LC adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg.

Toleransi Persentase jumlah klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel* sebagai berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	Tidak lebih dari 20%
12	Antara 45% dan 75%
24	Tidak kurang dari 80%

Uji 3 Jika sediaan memenuhi uji ini maka pada etiket dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 3*.

Media disolusi: 1000 ml *dapar asetat pH 4,75* dibuat dengan melarutkan 3,59 g *natrium asetat trihidrat P* dan 11,0 ml *asam asetat 2 N* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 4,75 dengan penambahan *asam asetat 2 N*.

Alat tipe 1: 50 rpm; 10 mesh.

Waktu: 1, 2, 4, 8 dan 12 jam

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat 0,067 M Larutkan 9,12 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar fosfat 0,067 M (65:35)*, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan, hingga kadar lebih kurang 625 µg per ml, masukkan dalam perhitungan potensi *Klaritromisin BPFI* dalam µg per mg.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung klaritromisin lebih kurang 125 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 625 µg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ambil 10 ml alikuot. Pipet 3 ml, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Tambahkan 10 ml *Media disolusi* pada setiap labu disolusi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klaritromisin dan senyawa sejenis *A* klaritromisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klaritromisin dan senyawa sejenis *A* klaritromisin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak klaritromisin tidak

kurang dari 750 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dalam per ml dengan rumus:

$$C_S \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase klaritromisin terlarut menggunakan koreksi zat yang terambil pada titik waktu $n \geq 2$:

$$\frac{(C_n \times 900) + \left[\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_U \right] \times 100}{LC}$$

C_n adalah kadar klaritromisin dalam mg per ml *Larutan uji* pada titik waktu ke n ; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; V_U adalah volume alikuot pada setiap titik waktu dalam ml; n adalah titik waktu (pada 2 jam, $n=2$), penjumlahan kadar *Larutan uji* dari pertama hingga titik waktu ke $(n-1)$ (hanya berlaku untuk $n \geq 2$); 100 adalah faktor konversi persentase; LC adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg.

Toleransi Persentase jumlah klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel* sebagai berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	Tidak lebih dari 15%
2	Antara 10% dan 30%
4	Antara 35% dan 55%
8	Tidak kurang dari 80%
12	Tidak kurang dari 90%

Uji 4 Jika sediaan memenuhi uji ini maka pada etiket dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 4*.

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 6,0* yang dibuat dengan melarutkan 68,0 g *kalium fosfat monobasa P* dan 1,8 g *natrium hidroksida P* dalam 10.000 ml air, atur pH hingga $6,0 \pm 0,1$ dengan penambahan *natrium hidroksida encer LP* atau *asam fosfat P*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 2, 4, 8 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga $4,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *natrium hidroksida encer LP* atau *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar* (64:36), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Klaritromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan lebih kurang 30 ml *Media disolusi* dan sonikasi selama lebih kurang 10 menit hingga larut. Tambahkan 2 ml *metanol P* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan alikuot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 203 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dalam satu ml dengan rumus:

$$C_s \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase klaritromisin terlarut pada setiap titik waktu dengan rumus:

$$\frac{C_n \times [900 - (n - 1) \times V_s] + (C_1 + C_2 + \dots + C_{n-1}) \times V_s \times 100}{LC}$$

C_n adalah kadar klaritromisin dalam mg per ml *Larutan uji* pada setiap titik waktu; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; V_s adalah volume alikuot yang diambil pada setiap titik waktu dalam ml dan *LC* adalah jumlah dalam mg yang tertera pada etiket.

Toleransi Persentase jumlah klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel* sebagai berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	Tidak lebih dari 25%
4	Antara 20% dan 40%
8	Antara 45% dan 75%
12	Tidak kurang dari 80%

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Klaritromisin*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan sejumlah tablet yang setara dengan lebih kurang 2000 mg klaritromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan lebih kurang 350 ml *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sonikasi selama 30 menit. Biarkan hingga suhu ruang dan biarkan selama tidak kurang dari 16 jam. Campur dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap. Pipet 3 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Klaritromisin*. Hitung jumlah dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tiap tablet lepas lambat dengan rumus:

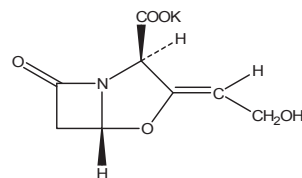
$$\left(\frac{50}{3} \right) \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; N adalah jumlah tablet yang digunakan; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, lindungi dari cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika hanya menggunakan *Uji I*.

KLAVULANAT KALIUM Clavulanate Potassium



Kalium (Z)-(2R,5R)-3-(2-hidroksietilidena)-7-okso-4-oksa-1-azabisiklo [3.2.0] heptan-2-karboksilat [61177-45-5]
 $C_8H_8KNO_5$ BM 237,25

Klavulanat Kalium mengandung tidak kurang dari 75,5% dan tidak lebih dari 92,0% asam klavulanat, $C_8H_9NO_5$,

dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Klavulanat Litium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin. *Kalium Klavam-2-Karboksilat BPFI*; setiap vial mengandung 3 µg kalium klavam-2-karboksilat yang terdispersi dalam poli (vinilpirolidon). Untuk penggunaan secara kuantitatif, rekonstitusi seluruh isi vial dengan sejumlah volume air yang sesuai. Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. Larutan baku dapat disimpan dalam lemari pendingin selama 1 minggu. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Kalium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,5 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per mg, jika pada etiket tertera bahwa klavulanat kalium steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan steril.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket tertera bahwa klavulanat kalium steril, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

Kalium klavam-2-karboksilat Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,1 M*, atur pH hingga 4,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Klavam-2-karboksilat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 30 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel

3 - 10 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asam klavam-2-karboksilat dan asam klavulanat berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung persentase kalium klavam-2-karboksilat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times 100$$

C_S adalah kadar *Kalium Klavam-2-karboksilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam klavam-2-karboksilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Amin alifatik Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 50 µl *3-metil-2-pentanon P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing lebih kurang 80 mg senyawa amin berikut: 1,1-dimetiletilamin, dietilamin, tetrametiletildiamin, 1,1,3,3-tetrametilbutilamin dan N,N'-diisopropiletildiamin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 2 N* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*; 10,0 ml *natrium hidroksida 2 N*; 5,0 ml *isopropil alkohol P* dan 5 g *natrium klorida P*. Kocok selama 1 menit dan sentrifus sampai terbentuk lapisan terpisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*; 5,0 ml larutan *natrium hidroksida 2 N*; 5,0 ml *isopropil alkohol P* dan 5 g *natrium klorida P*. Kocok selama 1 menit dan sentrifus sampai terbentuk lapisan terpisah. Gunakan lapisan atas.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 50 m x 0,53 mm, berisi bahan pengisi *G41* dengan tebal lapisan 5 µm. Atur suhu kolom, injektor dan detektor seperti pada tabel berikut:

	Waktu (menit)	Suhu (° C)	Eluasi
Kolom	0-7	35	Isotermal
	7-10,8	35-150	Gradien linier
	10,8-25,8	150	Isotermal
Injektor		200	
Detektor		250	

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 8 ml per menit. “*Split ratio*” 1:10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 1,1-dimetiletilamin, dietilamin, isopropil alkohol, tetrametiletildiamin, 1,1,3,3-tetrametilbutilamin, N,N'-diisopropil-etilendiamin, bis(2-metilamino)etil eter berturut-turut lebih kurang 0,55; 0,76; 1,0; 1,07; 1,13; 1,33; dan 1,57.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dengan rumus:

$$0,2 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak analit dari *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran selain dari senyawa yang diperoleh dari *Larutan baku* menggunakan rumus yang sama, kecuali untuk r_s menggunakan respons puncak yang sesuai dengan puncak 1,1-dimetiletilamin.

Asam 2-etilheksanoat Tidak lebih dari 0,8%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah asam 3-sikloheksil propionat, larutkan dalam *sikloheksan P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 75 mg asam 2-etilheksanoat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga dan tambahkan 4,0 ml *asam klorida 4 N*. Kocok selama 1 menit dan diamkan hingga terbentuk dua lapisan terpisah. Jika perlu sentrifus. Pisahkan lapisan bawah, dan simpan lapisan atas. Ambil lapisan bawah, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok selama 1 menit. Diamkan hingga lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifus. Ambil lapisan atas, gabungkan dengan lapisan atas yang diperoleh sebelumnya.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 4,0 ml *asam klorida 4 N* dan kocok dua kali, tiap kali dengan 1,0 ml *Larutan baku internal*. Diamkan sampai lapisan memisah, jika perlu sentrifus. Gunakan gabungan lapisan atas.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 25 m x 0,200,53 mm, berisi bahan pengisi G35 dengan tebal lapisan 1 µm. Atur suhu kolom, injektor dan detektor seperti pada tabel berikut:

	Waktu (menit)	Suhu (° C)	Kecepatan (° C/menit)	Eluasi
Kolom	0-2	40	-	isotermal
	2-7,3	40-200	30	gradien linier
	7,3-10,3	200	-	isotermal
Injektor		200	-	
Detektor		300		

Gunakan *hidrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 100 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak asam 2-etilheksanoat dan puncak asam 3-sikloheksilpropionat tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase asam 2-etilheksanoat dengan rumus:

$$2 \left(\frac{W_s}{W_u} \right) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

W_s adalah bobot dalam mg, asam 2-etilheksanoat yang terdapat dalam *Larutan baku*; W_u adalah bobot dalam mg, zat yang digunakan dalam *Larutan uji*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam 2-etilheksanoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,05 M*, atur pH hingga 4,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Larutan B Campuran *Larutan A-metanol P* (50:50).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klavulanat Litium BPFI*, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Klavulanat Litium BPFI* dan amoksisilin, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-4	100	0	isokratik
4-15	100-50	0-50	gradien linier
15-18	50	50	isokratik
18-24	50-100	50-0	isokratik
24-39	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam klavulanat dan puncak amoksisilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,5; faktor ikutan asam klavulanat tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom ditentukan dari puncak asam klavulanat, tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; dan resolusi, *R*, antara asam klavulanat dan amoksisilin, tidak kurang dari 13. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100C \left(\frac{237,3}{205,1} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Klavulanat Litium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 237,3 dan 205,1 berturut-turut adalah bobot molekul klavulanat kalium dan klavulanat litium; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak asam klavulanat dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar natrium fosfat pH 4,4 Larutkan 7,8 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 4,4±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar natrium fosfat pH 4,4-metanol P* (95:5), saring melalui penyaring membran porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klavulanat Litium BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah amoksisilin dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg amoksisilin dan 0,25 mg klavulanat litium per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 - 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dihitung dari puncak analit tidak kurang dari 550 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam klavulanat dan amoksisilin masing-masing adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan asam klavulanat, tidak kurang dari 3,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, asam klavulanat, C₈H₈NO₅, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

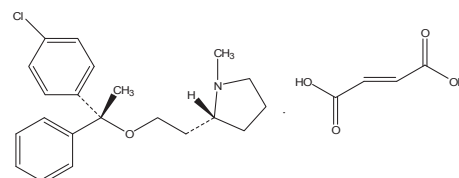
$$200C \left(\frac{P}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah *Klavulanat Litium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi asam klavulanat dalam µg per mg *Klavulanat Litium BPFI*; *W* adalah jumlah dalam mg klavulanat kalium dalam *Larutan uji*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KLEMASTIN FUMARAT Clemastine Fumarate



(+)-(2R)-2-[2-[(R)-p-Kloro-α-metil-α-fenilbenzil]-oksi]etil-1-metilpirolidina fumarat (1:1) [14976-57-9]

$C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$

BM 459,97

Klemastin Fumarat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; tidak berwarna sampai kuning pucat; tidak berbau. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam kloroform; sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Klemastin Fumarat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klemastin Fumarat BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *diisopropil eter P-asam format P-air* (70:25:5).

Larutan baku Larutkan 50 mg asam fumarat dalam 10,0 ml larutan *etanol P* (8 dalam 10) dengan sedikit dihangatkan.

Larutan uji Larutkan 40 mg zat dalam 2,0 ml larutan *etanol P* (8 dalam 10), dengan sedikit dihangatkan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* dan keringkan dengan aliran udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 100° selama 30 menit, dinginkan, semprot dengan *kalium pemanganat 0,1 M*, segera dikeringkan dengan aliran udara hangat: harga R_f warna dan intensitas bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

Kejernihan dan warna larutan

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 10,0 ml *metanol P*.

Larutan pembanding Campur 2,5 ml *natrium klorida 0,00002 M*; 2,5 ml air; 5,0 ml *asam nitrat 2,5 N* dan 1,0 ml *perak nitrat 0,1 N*. Gunakan larutan ini dalam waktu 5 menit.

Larutan padanan warna Campur 1 bagian volume *Larutan padanan C* seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> dengan 3 bagian volume air.

Prosedur Masukkan *Larutan uji*, *Larutan pembanding* dan 10,0 ml *Larutan padanan warna* secara terpisah ke dalam tabung reaksi diameter lebih kurang 12 mm. Amati *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* secara horizontal dengan latar belakang hitam: *Larutan uji* lebih jernih atau tidak lebih keruh dari *Larutan pembanding*. Amati

Larutan uji dan *Larutan padanan warna* secara horizontal dengan latar belakang putih: *Larutan uji* tidak berwarna atau tidak lebih intensif dari *Larutan padanan warna*.

pH <1071> Antara 3,2 dan 4,2; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1 dalam 10.

Rotasi jenis <1081> Antara +15,0° dan +18,0°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 100 mg per 10 ml, pada suhu 20°±0,5°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (90:40:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI*, larutkan dalam campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1) hingga kadar 0,10 mg; 0,08 mg; 0,06 mg; 0,04 mg dan 0,02 mg per ml sesuai dengan 0,5%; 0,4%; 0,3%; 0,2% dan 0,1% *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 5,0 ml campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, semprot lempeng dengan *Dragendorff LP*, kemudian disemprot dengan *hidrogen peroksida P 3%*. Harga R_f warna dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*. Jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%, dan tidak ada intensitas bercak lain selain bercak utama yang lebih dari 0,5%, dibandingkan terhadap *Enceran Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutkan dengan 60 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asamperklorat 0,1 N setara dengan 46,00 mg $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu tidak lebih dari 25°.

TABLET KLEMASTIN FUMARAT

Clemastine Fumarate Tablet

Tablet Klemastin Fumarat mengandung Klemastin Fumarat, $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klemastin Fumarat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak dan Penjerap Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi dalam Klemastin Fumarat*.

Pelarut Campuran kloroform *P*-metanol *P* (1:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 2,5 mg per ml.

Larutan uji masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2,5 mg klemastin fumarat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca. Tambahkan 10 ml *Pelarut*, kocok selama 20 menit. Saring, cuci residu dua kali masing-masing dengan 5 ml *Pelarut*. Campur filtrat dan cucian, uapkan dengan hampa udara sampai kering. Larutkan sisa dalam 1 ml *Pelarut*.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi dalam Klemastin Fumarat*. Totolkan masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku*; harga R_F bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *Dapar sitrat pH 4,0* yang dibuat dengan melarutkan 20,0 g *asam sitrat monohidrat P* dalam lebih kurang 1000 ml air, tambahkan 22,0 ml larutan *natrium hidroksida P* (3 dalam 10) dan 8,8 ml *asam klorida P*, campur dan encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Sentrifus 60 ml alikuot selama 20 menit pada 4000 rpm, pindahkan 50,0 ml beningan ke dalam corong pisah 125 ml. Pada corong pisah 125 ml kedua, masukkan 50,0 ml larutan baku yang dibuat dengan melarutkan sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI* dan diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sebanding dengan alikuot. Buat larutan blangko dalam corong pisah 125 ml ketiga, berisi 50,0 ml *Media disolusi* sebagai blangko. Pada masing-masing corong pisah tambahkan 10 ml larutan *jingga metil P* (2 dalam 10.000), campur, tambahkan 20,0 ml *kloroform P*. Kocok secara simultan selama 10 menit. Pisahkan lapisan kloroform dan sentrifus selama 10 menit pada 4000 rpm. Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan larutan uji, larutan baku dan blangko pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm.

Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{26}ClHO \cdot C_4H_4O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan pewarna Larutkan 100 mg *ungu bromo kresol P* dalam 1000 ml *asam asetat 0,33 N*.

Asetat metanol Encerkan 100 ml *metanol P* dengan *asam asetat 0,33 N* hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Klemastin Fumarat BPFI*. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10 ml *metanol P* dan encerkan dengan *asam asetat 0,33 N* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Asam-metanol* sampai tanda.

Larutan uji Campur serbuk halus dari 1 tablet dengan sejumlah volume *Asetat-metanol* hingga kadar klemastin fumarat lebih kurang 27 μ g per ml. Kocok selama 30 menit, saring, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Masukkan masing-masing 15,0 ml *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Asetat metanol* sebagai blangko secara terpisah ke dalam tiga corong pisah 125 ml pada masing-masing corong pisah, tambahkan 25 ml *Larutan pewarna* dan 50,0 ml *kloroform P*, kocok selama 15 menit. Biarkan lapisan memisah dan saring lapisan kloroform. Ukur serapan larutan kloroform dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 406 nm, menggunakan larutan blangko. Hitung jumlah dalam mg klemastin fumarat, $C_{21}H_{26}ClHO \cdot C_4H_4O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah mg klemastin fumarat dalam tablet seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Klemastin Fumarat BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar klemastin fumarat dalam μ g per ml *Larutan uji* berdasarkan kadar yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7 Timbang lebih kurang 9,47 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan A*). Timbang lebih kurang 9,08 g *kalium fosfat monobasa P*, masukan ke dalam labu tentukur 1000-ml kedua, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan B*). Campur 612 ml *Larutan A* dan 388 ml *Larutan B*.

Dapar fosfat encer Campur 1 bagian volume *Dapar fosfat pH 7* dan 3 bagian volume air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-*dapar fosfat encer* (83:17), saring dan awaudarkan.

Larutan baku timbang saksama sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI*. Larutkan dalam campuran *metanol P-air* (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 14 mg klemastin fumarat, masukan ke dalam labu erlenmeyer 200 ml, tambahkan 100,0 ml campuran *metanol P-air* (1:1) kocok selama 30 menit, sentrifus dan saring, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*, kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* sebanyak 5 kali penyuntikan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klemastin fumarat, $C_{21}H_{23}ClNO \cdot C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan rumus:

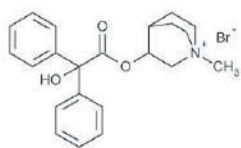
$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klemastin Fumarat BPFI* dalam mg per ml larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama klemastin fumarat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah penyimpanan dalam wadah tertutup baik.

KLIDINIUM BROMIDA

Clidinium Bromide



(±)-3-Hidroksi-1-metilkuinuklidinium bromida bensilat
[3485-62-9]

$C_{22}H_{26}BrNO_3$

BM 432,35

Klidinium Bromida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{22}H_{26}BrNO_3$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau. Optik tidak aktif. Melebur pada suhu 242°.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Klidinium Bromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Klidinium Bromida BPFI*; (3-hidroksi-1-metilkuinuklidinium bromida), $C_8H_{16}BrNO$, lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *3-Kuinuklidinil Bensilat BPFI*, $C_{21}H_{23}NO_3$. Lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klidinium Bromida BPFI*.

B. Larutkan lebih kurang 250 mg zat dalam 5 ml air dalam tabung reaksi, dinginkan dalam tangas es, tambahkan 5 ml *trinitrofenol LP* dan gores permukaan dalam tabung dengan batang pengaduk untuk pembentukan hablur. Kumpulkan endapan dalam kertas saring, cuci dengan air dingin dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; pikrat yang diperoleh melebur pada suhu antara 184° dan 189°, ketika diuji dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur <1021>*. [Perhatian Pikrat dapat meledak.]

C. Ke dalam larutan 100 mg zat dalam 2 ml air, tambahkan beberapa tetes *asam nitrat 2 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*; terbentuk endapan putih kekuningan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 ml air.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *aseton P-metanol P-air- asam klorida P* (70:20:5:5).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Larutkan 100 mg *Klidinium Bromida BPFI* dalam 1,0 ml *asam klorida metanol 0,1 N*.

Larutan baku 1 Larutkan 3,0 mg *3-kuinuklidinil bensilat BPFI* dalam 100 ml *asam klorida metanol 0,1 N* dan campur.

Larutan baku 2 Larutkan 100 mg *Klidinium Bromida BPFI* dalam 1,0 ml *asam klorida metanol P* dan tambahkan 20 µl larutan 25,0 mg *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFI* dalam 1,0 ml *asam klorida metanol 0,1 N*.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 1,0 ml *asam klorida metanol 0,1 N*.

Penampak bercak Larutkan 850 mg *bismut subnitrat P* dalam campuran 10 ml *asam asetat glasial P* dan 40 ml

air. Dalam wadah yang terpisah, larutkan 20 g kalium iodida P dalam 50 ml air. Campur ke dua larutan dan encerkan dengan larutan asam sulfat P (1 dalam 10) hingga 500 ml. Tambahkan $7,5 \pm 2,5$ g iodum P dan campur sampai larut.

Prosedur prapengembangan lempeng Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak dan biarkan merambat sampai lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit dan dinginkan.

Prosedur 1 (batas senyawa 3-kuinuklidinil bensilat) Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l Larutan baku, Larutan baku 1 dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh Fase gerak yang dibuat segar, biarkan merambat sampai lebih kurang 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 105° selama 10 menit, dinginkan dan semprot dengan kalium iodoplatinat LP; Harga R_f bercak utama dari Larutan uji sesuai dengan Larutan baku, dan tidak ada bercak Larutan uji yang sesuai dengan harga R_f bercak 3-kuinuklidinil bensilat (lebih kurang 0,8).

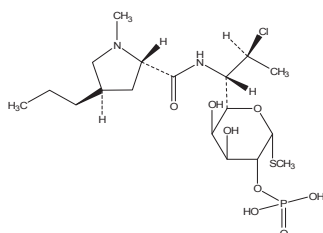
Prosedur 2 (batas senyawa sejenis A klidinium bromida) Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l Larutan baku 2 dan Larutan uji pada lempeng kromatografi yang telah dilakukan prapengembangan. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh Fase gerak yang dibuat segar, biarkan merambat sampai lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada 105° selama 10 menit, dinginkan dan semprot dengan Penampak bercak. Bercak dari Larutan uji pada harga R_f lebih kurang 0,4 tidak lebih besar dan intensif dibandingkan bercak lain dari Larutan baku 2; senyawa sejenis A klidinium bromida tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,2 g zat, larutkan dalam 80 ml asam asetat glasial P, jika perlu hangatkan. Dinginkan, tambahkan 15 ml raksa(II) asetat LP dan titrasi dengan asam perklorat dioksan 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko, jika perlu lakukan koreksi.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 43,24 mg $C_{22}H_{26}BrNO_3$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

KLINDAMISIN FOSFAT Clindamycin Phosphate



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidina karboksamido)-1-tio-L-treo- α -D-galakto-oktopiranosida 2-(dihidrogen fosfat) [24729-96-2]
 $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ BM 504,96

Klindamisin Fosfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 758 μ g Klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih; higroskopis; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol mutlak; sangat sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam klorofom, dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding Klindamisin Fosfat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klindamisin Fosfat BPFI, masing-masing telah dikeringkan pada suhu 100° selama 2 jam.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 6,0%.

Syarat lain Klindamisin fosfat untuk pembuatan injeksi klindamisin fosfat harus memenuhi Uji Daya Hipotensif <191>, menggunakan dosis uji 1,0 ml per kg, larutan yang mengandung klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ 5,0 mg per ml larutan natrium klorida P 0,9% steril.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Larutkan 10,54 g kalium fosfat monobasa P dalam 775 ml air, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P. Tambahkan 225 ml asetonitril P, campur dan saring. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada kromatografi <931>. [Catatan Atur kadar asetonitril P dalam Fase gerak tidak kurang dari 22% dan tidak lebih dari 25% untuk mempertahankan tahapan eluasi yang benar.]

Larutan baku internal Timbang sejumlah 4-hidroksiasetofenon P, larutkan dalam asetonitril P

hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml. Encerkan sejumlah volume larutan tersebut dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 24 mg *Klindamisin Fosfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif klindamisin fosfat dan 4'-hidroksiasetofenon masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2. Hitung jumlah dalam µg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$100CP \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ dalam µg per mg *Klindamisin Fosfat BPFI*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klindamisin fosfat terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI KLINDAMISIN

Clindamycin Injection

Injeksi Klindamisin mengandung Klindamisin Fosfat dalam *Air untuk Injeksi* setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Zat ini dapat dibekukan.

Baku pembanding *Klindamisin Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang

belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Benzil Alkohol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam gas inert (nitrogen atau argon) pada suhu antara 2° dan 8°, dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg klindamisin.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 10,54 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 775 ml air, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat *P*. Tambahkan 225 ml asetonitril *P*, campur dan saring. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *kromatografi* <931>. [Catatan Atur kadar asetonitril *P* dalam *Fase gerak* tidak kurang dari 22% dan tidak lebih dari 25% untuk mempertahankan tahapan eluasi yang tepat.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Fosfat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 300 mg klindamisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 7 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang sejumlah *Benzil Alkohol BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Tambahkan lebih kurang 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 25 mg *Klindamisin Fosfat BPFI*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klindamisin fosfat dan benzil alkohol tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi relatif klindamisin fosfat dan benzil alkohol berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{10}{7}\right)\left(\frac{CP}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam µg per ml *Klindamisin Fosfat BPFI*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak klindamisin fosfat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau dalam wadah plastik yang sesuai.

Penandaan Memenuhi syarat *Penandaan* seperti yang tertera pada *Injeksi*. Bila disimpam dalam kondisi beku, pada etiket tertera bahwa sediaan harus dicairkan terlebih dahulu segera sebelum digunakan; kondisi penyimpanan yang sesuai dari larutan yang telah dicairkan dan petunjuk bahwa larutan tidak boleh dibekukan kembali.

KLINDAMISIN UNTUK INJEKSI Clindamycin for Injection

Klindamisin untuk Injeksi mengandung sejumlah Klindamisin Fosfat, mempunyai potensi setara tidak kurang dari 758 µg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, per mg dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Klindamisin Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

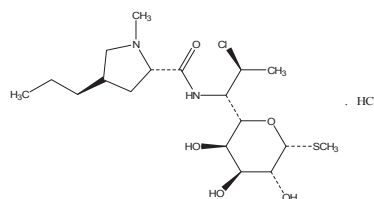
Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg klindamisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji. Menggunakan 6 g zat uji yang dilarutkan secara aseptik dalam 200 ml *Cairan A*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi*, *pH*, *Air*, *Sifat hablur* dan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Klindamisin Fosfat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

KLINDAMISIN HIDROKLORIDA Clindamycin Hydrochloride



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidinakarboxamido)-1-tio-L-treo-α-D-galaktoktopiranosida monohidroklorida [21462-39-5]

$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$

BM 461,44

$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl.H_2O$ [58207-19-5]

BM 479,46

Klindamisin Hidroklorida adalah garam Klindamisin Hidroklorida hidrat yang dihasilkan dengan cara klorinasi dari linkomisin. Mengandung potensi setara dengan tidak kurang dari 800 µg per mg Klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau atau bau lemah seperti merkaptan. Stabil di udara dan cahaya. Larutan bersifat asam dan memutar bidang polarisasi ke kanan.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam dimetilformamida dan dalam metanol; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton.

Baku pembanding *Klindamisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klindamisin Hidroklorida BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Senyawa sejenis 7-epiklindamisin tidak lebih dari 4,0%; klindamisin B tidak lebih dari 2,0%; masing-masing senyawa sejenis lain tidak lebih dari 1,0% dan total senyawa sejenis termasuk linkomisin tidak lebih dari 6,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Linkomisin Hidroklorida BPFI* dan *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg dan 1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan

ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk linkomisin, klindamisin B, epiklindamisin dan klindamisin berturut-turut adalah 0,4; 0,65; 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respon puncak selama tidak kurang dari enam kali waktu retensi puncak klindamisin. Hitung persentase linkomisin dalam klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$2,5 \left(\frac{C_L P_L}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_L adalah kadar *Linkomisin Hidroklorida BPFI* dalam g per ml *Larutan baku*; P_L adalah potensi linkomisin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, dalam µg per mg dalam *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; W adalah bobot dalam mg klindamisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak linkomisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase semua senyawa sejenis lain dalam klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$2,5 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_C} \right)$$

C adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam µg per mg dalam *Klindamisin Hidroklorida BPFI*; W adalah bobot dalam mg klindamisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_i adalah jumlah respons puncak semua senyawa sejenis selain linkomisin dari *Larutan uji*; r_C adalah respons puncak klindamisin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7,5 Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan kalium hidroksida 8 N.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 7,5-asetronitril P* (550:450) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan *Kenaikan perbandingan asetronitril P dalam Fase gerak menurunkan waktu retensi dan penurunannya*

meningkatkan resolusi antara 7-epiklindamisin dan klindamisin.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak klindamisin B dan puncak 7-epiklindamisin tidak kurang dari 2,4; resolusi, R , antara puncak 7-epiklindamisin dan puncak klindamisin tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom dihitung dari puncak klindamisin tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak klindamisin tidak lebih dari 1,2; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klindamisin tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak klindamisin, ukur respons puncak. Hitung potensi dalam µg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, tiap mg klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$125 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam µg per mg *Klindamisin Hidroklorida BPFI*; W adalah bobot dalam mg klindamisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut turut adalah respon puncak klindamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL KLINDAMISIN HIDROKLORIDA Clindamycin Hydrochloride Capsule

Kapsul Klindamisin Hidroklorida mengandung Klindamisin Hidroklorida, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% Klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klindamisin hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kloromatogram *Larutan uji* yang diperoleh seperti tertera pada *Penetapan kadar* sesuai dengan *Larutan baku* yang dibandingkan dengan baku internal.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 16 g asam *dl-10-kamfersulfonat P*, 8 g amonium asetat *P* dan 8 ml asam asetat glasial *P* dalam 1600 ml air. Tambahkan 2400 ml *metanol P* dan atur pH hingga $6,0 \pm 0,05$ dengan penambahan asam klorida *P* atau natrium hidroksida 5 *N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin hidroklorida BPFI* larutkan dengan *Media disolusi* sampai kadar seperti *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 μm . Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 2 g asam *dl-10-kamfersulfonat P*, 1 g amonium asetat *P* dan 1 ml asam asetat glasial *P* ke dalam labu tentukur 500-ml yang berisi 200 ml air, campur sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Atur pH hingga $6,0 \pm 0,01$ dengan penambahan asam klorida *P* atau larutan natrium hidroksida *P* (1 dalam 2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Masukkan 0,5 ml feniletal alkohol ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 90 mg *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, goyang hingga larut.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 75 mg klindamisin, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan kocok selama lebih kurang 30 menit, bila perlu sentrifus atau saring, hingga diperoleh larutan jernih.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 30 cm x 4 mm dan bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *Larutan baku internal* dan klindamisin berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

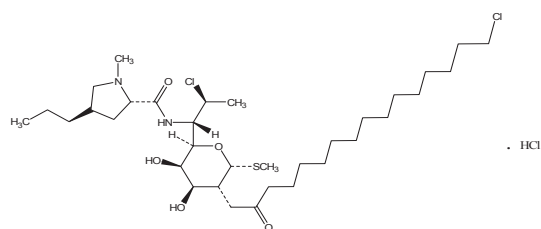
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dari serbuk isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$W \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot dalam mg klindamisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; *P* adalah potensi klindamisin dalam μg per mg *Klindamisin Hidroklorida BPFI*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klindamisin terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLINDAMISIN PALMITAT HIDROKLORIDA Clindamycin Palmitate Hydrochloride



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidinakarboxamido)-1-tio-L-treo-α-D-galakto-oktopiranosida 2-palmitat monohidroklorida
[25507-04-4]

C₃₄H₆₃ClN₂O₆S.HCl

BM 699,86

Klindamisin Palmitat Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 540 µg Klindamisin, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S, per mg.

Pemerian Serbuk amorf; putih atau hampir putih; bau khas.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam etilasetat dan dalam dimetilformamida; mudah larut dalam air, dalam benzen, dalam eter, dalam kloroform dan dalam etanol.

Baku pembanding *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 2,8 dan 3,8; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 10 mg zat per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih 3,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 2 g *natrium dokusat P* dan 1,54 g *amonium asetat P* dalam campuran 2 ml *asam asetat glasial P* dan 75 ml air. Encerkan dengan *metanol P* hingga 1000 ml, saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar klindamisin palmitat hidroklorida 0,14 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi dan kolom 30 cm x 3,9 mm dan bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung potensi klindamisin palmitat hidroklorida, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S, dalam µg per mg yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) P$$

C_S adalah kadar *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak klindamisin palmitat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI* dalam µg per mg.

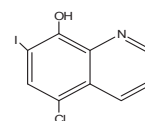
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLIOKUINOL

Iodoklorhidroksikuinolin

Vioform

Clioquinol



5-Kloro-7-iodo-8-kuinolinol [130-26-7]

C₉H₅ClINO

BM 305,50

Kliokuinol mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₉H₅ClINO, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 5 jam.

Pemerian Serbuk voluminus, mirip spons; putih kekuningan sampai kuning kecokelatan; bau khas lemah. Warna menjadi gelap jika terpapar cahaya. Melebur pada suhu lebih kurang 180° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam etil asetat panas dan dalam asam asetat glasial panas.

Baku pembanding *Kliokuinol BPFI*; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Buat larutan baku seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*, kecuali menggunakan 1,0 ml *piridin P* sebagai pengganti *Larutan baku internal* dan lakukan *Kromatografi gas* seperti pada *Penetapan kadar*. Waktu retensi puncak kliokuinol dari larutan uji sesuai

dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam *asam klorida 3 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kliokuinol BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 267 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Panaskan 100 mg zat dengan 5 ml *asam sulfat P*: terjadi uap iodin berlebih berwarna ungu.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Iodium bebas dan Iodida Tidak lebih dari 0,05% dihitung sebagai iodida. Kocok 1,0 g zat dengan 20 ml air selama 30 detik, diamkan 5 menit dan saring. Pada 10 ml filtrat tambahkan 1 ml *asam sulfat 2 N*, 2 ml *kloroform P* dan kocok: lapisan kloroform tidak berwarna ungu (iodium bebas). Ke dalam sisa filtrat, tambahkan 5 ml *asam sulfat 2 N* dan 1 ml *kalium bikromat LP*, kocok selama 15 detik: warna pada lapisan kloroform tidak lebih intensif dibandingkan dengan larutan yang dibuat sebagai berikut: Encerkan 2,0 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 6000) dengan air sampai 10 ml, tambahkan 6 ml *asam sulfat 2 N*, 1 ml *kalium bikromat LP* dan 2 ml *kloroform P* dan kocok selama 15 detik.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah pirena, larutkan dalam *piridin P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kliokuinol BPFI*, larutkan dalam campuran *piridin P-n-heksan P* (4:1) hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml. Masukkan 1,0 ml larutan ini ke dalam vial kaca ulir yang dilengkapi dengan septum, tambahkan 1,0 ml *bis (trimetilsilil) asetamida P* dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, tutup. Panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit dan dinginkan hingga suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg yang sebelumnya telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan campuran *piridin P-n-heksan P* (4:1) sampai tanda. Masukkan 1,0 ml larutan ini ke dalam vial kaca ulir yang dilengkapi dengan septum, tambahkan 1,0 ml *bis (trimetilsilil) asetamida P* dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, tutup. Panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit dan dinginkan hingga suhu ruang.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,83 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIAB* 80-100 mesh. Pertahankan suhu injektor

dan detektor masing-masing pada 170° dan 250° serta suhu kolom pada 165°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju aliran lebih kurang 30 ml per menit. Laju aliran hidrogen dan udara masing-masing 25 ml dan 500 ml per menit [*Catatan Kondisikan kolom pada suhu 200° dengan cara seperti tertera pada Kromatografi <931>*]. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *kliokuinol* dan *baku internal* tidak kurang dari 3.

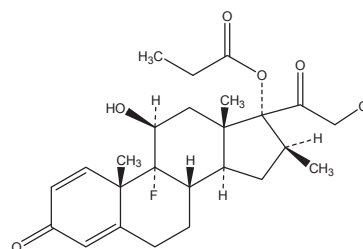
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif *kliokuinol* dan *pirena* berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg *kliokuinol*, C_9H_5ClINO , dengan rumus:

$$25C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Kliokuinol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *kliokuinol* dan *baku internal* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLOBETASOL PROPIONAT Clobetasol Propionate



21-Kloro-9-fluoro-11β,17-dihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17-propionat [25122-46-7]
 $C_{25}H_{32}ClFO_5$ BM 466,97

Klobetasol Propionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga krem.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam benzen dan dalam dietil eter; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam aseton, dalam dimetil sulfoksida, dalam kloroform, dalam metanol dan dalam dioksan.

Baku pembanding *Klobetasol Propionat BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa*

Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI [9 α -fluoro-11 β -hidroksi-16 β -metil-3-okso-androsta-1,4-diena-17 (*R*)-spiro-2'-[4'-kloro-5'-etilfuran-3' (2'¹H) on] (C₂₅H₃₀ClFO₄, BM 448,96), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klobetasol Propionat BPFI*.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 196°.

Rotasi jenis <1081> Antara +98° dan +104°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Tiap cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 0,1 mg per ml.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam klobetasol propionat yang digunakan dengan rumus :

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*, *natrium fosfat monobasa 0,05 M* (atur pH 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P 85%*) dan *metanol P (95:85:20)*. Saring dan awaudarkan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah beklometason dipropionat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klobetasol Propionat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan *Larutan baku internal* hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 0,04 mg *Klobetasol Propionat BPFI* per ml dan 0,08 mg beklometason dipropionat per ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung lebih kurang 0,001 mg *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI* dan 0,1 mg *Klobetasol Propionat BPFI* per ml dalam *Fase gerak*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lebih kurang untuk senyawa sejenis A klobetasol propionat, klobetasol propionat berturut-turut 1,1 dan 1,0, resolusi, *R*, antara klobetasol propionat dan senyawa sejenis klobetasol propionat A tidak kurang dari 1,5, efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak klobetasol propionat tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak klobetasol propionat tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif klobetasol propionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg klobetasol propionat, C₂₅H₃₂ClFO₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klobetasol Propionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan puncak klobetasol propionat terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

KRIM KLOBETASOL PROPIONAT

Clobetasol Propionate Cream

Krim Klobetasol Propionat adalah Klobetasol Propionat dalam basis krim yang sesuai. Mengandung Klobetasol Propionat, $C_{25}H_{32}ClFO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klobetasol Propionat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI* [9α -fluoro- 11β -hidroksi- 16β -metil 3-okso-androsta-1,4-diena-17(R)-spiro-2'-[4'-kloro-5'-etilfuran-3'(2'-4on)]] ($C_{25}H_{30}ClFO_4$, BM 448,96); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak campuran kloroform P-aseton P-etanol P (100:10:5).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klobetasol Propionat BPFI* dengan pelarut dan kadar yang sama dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Masukkan sejumlah krim yang setara dengan 0,75 mg klobetasol propionat ke dalam tabung sentrifuga tertutup 25-ml, tambahkan 10 ml *metanol P* dan tutup. Panaskan dalam tangas air pada suhu 60° selama lebih kurang 4 menit, angkat tabung, kocok kuat. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Dinginkan pada suhu ruang, tambahkan 3,5 ml air dan campur. Sentrifus pada lebih kurang 3500 rpm selama lebih kurang 10 menit. Pindahkan lebih kurang 5 ml beningan dalam corong pisah 100 ml, tambahkan 1 g *natrium klorida P* dan 10 ml air, campur. Ekstraksi dengan 5 ml *kloroform P* dengan pengocokan selama 1 menit, kumpulkan lapisan bawah dan uapkan dengan bantuan aliran uap nitrogen sampai kering. Larutkan residu dalam lebih kurang 0,5 ml *kloroform P*.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji*, lakukan uji seperti pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Batas mikroba <51> Memenuhi persyaratan uji *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Salmonella sp* dan jumlah seluruh koloni mikroba aerob tidak lebih dari 100 koloni per g.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klobetasol Propionat*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*, *natrium fosfat monobasa 0,05 M* (atur pH hingga 5,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P 50%*) dan *metanol P* (95:85:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 1,0 mg klobetasol propionat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan 15,0 ml *metanol P*. Kocok kuat untuk mendispersikan krim dan sentrifus pada kecepatan lebih kurang 3500 rpm selama lebih kurang 10 menit. Saring beningan melalui penyaring dengan porositas 0,45 μ m.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif untuk klobetasol propionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg klobetasol propionat, $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

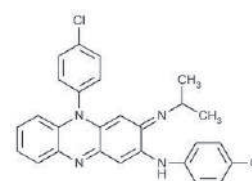
$$25C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Klobetasol Propionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan puncak klobetasol propionat terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang terkendali. Tidak boleh didinginkan.

KLOFAZIMIN

Clofazimin



3-(p-Kloroanilino)-10-(p-klorofenil)-2,10-dihidro-2-(isopropilimino)fenazin [2030-63-9]

$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$

BM 473,40

Klofazimin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan

Pemerian Hablur merah tua, melebur pada suhu lebih kurang 217° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform dan dalam benzen; agak sukar larut dalam etanol dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Klofazimin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada suhu ruang.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah larutan zat 5% dalam metilen klorida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klofazimin BPFI*.

B. Harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A* seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran metilen klorida *P*-*n*-propilalkohol *P* (10:1).

Larutan amonia Dibuat segar, pipet 1,0 ml amonium hidroksida *P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Penjerap Lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Segera sebelum digunakan uapi lempeng dengan uap amonia selama 30 menit dengan menggantungkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi lebih kurang 25 ml *Larutan amonia* [Catatan Cegah agar lempeng tidak terkena cairan.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI*, larutkan metilen klorida *P* hingga diperoleh *Larutan baku A* dengan kadar 0,5 mg per ml. Encerkan masing-masing sejumlah sejumlah volume *Larutan baku A* dengan metilen klorida *P* untuk membuat *Larutan baku B* dengan kadar 0,25 mg per ml dan *Larutan baku C* dengan kadar 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metilen klorida *P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku A*, *Larutan baku B* dan *Larutan baku C* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah *Penjerap*, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan bandingkan intensitas bercak lain dalam kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama dari kromatogram *Larutan baku* tersebut: tidak ada bercak lain dari kromatogram *Larutan uji*, lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku A*

(1,0%), dan jumlah intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 5 ml kloroform *P*, jika perlu panaskan. Tambahkan 20 ml aseton *P* dan 5 ml asam asetat glasial; *P*, titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N* *LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel berisi larutan jenuh kalium klorida *P*. Lakukan penetapan blanko

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 47,34 mg $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

KAPSUL KLOFAZIMIN

Clofazimine Capsule

Kapsul *Klofazimin* mengandung *Klofazimin*, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klofazimin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada suhu ruang.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada penetapan *Kemurnian kromatografi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Klofazimin BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Prosedur Masukkan masing-masing satu kapsul ke dalam tiap bejana disolusi, dan biarkan kapsul tenggelam pada dasar bejana sebelum dayung diputar. Amati kapsul dan rekam waktu yang diperlukan untuk setiap cangkang kapsul pecah.

Toleransi Memenuhi syarat jika seluruh kapsul yang diuji pecah tidak lebih dari 15 menit. Jika satu atau 2 kapsul pecah lebih dari 15 menit tetapi kurang dari 30 menit, ulangi pengujian menggunakan 12 kapsul. Dari total 18 kapsul yang diuji tidak boleh lebih dari 2 kapsul yang pecah lebih dari 15 menit tetapi kurang dari 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan amonia, Penjerap dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada Kemurnian kromatografi dalam Klofazimin.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klofazimin BPFI, larutkan dalam metilen klorida P hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml (Larutan baku A). Encerkan sejumlah Larutan Baku A dengan metilen klorida P hingga kadar 0,1 mg per ml (Larutan baku B) dan 0,04 mg per ml (Larutan baku C).

Larutan uji Timbang saksama isi kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg klofazimin, tambahkan 25 ml metilen klorida P dan 25 ml natrium hidroksida 0,1 N dan sonikasi selama 30 menit. Ambil lapisan metilen klorida dan saring melalui natrium sulfat anhidrat P.

Penetapan kadar

Asam klorida metanol 0,1 N Pipet 10 ml asam klorida P ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi lebih kurang 500 ml metanol P, campur dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan blangko Pipet 5 ml metilen klorida P ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Asam klorida metanol 0,1 N sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klofazimin BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap, dengan metilen klorida P hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Asam klorida metanol 0,1 N sampai tanda.

Larutan uji Keluarkan tidak kurang dari 20 isi kapsul dengan bantuan metilen klorida P. Larutkan dalam metilen klorida P, saring larutan melalui segumpal kapas dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, dengan metilen klorida P hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Asam klorida metanol 0,1 N sampai tanda.

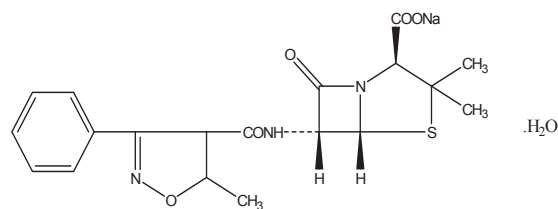
Prosedur Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 491 nm. Lakukan penetapan blangko. Hitung jumlah dalam mg, klofazimin, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Klofazimin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; L adalah jumlah klofazimin dalam mg, untuk tiap kapsul yang tertera pada etiket; D adalah kadar klofazimin dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah dalam etiket dan pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

KLOKSASILIN NATRIUM Cloxacillin Sodium



Mononatrium (2S,5R,6R)-6-[3-o-klorofenil]-5-metil-4-isoksazol karboksamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo (3,2,0) heptan-2-karboksilat monohidrat [7081-44-9]

$C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S \cdot H_2O$

BM 475,88

Anhidrat [642-78-4]

BM 457,86

Kloksasilin Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 825 µg kloksasilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, per mg.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding Kloksasilin Natrium BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Kloksasilin Natrium BPFI.

B. Memberikan reaksi Natrium yang tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Air <1031> Metode I Antara 3,0% dan 5,0%.

Dimetilanilin Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah naftalen P larutkan dalam sikloheksan P sehingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan baku Masukkan 50,0 mg N,N-dimetilanilin P ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml asam klorida 1 N, goyang hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1,0 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5,0 ml natrium hidroksida 1 N dan 1,0 ml Larutan baku internal, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 1 N*, goyang hingga larut, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* pada partikel penyangga *SIA* tersilanisasi dan pertahankan pada suhu 120°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Perbandingkan respons puncak dimetilnilin terhadap naftalen dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Larutkan 5,44 g kalium fosfat monobasa *P* dalam air hingga 2000 ml, atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 8 N.

Fase gerak Buat campuran *Pengencer acetonitril P* (75:25) saring dan awadarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kenaikan kadar asetonitril menurunkan waktu retensi kloksasilin.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloksasilin Natrium BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 220 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 5 menit hingga larut sempurna.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, untuk kloksasilin antara 2,2 dan 5,7; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0.

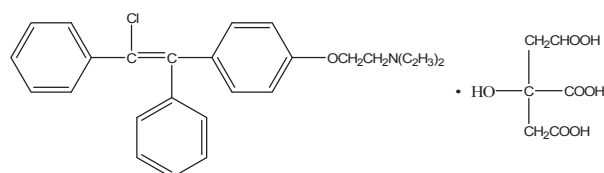
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg kloksasilin, C₁₉H₁₈ClN₃O₅S, dalam tiap mg, dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloksasilin Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah bobot kloksasilin dalam µg per mg *Kloksasilin BPFI*; *W* adalah bobot kloksasilin natrium yang digunakan dalam mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu tidak lebih dari 25°.

KLOMIFEN SITRAT Clomiphene Citrate



2-[p-(2-Kloro-1,2-difenilvinil)fenoksi] trietilamina sitrat (1:1) [50-41-9]

C₂₆H₂₈ClNO.C₆H₈O₇

BM 598,08

Klomifen Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% campuran isomer geometrik (E)- dan (Z)- dari C₂₆H₂₈ClNO.C₆H₈O₇, dihitung terhadap zat anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 30,0% dan tidak lebih dari 50,0% isomer-Z [(Z)-2-[4-(2-kloro-1,2-difeniletetil)fenoksi]-N,N-dietiletanamina 2-hidroksi-1,2,3-propanatrikarbok-silat (1:1).

Pemerian Serbuk; putih sampai kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam kloroform; mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Klomifen Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air <1031> Metode I* pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A* *Klomifen BPFI* [(E,Z)-2-[4-(1,2-Difeniletetil)fenoksi]-N,N-dietiletanamina hidro klorida] (C₂₆H₂₉NOHCl, BM 407,98); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>*.

B. Spektrum serapan ultraviolet 20 µg per ml dalam asam klorida 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klomifen Sitrat BPFI*.

C. Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 1,0%.

Logam berat<371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpi.

Isomer-Z Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Isomer-Z dari klomifen sitrat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_z}{r_i} \right)$$

r_z adalah respons puncak isomer-Z dalam *Larutan uji*; r_i adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Senyawa sejenis *Senyawa sejenis A* klomifen tidak lebih dari 2,0%; tiap cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 290 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L26*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A klomifen, isomer-Z dan isomer-E berturut-turut adalah lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,2; resolusi, R , antara senyawa sejenis A klomifen dan isomer-Z tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, R , antara isomer-Z dan isomer-E tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis untuk isomer-E; faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 untuk isomer-E dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk isomer-E dan isomer-Z.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak tiap cemaran; r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-trietilamin *P* (55:45:0,3) saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.] Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring. Pipet 10 ml larutan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* dan *Klomifen Sitrat BPFI* dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan berturut-turut dengan kadar lebih kurang 0,002 dan 0,05 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L26*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A klomifen, isomer-Z dan isomer-E berturut-turut adalah lebih kurang 0,9, 1,0 dan 1,2; resolusi, R , antara senyawa sejenis A klomifen dan isomer-Z tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, R , antara isomer-Z dan isomer-E tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis untuk isomer-E, faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 untuk isomer-E dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk isomer-E dan isomer-Z.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$, dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_{UE} + r_{UZ}}{r_{SE} + r_{SZ}} \right)$$

C adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_{UE} dan r_{UZ} berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* untuk isomer-E dan isomer-Z; r_{SE} dan r_{SZ} berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan baku* untuk isomer-E dan isomer-Z.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KLOMIFEN SITRAT **Clomiphene Citrate Tablet**

Tablet Klomifen Sitrat mengandung Klomifen Sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klomifen Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> dengan *Metode I* pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* [(E,Z-2-[4-(1,2-Difeniletetil)fenoksi]-N,N-dietilamina hidroklorida] ($C_{26}H_{29}NO.HCl$ BM 407,98); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 30 mg klomifen sitrat ke dalam tabung sentrifuga yang berisi lebih kurang 30 ml larutan *metanol P* dalam *asam klorida 0,1 N* (1 dalam 2). Tutup tabung, masukkan dalam tangas air pada suhu lebih kurang 37° selama 15 menit, kocok sesekali. Sentrifus, pisahkan beningan dan masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi mula-mula dengan 40 ml *n-heksan P*, kemudian dua kali, tiap kali dengan 25 ml *n-heksan P*; buang ekstrak. Basakan larutan dengan *natrium hidroksida 1 N*, ekstraksi endapan basa mula-mula dengan 50 ml *n-heksan P*, kemudian ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 ml *n-heksan P*, cuci kumpulan ekstrak dua kali dengan air. Keringkan ekstrak menggunakan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan *n-heksan P*, dengan menurunkan tekanan. Larutkan residu dengan lebih kurang 1,0 ml *karbon disulfida P*. Ukur serapan spektrum inframerah larutan uji dan larutan baku *Klomifen Sitrat BPFI*, yang dibuat dengan cara yang sama, seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* dan serapan larutan baku *Klomifen Sitrat BPFI* dalam media yang sama pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Klomifen Sitrat*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klomifen sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml *Fase gerak*, aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 30 menit. Keluarkan pengaduk magnetik dari dalam labu, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan saring. Pipet 10 ml larutan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. [Catatan Larutan stabil selama 24 jam.]

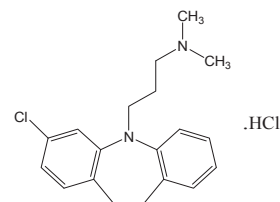
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung dari cahaya.

KLOMIPRAMIN HIDROKLORIDA **Clomipramine Hydrochloride**



3-Kloro-5-[3-(dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz [b,f]azepin monohidroklorida [17321-77-6]
 $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$ BM 351,3

Klomipramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai agak kuning.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Klomipramin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Bahan ini higroskopis simpan dalam wadah tertutup rapat. *Desipramin Hidroklorida*

BPFI, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Imipramin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Klomipramin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (100 µg per ml) dalam asam klorida 0,1 *N* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti *Klomipramin Hidroklorida BPFI*: daya serap pada panjang gelombang serapan maksimum, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, berbeda tidak lebih dari 1,0%.

pH <1031> Antara 3,5 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 100 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%, dengan mempertimbangkan hasil *Uji 1* dan *Uji 2*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Uji 1

Larutan natrium 1-heptansulfonat, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Masukkan 20 ml *Larutan natrium 1-heptansulfonat*, 2 ml *triethylamin P* dan 500 ml air ke dalam wadah yang sesuai. Atur pH hingga 3,2±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, tambahkan air hingga 625 ml. Pindahkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 5 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Uji 2

Larutan natrium 1-heptansulfonat, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Uji 1*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium 1-heptansulfonat Timbang saksama lebih kurang 5,5 g *natrium 1-heptansulfonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml air dan encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Fase gerak Masukkan 20 ml *Larutan natrium 1-heptansulfonat* dan 2 ml *triethylamin P* ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan larutan ini ke dalam wadah yang sesuai, atur pH hingga 3,2±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Pindahkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 7 mg *Desipramin Hidroklorida BPFI* dan 10 mg *Imipramin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomipramin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif desipramin dan imipramin berturut-turut adalah lebih kurang 0,85 dan 1,0; resolusi, R antara puncak desipramin dan imipramin tidak kurang dari 0,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klomipramin hidroklorida, $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klomipramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPSUL KLOMIPRAMIN HIDROKLORIDA Clomipramine Hydrochloride Capsule

Kapsul Klomipramin Hidroklorida mengandung Klomipramin Hidroklorida, $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klomipramin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, bersifat higroskopik. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan isi kapsul setara dengan lebih kurang 125 mg klomipramin hidroklorida ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25 ml *kloroform P*, aduk selama 5 menit dan saring. Uapkan di atas tangas uap hingga volume lebih kurang 5 ml. Dinginkan dalam tangas es, tambahkan *eter P* dan aduk hingga terbentuk hablur. Saring dan keringkan pada 100° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klomipramin Hidroklorida BPFI*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Klomipramin hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 252 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomipramin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 30 μ g per ml.

Larutan uji Masukkan secara kuantitatif isi satu kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml dengan bantuan *metanol P*. Tambahkan lebih kurang 75 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama 1 jam dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 30 μ g per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 252 nm, menggunakan sel 1-cm, dan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, klomipramin hidroklorida, $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$, dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah dalam mg klomipramin hidroklorida dalam kapsul seperti tertera pada etiket; C adalah kadar *Klomipramin Hidroklorida BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; D adalah kadar klomipramin hidroklorida dalam μ g per ml *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan natrium 1-heptansulfonat, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klomipramin hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 160 mg klomipramin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 130 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama 1 jam, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, kocok dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klomipramin hidroklorida, $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$ dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

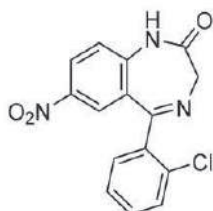
$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klomipramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLONAZEPAM

Clonazepam



5-(o-Klorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [1622-61-3]

$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

BM 315,72

Klonazepam mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; kuning muda; bau lemah; melebur pada suhu lebih kurang 239°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton dan dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembeding *Klonazepam BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril BPFI* dan *2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klonazepam BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 0,5% *3-amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril*, dan tidak lebih dari 0,5% *2-amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-karbon tetra klorida *P* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan aseton *P* sampai tanda.

Larutan pembeding 1 Timbang saksama sejumlah *3-amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril BPFI*, larutkan dalam aseton *P* hingga kadar 125 µg per ml.

Larutan pembeding 2 Timbang saksama sejumlah *2-amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon BPFI*, larutkan dalam aseton *P* hingga kadar 125 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji*, *Larutan pembeding 1* dan *Larutan pembeding 2* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas *Fase gerak* dan keringkan di udara. Semprot lempeng dengan asam sulfat 2 *N*, keringkan pada suhu 105° selama 15 - 30 menit. Semprot berturut-turut dengan larutan natrium nitrit *P* (1 dalam 1000), larutan amonium sulfamat *P* (1 dalam 200) dan *N-1-naftilendiamin dihidroklorida P* (1 dalam 1000), keringkan lempeng dengan aliran udara dingin setelah masing-masing penyemprotan: bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak pada masing-masing harga R_f yang sesuai dengan *Larutan pembeding 1* dan *Larutan pembeding 2*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida *P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 100 ml anhidrida asetat *P* dengan pengadukan selama lebih kurang 20 menit. Tambahkan 5 tetes larutan biru nile hidroklorida *P* dalam asam asetat glasial *P* (1 dalam 100), titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N* LV hingga warna hijau kuning. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 31,57 mg $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

TABLET KLONAZEPAM

Clonazepam Tablet

Tablet Klonazepam mengandung Klonazepam, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Klonazepam BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril*

BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg klonazepam ke dalam corong pisah 125 ml. Tambahkan 25 ml air, kocok tiap kali selama 2 menit, dan ekstraksi dua kali tiap kali dengan 40 ml *kloroform P*. Lewatkan ekstraksi *kloroform* melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan kumpulan ekstrak pada suhu ruang dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* sampai kering. Cuci sisa tiga kali, tiap kali dengan 10 ml pelarut *n-heksan P*; spektrum serapan inframerah sisa yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klonazepam BPFI*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml air yang telah diawaudarakan.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P*-asetonitril *P* (40:30:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan aliquot.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonazepam BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. Campur sejumlah volume sama dengan *Media disolusi* yang diukur saksama hingga kadar larutan baku sama dengan kadar yang diperkirakan dalam *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan penyuntikan ulang terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ yang terlarut dengan membandingkan respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan sejumlah air panas (lebih kurang 60°) sampai seperlima kapasitas nominal wadah, kocok secara

mekanik selama 30 menit. Tambahkan sejumlah *N,N-dimetilasetamida P* setara dengan dua perlima kapasitas nominal wadah, campur. Panaskan di atas tangas uap selama 5 menit, sonikasi selama 5 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan sejumlah volume yang diukur saksama larutan *o-diklorobenzen P* dalam *asetonitril P* (1 dalam 25) hingga diperoleh lebih kurang 4 mg *o-diklorobenzen P* per 40 μ g klonazepam. Jika perlu encerkan secara bertingkat dengan *asetonitril P* hingga kadar klonazepam 40 μ g per ml.

Larutan baku Buat dengan cara yang sama dengan *Larutan uji* hingga kadar lebih kurang 40 μ g *Klonazepam BPFI* per ml, dan kadar *o-diklorobenzen P* sama dengan yang digunakan pada *Larutan uji*, dalam pelarut yang sama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0% 3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril dan tidak lebih dari 1,0% 2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran etil asetat *P*-karbon tetraklorida *P* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg klonazepam, masukkan ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 20 ml *aseton P*, tutup, kocok selama 1 menit. Saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 0,5 ml *aseton P*.

Larutan pembanding 1 Timbang saksama sejumlah 3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril *BPFI*, larutkan dalam *aseton P* hingga diperoleh larutan 1 dalam 5000.

Larutan pembanding 2 Timbang saksama sejumlah 2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon *BPFI*, larutkan dalam *aseton P* hingga diperoleh larutan 1 dalam 5000.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 25 μ l *Larutan uji*, *Larutan pembanding 1* dan *Larutan pembanding 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot lempeng dengan *asam sulfat P* (1 dalam 10) dan panaskan pada suhu 105° selama 15 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, semprot dengan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), keringkan di bawah aliran udara panas. Semprot lempeng dengan larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200), dan keringkan di bawah aliran udara panas. Semprot dengan larutan *N-1-naftilendiaminadihidroklorida P* (1 dalam 1000), keringkan di bawah aliran udara panas. Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak pada masing-masing harga R_f yang sesuai dengan *Larutan pembanding 1* dan *Larutan pembanding 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran air-metanol *P*-asetonitril *P* (4:3:3).

Larutan baku internal Pipet 4 ml *o*-diklorobenzen *P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonazepam BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P*, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 4 ml larutan ini dan 4 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan akhir mengandung 40 µg klonazepam per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg klonazepam, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Pipet 20 ml *N,N'*-dimetilasetamida *P*, masukkan ke dalam labu dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan dengan pipet, 4 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring jika perlu.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dengan lima kali penyuntikan ulang, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% dan faktor resolusi tidak kurang dari 10,0.

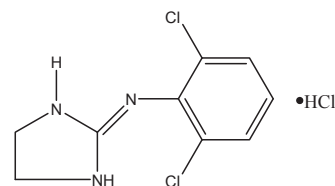
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada waktu retensi lebih kurang 6 menit untuk klonazepam dan 14,5 menit untuk *o*-diklorobenzen. Hitung jumlah dalam mg klonazepam, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,05C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Klonazepam BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klonazepam terhadap *o*-diklorobenzen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

KLONIDIN HIDROKLORIDA Clonidine Hydrochloride



2-[(2,6-Diklorofenil)imino]imidazolidina monohidroklorida [4205-91-8]

$C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$

BM 266,55

Klonidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Klonidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klonidin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *asam klorida 0,01 N* (1 dalam 3000) pada panjang gelombang serapan 272 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%, lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran toluen *P*-dioksan *P*-etanol anhidrat *P*-amonium hidroksida *P* (10:8:2:1).

Larutan uji Larutkan 200 mg zat dalam *metanol P* dan encerkan hingga 2,0 ml.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar larutan 100 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* secara bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, dan lakukan pengeringan pada suhu 100° selama 1 jam. Masukkan lempeng ke dalam bejana berisi larutan encer *natrium hipoklorit P* yang mengandung klorin 0,5%, dan biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng, keringkan dalam lemari asam dengan aliran udara selama 1 jam dan semprot dengan *kanji kalium iodida LP*: Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Besar dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji*, tidak lebih intensif dari *Enceran larutan baku* (0,1%) dan jumlah intensitas seluruh bercak tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 80 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 15 ml *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda kaca dan elektroda kalomel yang mengandung *litium perklorat 0,1 N* dalam *asam asetat glasial P* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 26,66 mg $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° - 30°.

INJEKSI KLONIDIN HIDROKLORIDA

Clonidine Hydrochloride Injection

Injeksi Klonidin adalah larutan steril Klonidin Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Klonidin Hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Larutan disterilkan dengan pemanasan dalam otoklaf.

Pemerian Larutan tidak berwarna.

Baku pembanding *Klonidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi.

A. Encerkan sejumlah volume yang setara dengan 0,3 mg klonidin hidroklorida dengan *asam klorida 0,01 N* hingga 5 ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini pada rentang panjang gelombang 245 - 350 nm menunjukkan maksimum pada 272 nm dan 279 nm dan infleksi pada 265 nm.

B. Pada sejumlah volume yang setara dengan 0,15 mg klonidin hidroklorida, tambahkan 1 ml larutan *amonium reineckat P* 10%, biarkan selama 5 menit: terbentuk endapan berwarna merah muda.

pH<1071> Antara 4,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Klonidin Hidroklorida*.

Larutan uji Tambahkan 10 ml *metanol P* kedalam sejumlah volume yang setara dengan lebih kurang 0,75 mg klonidin hidroklorida, uapkan hingga kering dan larutkan sisa dalam 0,5 ml *metanol P*.

Enceran larutan uji Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga 100 bagian volume.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Selanjutnya lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Klonidin Hidroklorida*: bercak lain selain bercak utama pada kromatogram yang diperoleh pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak kromatogram *Enceran larutan uji*.

Penetapan kadar

Larutan uji Pada sejumlah volume yang setara dengan lebih kurang 0,15 mg klonidin hidroklorida, tambahkan 25 ml *dapar fosfat sitrat pH 7,6*. Tambahkan 5 ml air, dan 1 ml larutan yang mengandung *biru bromotimol P* 0,15% dan *natrium karbonat anhidrat P* 0,15%. Tambahkan 30 ml *kloroform P*, kocok selama 1 menit dan sentrifus. Pada 15 ml lapisan kloroform tambahkan 10 ml *asam borat LP*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,003% pada 5,0 ml larutan ini tambahkan 20 ml *dapar fosfat sitrat pH 7,6* dan lanjutkan seperti yang tertera pada *Larutan uji*, mulai dengan "Tambahkan 5 ml air".

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm, menggunakan 10 ml *asam borat LP* yang diencerkan dengan *kloroform P* hingga 25 ml sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KLONIDIN HIDROKLORIDA

Clonidine Hydrochloride Tablet

Tablet Klonidin Hidroklorida mengandung, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Klonidin Hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klonidin Hidroklorida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Waktu retensi klonidin hidroklorida *Larutan uji* sesuai dengan klonidin hidroklorida *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran metanol *P*-amonium hidroksida *P* (200:3).

Larutan baku Buat larutan Klonidin Hidroklorida BPFI dalam metanol *P* yang mengandung 10 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg klonidin hidroklorida ke dalam corong pisah yang berisi 30 ml air dan 5 ml natrium hidroksida 1 *N*. Goyang perlahan hingga larut dan ekstraksi dengan 20 ml kloroform *P*. Biarkan lapisan memisah dan saring ekstrak kloroform. Uapkan filtrat hingga kering dan larutkan residu dalam 0,1 ml metanol *P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng dibawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,01 *N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ terlarut, menggunakan prosedur seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* jika perlu lakukan modifikasi. Gunakan asam klorida 0,01 *N* sebagai pengganti *Fase gerak* untuk membuat *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku klonidin hidroklorida*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,1 g natrium 1-oktanasulfonat *P* dalam 500 ml air, tambahkan 500 ml metanol *P* dan 1 ml asam fosfat *P*, campur. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 *N*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 μ m atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida Timbang saksama sejumlah Klonidin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 100 μ g per ml.

Larutan baku persediaan 2,6-dikloroanilin Masukkan lebih kurang 12 mg 2,6-dikloroanilin ke dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Encerkan larutan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 μ g per ml.

Larutan baku Masukkan 2,0 ml *Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung klonidin hidroklorida lebih kurang 1 μ g per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 0,1 mg klonidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 60 ml *Fase gerak*, kocok secara mekanik selama 15 - 30 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan hingga jernih.

Larutan kesesuaian sistem Pindahkan 2,0 ml *Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida* dan 20,0 ml *Larutan baku persediaan 2,6-dikloroanilin* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* yang telah dideaktivasi untuk senyawa basa. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak klonidin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak klonidin tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis dan faktor ikutan untuk puncak klonidin tidak lebih dari 1,5. Waktu retensi relatif klonidin dan 2,6-dikloroanilin berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klonidin hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ dalam zat uji dengan rumus:

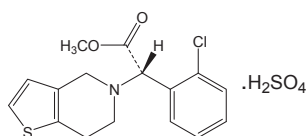
$$0,1C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

KLOPIDOGREL BISULFAT

Clopidogrel Bisulfate



Metil(+)-(S)- α -(o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat, sulfat (1:1) [120202-66-6]
 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$ BM 419,90

Klopidogrel Bisulfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5% $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Klopidogrel Bisulfat BPFI, Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFI*, [asam (+)-(S)-(o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat]; *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI*, [metil($\pm$)-(o-klorofenil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-asetat, hidrogen sulfat]; *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI*, [metil(-)-(R)-o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat, hidrogen sulfat].

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Klopidogrel Bisulfat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel	
Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis A klopidogrel	0,2
Enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel	0,3
Senyawa sejenis C klopidogrel	1,0
Cemaran lain	0,1
Total cemaran	1,5

[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket *BPFI* untuk menghitung kadar dengan tepat.]

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI, Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFI, Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 20 μg per ml, 40 μg per ml, 120 μg per ml dan 200 μg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Klopidogrel Bisulfat BPFI, Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFI, Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI*, berturut-turut lebih kurang 0,5 μg per ml; 1 μg per ml; 3 μg per ml dan 5 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 5 ml *metanol P* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L57*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A klopidogrel, dua enansiomer senyawa sejenis B klopidogrel, senyawa sejenis C klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut adalah lebih kurang 0,5; 0,8; 1,2; 2,0; dan 1,0; resolusi, *R*, antara klopidogrel dan enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15% untuk masing-masing puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons semua puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A klopidogetrel dan senyawa sejenis C klopidogetrel dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_A}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_A adalah kadar senyawa sejenis klopidogetrel yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klopidogetrel bisulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis klopidogetrel yang sesuai dalam *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis klopidogetrel yang sesuai dalam *Larutan baku*. Hitung persentase enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogetrel dalam zat dengan rumus:

$$100 \times 0,5 \left(\frac{C_B}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_B adalah kadar senyawa sejenis B klopidogetrel dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klopidogetrel bisulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; 0,5 adalah koreksi untuk kandungan enansiomer pertama dalam senyawa sejenis B klopidogetrel; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogetrel dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cecaran lain selain senyawa sejenis A klopidogetrel, senyawa sejenis B klopidogetrel dan senyawa sejenis C klopidogetrel dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klopidogetrel Bisulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klopidogetrel bisulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cecaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak klopidogetrel dalam *Larutan baku*. Abaikan puncak yang teramat dalam blangko.

Penetapan kadar [Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogetrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPFI untuk menghitung kadar dengan tepat.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat Larutkan 1,36 g kalium fosfat monobasa P dalam lebih kurang 500 ml air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (75:25), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogetrel Bisulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Klopidogetrel Bisulfat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Klopidogetrel BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100 µg per ml dan 200 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi $L57$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dua enansiomer senyawa sejenis B klopidogetrel dan klopidogetrel berturut-turut adalah lebih kurang 0,8; 1,2 dan 1,0; resolusi, R , antara klopidogetrel dan enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogetrel tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang yang ditentukan tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung jumlah dalam mg, klopidogetrel bisulfat, $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klopidogetrel Bisulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan pada suhu ruang terkendali.

TABLET KLOPIDOGREL

Clopidogrel Tablet

Tablet Klopidogetrel mengandung Klopidogetrel Bisulfat, setara dengan Klopidogetrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klopidogrel Bisulfat BPFI*; *Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFI*, [asam (+)-(S)-(o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat]. *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI*; [metil(±)-(o-klorofenil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-asetat, hidrogen sulfat]. *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI*; [metil(-)-(R)-o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat, hidrogen sulfat].

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* pada panjang gelombang 250 - 300 nm menunjukkan maksimum pada 270 nm sesuai dengan *Klopidogrel Bisulfat BPFI* dalam *Larutan baku* yang diperoleh pada penetapan *Keseragaman sediaan*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Dapar asam klorida pH 2,0 Pipet 50 ml kalium klorida 0,2 N dan 13 ml asam klorida 0,2 N, ke dalam labu tentukur 200-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Media disolusi: 1000 ml *Dapar asam klorida pH 2,0*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI*, larutkan dalam 20,0 ml *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi*, hingga kadar sesuai dengan alikuot.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*), $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Sonikasi selama 5 menit dan dinginkan. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil, buang 5 ml filtrat pertama. Hitung jumlah $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, dalam tablet dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan larutan baku *Klopidogrel Bisulfat BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 270 nm.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis A klopidogrel	1,2
Senyawa sejenis C klopidogrel	1,5
Cemaran lain (tidak termasuk senyawa sejenis B)	0,2
Total cemaran (tidak termasuk senyawa sejenis B)	2,5

[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket *BPFI* untuk menghitung kadar dengan tepat].

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat dan Fase gerak Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klopidogrel bisulfat*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100 µg per ml dan 200 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI*, *Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 40 µg per ml, 250 µg per ml dan 300 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung klopidogrel bisulfat, senyawa sejenis A klopidogrel dan senyawa sejenis C klopidogrel berturut-turut lebih kurang 1 µg per ml, 6 µg per ml dan 7,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 75 mg klopidogrel, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 5 ml *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Biarkan 10 menit dan kocok. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L57*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dua enansiomer senyawa sejenis B klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,2; dan 1,0; resolusi, *R*, antara klopidogrel dan enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel lebih besar dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A klopidogrel, senyawa sejenis C

klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut lebih kurang 0,5; 2,0 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15% untuk masing-masing puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A klopidogrel dan senyawa sejenis C klopidogrel dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$20 \left(\frac{321,82}{419,90} \right) \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

321,82 adalah bobot molekul klopidogrel; 419,90 adalah bobot molekul klopidogrel bisulfat; *C* adalah kadar senyawa sejenis klopidogrel yang sesuai, dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot klopidogrel dalam serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji* berdasarkan pada jumlah klopidogrel per tablet yang tertera pada etiket; *r_U* adalah respons puncak senyawa sejenis klopidogrel yang sesuai dalam *Larutan uji*; dan *r_S* adalah respons puncak senyawa sejenis klopidogrel yang sesuai dalam *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain (tidak termasuk senyawa sejenis B klopidogrel) dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$20 \left(\frac{321,82}{419,90} \right) \left(\frac{C_c}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

321,82 adalah bobot molekul klopidogrel; 419,90 adalah bobot molekul klopidogrel bisulfat; *C_c* adalah kadar klopidogrel bisulfat dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot klopidogrel dalam serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji* berdasarkan pada jumlah klopidogrel per tablet yang tertera pada etiket; *r_U* adalah respons puncak cemaran lain dalam *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak klopidogrel *Larutan baku*.

Penetapan kadar [Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPFI untuk menghitung kadar dengan tepat.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klopidogrel bisulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 75 mg klopidogrel, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *metanol P*. Sonikasi selama 5 menit dan aduk selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan

metanol P sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil, buang 5 ml filtrat pertama, gunakan filtrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klopidogrel, C₁₆H₁₆ClNO₂S, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{321,82}{419,90} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

321,82 adalah bobot molekul klopidogrel; 419,90 adalah bobot molekul klopidogrel bisulfat; *C* adalah kadar *Klopidogrel Bisulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan pada suhu ruang terkendali.

KLORAL HIDRAT Chloral Hydrate



Kloral hidrat [302-17-0]

C₂H₃Cl₃O₂

BM 165,40

Kloral Hidrat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 102,5% C₂H₃Cl₃O₂.

Pemerian Hablur tidak berwarna, transparan atau putih; bau aromatis tajam dan sedikit asam; rasa membakar dan agak pahit. Melebur pada lebih kurang 55° dan perlahan-lahan menguap bila kena udara.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam minyak zaitun; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml sejumlah larutan dalam air setara dengan lebih kurang 1 mg kloral hidrat. Tambahkan air hingga lebih kurang 10 ml, dan 10 ml larutan 1-etilkuinaldinium iodida *P* (15 dalam 1000) yang sudah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Tambahkan 60 ml *isopropil alkohol P*, 5 ml larutan *monoetanolamin 0,1 M* dan 15 ml air. Campur dan panaskan di dalam tangas air pada 60° selama 15 menit: terjadi warna biru.

Keasaman <1071> Larutan 5% dalam *etanol P* tidak segera mengubah kertas *lakmus biru P* basah menjadi merah.

Klorida Tidak lebih dari 70 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: ke dalam larutan 10% b/v dalam *etanol P* tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*: kekeruhan

yang terbentuk tidak lebih kuat dari larutan pembanding yang mengandung 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Zat mudah terarangkan <411> Kocok dengan interval waktu 5 menit selama 1 jam, 500 mg zat dengan 5 ml *asam sulfat P* dalam gelas ukur bersumbat kaca yang telah dibilas dengan *asam sulfat P*. Pindahkan ke dalam tabung pembanding warna: warna campuran tidak lebih tua dari *Larutan padanan P*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Memenuhi syarat.

Larutan baku dan *Larutan uji* Buat *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

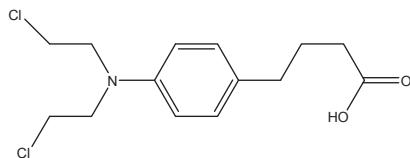
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, larutkan dalam 10 ml air. Tambahkan 30,0 ml *natrium hidroksida 1 N LV* dan diamkan selama 2 menit. Titrasi kelebihan alkali dengan *asam sulfat 1 N LV* menggunakan indikator *fenolftalein LP*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml natrium hidroksida 1 N
setara dengan 165,4 mg C₂H₃Cl₃O₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLORAMBUSIL

Chlorambucil



Asam 4-[p-[bis(2-kloroetil)amino]fenil]butirat
[305-03-3]

C₁₄H₁₉Cl₂NO₂

BM 304,21

Klorambusil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₄H₁₉Cl₂NO₂, dihitung terhadap zat anhidrat. [Peringatan Penanganan harus hati-hati, hindari menghirup partikel klorambusil dan kontak pada kulit.]

Baku pembanding *Klorambusil BPFI*; Lakukan pengeringan di atas silika gel selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Pemerian Serbuk agak berbentuk granul; hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam aseton; larut dalam alkali encer.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang dilarutkan dalam *karbon disulfida P* (1 dalam 125) dalam sel 1-mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorambusil BPFI*.

B. Larutkan 50 mg zat dalam 5 ml *aseton P*, encerkan dengan air hingga 10 ml. Tambahkan satu tetes *asam sulfat 2 N*, dan 4 tetes *perak nitrat LP*: tidak segera terbentuk kekeruhan (tidak ada ion klorida). Hangatkan larutan di atas tangas uap: terbentuk kekeruhan (ada klorin terionisasi).

Suhu lebur <1021> Antara 65° dan 69°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama 200 mg zat, larutkan dalam 10 ml *aseton P*, tambahkan 10 ml air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, menggunakan *fenolftalein LP* sebagai indikator.

*Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 30,42 mg C₁₄H₁₉Cl₂NO₂*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET KLORAMBUSIL

Chlorambucil Tablet

Tablet Klorambusil mengandung Klorambusil, C₁₄H₁₉Cl₂NO₂ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorambusil BPFI*; Lakukan pengeringan di atas silika gel selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Propil Paraben BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 16 mg klorambusil dengan 20 ml *karbon disulfida P*. Saring dan uapkan sampai kering, larutkan residu dalam 2 ml *karbon disulfida P*. Larutan yang diperoleh memenuhi *Identifikasi A* dalam *Klorambusil*.

Waktu hancur <1251> Memenuhi syarat. Letakkan 1 tablet ke dalam setiap tabung pada 6 tabung dari keranjang dan jika tablet mempunyai penyalut luar yang dapat larut, celupkan keranjang ke dalam air pada suhu ruang selama 5 menit. Jalankan alat, gunakan *cairan lambung buatan LP* dengan suhu 37°±2° sebagai media. Setelah alat dijalankan selama 30 menit, angkat keranjang dari media dan amati semua tablet. Jika tablet tidak hancur sempurna, ganti media dengan *cairan usus buatan LP*, pertahankan suhu media pada 37°±2° dan teruskan pengujian hingga jangka waktu keseluruhan termasuk pencelupan dalam air dan *cairan lambung buatan LP*

selama 45 menit. Angkat keranjang dari media dan amati tablet: semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya. Tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 500 ml *etanol P* dan 1,0 ml *asam asetat glasial P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar etanol dapat bervariasi untuk mendapatkan kesesuaian sistem yang dipersyaratkan dan memberikan waktu eluasi yang sesuai untuk klorambusil. Awaudarkan larutan pada tekanan lebih kurang 250 mmHg selama 2 menit.

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 20 mg *Propil Paraben BPFI* ke dalam labu tentukur 50-ml, larutan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorambusil BPFI*, larutkan dalam *etanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *etanol P*, sambil digoyang perlahan tambahkan 5,0 ml *asam klorida 0,1 N* dan 2,0 ml *Larutan baku internal*. Encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg klorambusil, masukkan kedalam labu tentukur 100-ml yang berisi 50 ml *etanol P*, sambil digoyang perlahan tambahkan 5,0 ml *asam klorida 0,1 N* dan 2,0 ml *Larutan baku internal*. Sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang dan pertahankan penurunan tekanan selama waktu minimum yang diperlukan untuk menghindari kehilangan pelarut karena penguapan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 25 cm x 2 mm atau 30 cm, berisi bahan pengisi *LI*, dengan ukuran partikel 5 - 10 µm, laju alir diatur sampai mampu memberikan resolusi yang dipersyaratkan seperti tertera pada *Uji kesesuaian sistem* dan waktu eluasi yang sesuai.

Uji kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap 6 - 10 kali penyuntikan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal, tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (10 - 12 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klorambusil, $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

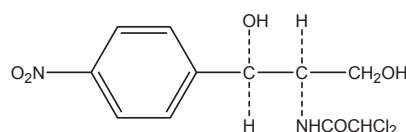
$$0,1C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorambusil BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klorambusil terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Tablet salut dalam wadah tertutup baik; tablet tidak bersalut dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

KLORAMFENIKOL

Chloramphenicol



D-treo-(-)-2,2-Dikloro-N-[[β-hidroksi-α-(hidroksimetil)-p-nitrofenetil]asetamida [56-75-7]

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

BM 323,13

Kloramfenikol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

Pemerian Hablur halus berbentuk jarum atau lempeng memanjang; putih hingga putih kelabu atau putih kekuningan; Larutan praktis netral terhadap *lakmus P*; stabil dalam larutan netral atau larutan agak asam.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam propilen glikol, dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kloramfenikol BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153°.

Rotasi jenis <1081> Antara +17,0° dan +20,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,25 g dalam 25 ml etanol mutlak P.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air 25 mg per ml.

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera kloramfenikol untuk pembuatan injeksi, tidak lebih dari 0,2 Unit Endotoksin FI per mg kloramfenikol.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket dinyatakan bahwa kloramfenikol steril, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang di uji menggunakan 1 g zat.

Kemurnian kromatografi

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kloramfenikol, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 10 mg per ml (*Larutan A*).

Enceran Larutan baku Buat pengenceran *Larutan baku* dari *Larutan A* dalam *metanol P* secara kuantitatif hingga kadar 100 µg per ml (*Larutan B*) dan 50 µg per ml (*Larutan C*).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji*, *Larutan A*, *Larutan B* dan *Larutan C* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi campuran fase gerak *kloroform P-metanol P-asam asetat glasial P* (79:14:7) hingga merambat tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng biarkan fase gerak menguap, amati di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* kecuali bercak utama, tidak lebih besar ukurannya atau tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan B* (1%) dan jumlah intensitas seluruh bercak sekunder *Larutan uji* dibanding jumlah intensitas bercak utama *Larutan B* dan *Larutan C*: tidak lebih dari 2%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> ,

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P-asam asetat glasial P* (55:45:0,1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* bila perlu encerkan bertahap hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan tinggi puncak jika dinyatakan respons puncak.] Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan ditempat sejuk dan kering.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KAPSUL KLORAMFENIKOL **Chloramphenicol Capsule**

Kapsul Kloramfenikol mengandung Kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan dingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kloramfenikol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Kloramfenikol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 10 ml air dan panaskan di atas tangas uap hingga larut sempurna. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μm atau lebih halus, dan gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kapsul setara dengan lebih kurang 2500 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 100 ml air dan panaskan di atas tangas uap hingga cangkang terlarut. Tambahkan 300 ml air dan panaskan di atas tangas uap selama 20 menit sambil sesekali dicampur. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μm atau lebih halus, dan gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$20 \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

N adalah jumlah kapsul yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM KLORAMFENIKOL

Chloramphenicol Cream

Krim Kloramfenikol mengandung Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan dingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Kloramfenikol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil, Buang 5 ml filtrat pertama, gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 40 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *metanol P* dan sonikasi selama lebih kurang 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil, Buang 5 ml filtrat pertama, gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$0,5C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN ORAL KLORAMFENIKOL

Chloramphenicol Oral Solution

Larutan Oral Kloramfenikol adalah larutan Kloramfenikol dalam pelarut yang sesuai, mengandung satu atau lebih dapar yang sesuai dan bahan pengawet. Potensi $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan dingin.

Identifikasi Sejumlah volume setara dengan lebih kurang 250 mg kloramfenikol memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Kloramfenikol*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah larutan yang diukur saksama. Encerkan bertahap dengan air hingga diperoleh *Larutan uji* dengan potensi yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SALEP MATA KLORAMFENIKOL Chloramphenicol Ophthalmic Ointment

Salep Mata Kloramfenikol mengandung Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Kloramfenikol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas $0,5\ \mu\text{m}$ atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep mata setara dengan lebih kurang 25 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan lebih kurang 20 ml *sikloheksan P* dan sonikasi selama lebih kurang 2 menit. Tambahkan 60 ml *metanol P*. Saring campuran ke dalam labu tentukur 100-ml. Cuci penyaring dengan *metanol P*, kumpulkan cucian ke dalam labu tentukur yang sama. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 50 ml larutan ke dalam labu alas bulat dan lakukan pengeringan sampai kering dalam hampa udara di atas tangas air pada 35° . Larutkan residu dalam 50,0 ml *metanol P*. Pipet 10 ml larutan ke dalam

labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring menggunakan penyaring dengan porositas $0,5\ \mu\text{m}$ atau lebih halus, gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam salep mata yang digunakan dengan rumus:

$$0,25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat untuk salep mata.

TETES MATA KLORAMFENIKOL Chloramphenicol Ophthalmic Solution

Tetes Mata Kloramfenikol adalah larutan steril Kloramfenikol. Mengandung Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji* menggunakan *Penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 7,5; kecuali tetes mata tanpa larutan dapar atau digunakan untuk hewan. Antara 3,0 dan 6,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi dan *Fase gerak* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertingkat hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang $100\ \mu\text{g}$ per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas $0,5\ \mu\text{m}$ atau lebih halus dan gunakan filtrat.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sediaan uji setara dengan lebih kurang 50 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam

labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam tiap ml larutan tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume larutan tetes mata yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan disimpan di lemari pendingin sampai diserahkan. Wadah atau karton disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan “Gunakan larutan dalam waktu 21 hari setelah dibuka”.

TETES TELINGA KLORAMFENIKOL Chloramphenicol Otic Solution

Tetes Telinga Kloramfenikol adalah larutan steril Kloramfenikol dalam pelarut yang sesuai, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0%, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk dan kering.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan menggunakan *penyaringan membran* seperti tertera pada uji *Sterilitas*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan sejumlah larutan tetes telinga yang diencerkan dengan air volume sama.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI* larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes telinga setara dengan lebih kurang 50 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, gunakan filtrat.

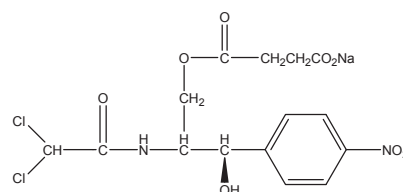
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam tiap ml larutan tetes telinga dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume larutan tetes telinga yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLORAMFENIKOL NATRIUM SUKSIAT Chloramphenicol Sodium Succinate



D-treo-(-)-2,2-Dikloro-N-[β-hidroksi-α-(hidroksimetil)-p-nitrofenetil]asetamida α-(natrium suksinat) [982-57-0]
 $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ BM 445,18

Kloramfenikol Natrium Suksinat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 µg dan tidak lebih dari 765 µg Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ per mg.

Pemerian Serbuk; kuning terang.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan sejuk. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang lebih kurang 276 nm seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 6,4 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 250 µg kloramfenikol per ml.

Rotasi jenis <1081> Antara +5,0° dan +8,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5%.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Kloramfenikol bebas Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran amonium fosfat monobasa 0,05 M, saring dan awaudarakan (yang telah diatur pH hingga 2,5±0,1 dengan penambahan asam fosfat P 10%) dan metanol P (60:40). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Kloramfenikol BPFI, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 µg per ml. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 33 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 15 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak utama, kloramfenikol 1-suksinat dan kloramfenikol 3-suksinat tidak kurang dari 1750 lempeng teoritis; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kloramfenikol bebas. Hitung persentase, kloramfenikol bebas, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C}{WQ} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Kloramfenikol BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah jumlah dalam mg zat yang

digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *Q* adalah jumlah dalam µg kloramfenikol dalam 1 mg zat seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera kloramfenikol natrium suksinat adalah steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Kloramfenikol natrium suksinat untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera kloramfenikol natrium suksinat harus diproses lebih lanjut dalam pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Kloramfenikol natrium suksinat untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Kloramfenikol BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 20 µg kloramfenikol per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 278 nm dalam sel 1 cm. Gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam µg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Kloramfenikol BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi kloramfenikol dalam µg per mg Kloramfenikol suksinat BPFI; *W* adalah bobot dalam µg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan steril, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan steril.

KLORAMFENIKOL NATRIUM SUKSINAT UNTUK INJEKSI

Chloramphenicol Sodium Succinate for Injection

Kloramfenikol Natrium Suksinat untuk Injeksi mengandung Kloramfenikol Natrium Suksinat yang setara dengan Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Kloramfenikol BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin*

BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada uji *Sterilitas*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit Endotoksin FI per mg kloramfenikol.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Kloramfenikol bebas Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Kloramfenikol bebas* dalam *Kloramfenikol natrium suksinat*.

Larutan uji Larutkan isi satu wadah dalam *Fase gerak* hingga kadar setara dengan lebih kurang 10 mg kloramfenikol per ml. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan lebih kurang 0,5 mg per ml kloramfenikol. Saring sebagian larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kloramfenikol bebas. Hitung persentase kloramfenikol bebas, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; D adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* setara dengan kloramfenikol seperti tertera pada etiket dan pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi*, *Rotasi jenis*, *pH* dan *Air* pada *Kloramfenikol natrium suksinat*.

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol natrium suksinat*.

Larutan uji Konstitusikan isi satu wadah kloramfenikol natrium suksinat untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Encerkan secara kuantitatif isi larutan terkonstitusi dengan air hingga kadar kloramfenikol lebih kurang 20 µg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *suksinat*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per ml larutan terkonstitusi dengan rumus:

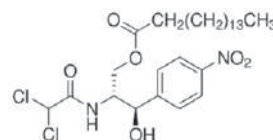
$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

L adalah jumlah dalam mg kloramfenikol per ml larutan terkonstitusi; D adalah kadar kloramfenikol dalam µg per ml *Larutan uji* seperti tertera pada etiket dan pengenceran; C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi kloramfenikol dalam µg per mg *Kloramfenikol BPFI*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

KLORAMFENIKOL PALMITAT

Chloramphenicol Palmitate



D-treo-(-)-2,2-Dikloro-N-[[β-hidroksi-α-(hidroksimetil)- p-nitrofenetil]asetamida α-palmitat [530-43-8]

$C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$

BM 561,54

Kloramfenikol Palmitat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 555 µg dan tidak lebih dari 595 µg Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per mg.

Pemerian Serbuk hablur halus seperti lemak; putih; bau lemah; hampir tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform; larut dalam eter; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam heksan.

Baku pembanding *Kloramfenikol Palmitat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Waktu retensi puncak kloramfenikol palmitat pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 87° dan 95°.

Rotasi jenis <1081> Antara +21° dan +25°; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg zat yang tidak dikeringkan per ml dalam *etanol mutlak P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dengan pemanasan pada suhu 35° dalam 5 ml campuran *etanol P* 80% dan *eter P* volume sama yang sebelumnya telah dinetralkan menggunakan indikator *fenolftalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*, menggunakan indikator *fenolftalein LP* dengan pengocokan hati-hati sampai terjadi warna merah muda yang stabil selama tidak kurang dari 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,4 ml *natrium hidroksida 0,10 N*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg hingga bobot tetap.

Kloramfenikol bebas Tidak lebih dari 0,045%; Larutkan 1,0 g zat dalam 80 ml *xilen P* dengan sedikit penghangatan. Dinginkan dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml air. Kumpulkan ekstrak air dan buang *xilen*. Encerkan kumpulan ekstrak air dengan air hingga 50 ml, ekstraksi dengan 10 ml *toluen P*, biarkan memisah dan buang lapisan *toluen*. Sentrifus lapisan air dan ukur serapan beningan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm menggunakan blangko yang diperlakukan sama. Serapan tidak lebih dari 0,268.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air- *asam asetat glasial P* (172:27:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 65 mg *Kloramfenikol Palmitat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40 ml *metanol P* dan 1 ml *asam asetat glasial P* dan sonikasi selama beberapa menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 65 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 2400 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{W_s}{W_u} \right) (P_s) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

W_s dan W_u berturut-turut adalah jumlah dalam mg *Kloramfenikol Palmitat BPFI* dan zat yang digunakan; P_s adalah kesetaraan kloramfenikol terhadap *Kloramfenikol Palmitat BPFI* dalam µg per mg; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL KLORAMFENIKOL PALMITAT

Chloramphenicol Palmitate Oral Suspension

Suspensi Oral Kloramfenikol Palmitat mengandung Kloramfenikol Palmitat setara dengan Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, perasa, pengawet dan zat pensuspensi yang sesuai.

Baku pembanding *Kloramfenikol Palmitat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk. *Kloramfenikol Palmitat Polimorf A BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk. *Kloramfenikol Palmitat Nonpolimorf A BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Waktu retensi puncak kloramfenikol palmitat pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Polimorf A Tidak lebih dari 10%.

Larutan baku Buat campuran segar, bebas gelembung udara; dari campuran kering yang terdiri dari 1 bagian bobot *Kloramfenikol Palmitat Polimorf A BPFI* dan 9 bagian bobot *Kloramfenikol Palmitat Nonpolimorf A BPFI*. Dispersikan 1 bagian campuran dalam 3 bagian *minyak mineral P* dan letakkan di antara dua lempeng *natrium klorida P*, jaga jangan sampai terbentuk gelembung udara.

Larutan uji Masukkan 20 ml suspensi oral yang terlebih dulu dikocok ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 20 ml air, sentrifus dan buang beningan. Tambahkan 20 ml air pada residu dalam tabung sentrifuga, campur, sentrifus dan buang beningan. Ulangi pencucian dua kali tiap kali dengan 20 ml air. Keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama

tidak kurang dari 14 jam. Dispersikan 1 bagian residu kering dalam 3 bagian *minyak mineral P* dan letakkan di antara dua lempeng *natrium klorida P*, jaga jangan terbentuk gelembung udara.

Prosedur Buat spektrum serapan inframerah dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lebih kurang 11 µm hingga 13 µm, dengan menggunakan sel kosong untuk mengatur transmittan 100%. Atur ketebalan sel dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* sehingga transmittan 20% - 30% diperoleh pada 12,3 µm. Pada masing-masing spektrum gambar garis dasar lurus antara serapan minimum pada panjang gelombang lebih kurang 11,3 µm dan 12,65 µm. Gambar garis lurus, tegak lurus terhadap skala panjang gelombang, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 11,65 µm dan 11,86 µm yang memotong baik garis dasar maupun spektrum. Tetapkan perbandingan serapan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_{11,65a} - A_{11,65b}}{A_{11,86a} - A_{11,86b}} \right)$$

Angka di dalam kurung menunjukkan selisih serapan pada panjang gelombang yang ditunjukkan oleh subskrip untuk spektrum (a) dan pada titik potong dari garis tegak lurus dengan garis dasar (b). Perbandingan serapan *Larutan uji* lebih besar dari pada perbandingan serapan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol Palmitat*.

Larutan uji Kocok hati-hati suspensi oral kloramfenikol palmitat, hindarkan terjadi gelembung udara. Ukur saksama sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 160 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, berisi lebih kurang 20 ml *metanol P*, tambahkan 4 ml *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring lebih kurang 20 ml larutan melalui kertas penyaring berserat kaca. Pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol Palmitat*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per ml suspensi oral dengan rumus:

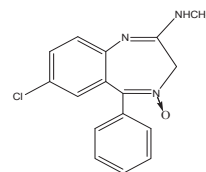
$$0,004 \left(\frac{W_s}{V} \right) (P_s) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

V adalah volume suspensi oral yang digunakan dalam ml; W_s , P_s , r_u dan r_s seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol Palmitat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLORDIAZEPOKSIDA

Chlordiazepoxide



7-Kloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-oksida [58-25-3]

$C_{16}H_{14}ClN_3O$

BM 299,75

Klordiazepoksida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur kuning; praktis tidak berbau. Peka terhadap sinar matahari. Melebur pada suhu lebih kurang 240°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Klordiazepoksida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam. 7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on 4-oksida *BPFI*; wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan. 2-Amino-5-klorobenzo-*fenon BPFI*; wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klordiazepoksida BPFI*;

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Pada lebih kurang 20 mg zat tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml air, panaskan hingga mendidih agar terjadi hidrolisis. Dinginkan, tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), kocok, tambahkan 1 ml larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200), kocok selama 2 menit, tambahkan 1,0 ml larutan *N-(1-naftil)etilendiamina dihidroklorida P* (1 dalam 1000); terjadi warna ungu kemerahan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode IV Memenuhi persyaratan.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 0,1% 7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on 4-oksida dan tidak lebih dari 0,01% 2-amino-5-klorobenzofenon. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak Gunakan *Etil asetat P* tidak dijenuhkan.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan uji Masukkan 50,0 mg zat ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, tambahkan 2,5 ml *aseton P*, dan kocok. Biarkan partikel mengendap, beningan digunakan untuk penetapan.

Larutan baku 1 Larutkan 7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on 4-oksida BPFI dalam *aseton* Phingga kadar 100 µg per ml.

Larutan baku 2 Larutkan 2-Amino-5-Gabapentin BPFI dalam *aseton P* hingga kadar 10 µg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 50 µl *Larutan uji*, 10 µl *Larutan baku 1* dan 10 µl *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, dan semprot sedikit dengan *asam sulfat 2 N*. Keringkan pada suhu 105° selama 15 menit, kemudian semprot kembali berturut-turut dengan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000). Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih besar dalam ukuran dan intensitas dari bercak dengan harga R_F yang sesuai yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar [Selama melakukan penetapan, gunakan kaca aktinik rendah.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (60:40), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti yang tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi*<931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dengan *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi *LI*. Laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3600 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0;

dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dalam *klordiazepoksida* yang digunakan dengan rumus:

$$0,5C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klordiazepoksida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-urur adalah respons puncak *klordiazepoksida* yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, tidak tembus cahaya.

TABLET KLORDIAZEPOKSIDA

Chlordiazepoxide Tablet

Tablet *Klordiazepoksida* mengandung *Klordiazepoksida*, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klordiazepoksida BPFI*; lakukan pengeringan pada 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *2-Amino-5-Klorobenzofenon BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 20 mg *klordiazepoksida* menunjukkan reaksi *Identifikasi C* seperti yang tertera pada *Klordiazepoksida*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan *LP* tanpa pepsin.

Alat tipe I: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{14}ClN_3O$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Klordiazepoksida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 309 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{14}ClN_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 4,0% senyawa sejenis A klordiazepoksida; tidak lebih dari 0,1% untuk 2-amino-5-klorbenzofenon. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang telah dihaluskan setara dengan lebih kurang 25 mg klordiazepoksida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klordiazepoksida*, mulai dari “tambahkan 2,5 ml *aseton P*”. Gunakan 20 μ l larutan aseton yang mengandung 1 mg per ml *Senyawa sejenis A Klordiazepoksida BPFI*, sebagai pengganti 10 μ l larutan aseton yang mengandung 100 μ g per ml baku pembanding dan gunakan 5 μ l larutan aseton yang mengandung 100 μ g per ml *2-Amino-5-Klorobenzofenon BPFI* sebagai pengganti 10 μ l larutan aseton yang mengandung 10 μ g per ml baku pembanding; bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak dengan harga R_F yang sesuai dari *Larutan baku*.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klordiazepoksida*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg klordiazepoksida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 20 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit hingga larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 5 μ m, buang 5 ml filtrat pertama.

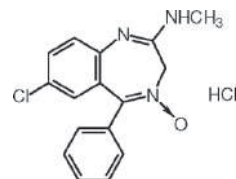
Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klordiazepoksida*. Hitung dalam mg, klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klordiazepoksida BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA Chlordiazepoxide Hydrochloride



7-Kloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-oksida hidroklorida [438-41-5]
 $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ BM 336,2

Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau, dipengaruhi oleh cahaya matahari.

Kelarutan Larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam heksan.

Baku pembanding *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° selama 4 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI* [7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on-4-oksida]; ($C_{15}H_{11}ClN_2O_2$, BM 286,72); lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang sebelumnya telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klordiazepoksida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Pada lebih kurang 20 mg zat uji tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml air, panaskan hingga mendidih supaya terjadi hidrolisis. Dinginkan, tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), 1 ml larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200), dan 1 ml larutan *N-[1-naftil] etilendiamina dihidroklorida P* (1 dalam 1000); terjadi warna ungu kemerahan.

Suhu lebur <1021> Antara 212° dan 218°, disertai dengan peruraian.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 10,0% dalam *air bebas karbondioksida P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan X6*. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10,0% dalam air bebas karbondioksida P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g dan 2 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj Pb) untuk penyiapan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis [Catatan Selama melakukan penetapan hindarkan cahaya langsung dan larutan harus dibuat segar.] Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (85:14:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran amonium hidroksida 6 M-metanol P (3:97) hingga kadar 2%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI, larutkan dalam campuran amonium hidroksida 6 M-metanol P (3:97) hingga kadar 0,20%.

Enceran larutan uji I Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Enceran larutan uji II Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan pembanding Timbang saksama sejumlah 2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar 0,010%.

Prosedur Totolkan secara terpisah 25 µl *Larutan uji* dan masing-masing 5 µl *Enceran larutan uji I*, *Enceran larutan uji II*, *Larutan pembanding* dan *Larutan baku* pada lempeng silika gel P GF254. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*. Semprot lempeng dengan lebih kurang 10 ml larutan segar natrium nitrit P 1% dalam asam klorida 1 N, keringkan dengan aliran udara dingin dan semprot dengan larutan N(1-naftil)etilena-1,2-diamina dihidroklorida P 0,4% dalam etanol P. Bercak berwarna ungu dari *Larutan uji* yang sesuai dengan 2-amino-5-klorobenzofenon, tidak lebih intensif dari bercak *Larutan pembanding*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* memenuhi syarat.

Larutan baku Buat larutan dalam asam klorida 0,001 N yang tiap ml mengandung 1,0 µg kloroform P; 2,0 µg benzen P; 2,0 µg 1,4-dioksan P; 2,0 µg metilen klorida P;

dan 2,0 µg trikloroetilena P. Pipet 5 ml larutan ke dalam vial dengan septum dan penutup yang disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 15 menit.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah klordiazepoksida hidroklorida, larutkan dalam asam klorida 0,001 N hingga kadar akhir lebih kurang 20 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam vial dengan septum dan penutup yang disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 15 menit.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.] Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam Klordiazepoksida, kecuali untuk pembuatan *Larutan baku* gunakan Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup, rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

KAPSUL KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA Chlordiazepoxide Hydrochloride Capsule

Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung Klordiazepoksida Hidroklorida, C₁₆H₁₄ClN₃O.HCl tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding 2-Amini-5-kloro-benzofenon BPFI; (C₁₃H₁₀ClNO, BM 231,68) Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Keringkan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan.

Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI; Keringkan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P pada 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI, [7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on 4-oksida] (C₁₅H₁₁ClN₂O BM 286,72) Keringkan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada *Penetapan kadar* menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 245±2 dan 311±2 nm dengan perbandingan serapan A₂₄₅/A₃₁₁ antara 2,90 dan 3,45.

B. Menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara C seperti yang tertera pada Klordiazepoksida hidroklorida.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm. Keluarkan isi dari 12 kapsul, jika mungkin dengan bantuan aliran udara. Larutkan cangkang kapsul kosong dalam 900 ml *Media disolusi*, saring. Ukur serapan alikuot seperti di atas. Buat koreksi seperlunya.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dalam prosedur ini.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam asam klorida 0,1 N hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 µg per ml.

Larutan uji Masukkan isi dari 1 kapsul ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, saring, buang 20 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat secara kuantitatif dan bertahap dengan asam klorida 0,1 N hingga diperoleh larutan dengan kadar klordiazepoksida hidroklorida lebih kurang 6 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, menggunakan asam klorida 0,1 N sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{T}{D}\right)C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah bobot klordiazepoksida hidroklorida dalam mg per kapsul; D adalah kadar dalam µg per ml *Larutan uji* sesuai jumlah yang tertera pada etiket dan tingkat pengencerannya; C adalah kadar *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A klordiazepoksida tidak lebih dari 3,0%, 2-amino-5-klorobenzofenon tidak lebih dari 0,1%. Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klordiazepoksida Hidroklorida*, dengan menggunakan isi kapsul yang telah ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 25 mg klordiazepoksida hidroklorida dan gunakan 15 µl larutan *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI* dalam aseton P (1 dalam 1000) dan 10 µl larutan 2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI (1 dalam 20.000).

Penetapan kadar [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah untuk prosedur ini.] Lakukan seperti yang

tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Klordiazepoksida*, dengan menggunakan isi kapsul telah ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg klordiazepoksida hidroklorida dan *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* untuk pembuatan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA Chlordiazepoxide Hydrochloride Tablet

Tablet Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung Klordiazepoksida Hidroklorida setara dengan Klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding 2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, yang telah diencerkan dengan asam klorida 0,1 N (1:2), pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum pada 246 nm dan 308 nm.

B. Ke dalam sejumlah serbuk tablet setara dengan 200 mg klordiazepoksida, tambahkan 4 ml asam klorida 2 N panas, panaskan pada suhu 100° selama 10 menit, dinginkan dan saring. Sejumlah 2 ml alikuot menunjukkan reaksi *Amina aromatis primer* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>: terbentuk endapan kemerahan.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg klordiazepoksida dengan 2,5 ml air, tambahkan 0,5 ml amonium hidroksida 6 N, campur, biarkan selama 5 menit, saring. Asamkan filtrat dengan asam nitrat 2 N: larutan memberikan reaksi *Klorida* cara A dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Senyawa sejenis dan hasil urai [Catatan selama melakukan penetapan, hindarkan cahaya langsung dan larutan harus dibuat segar.] Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran etil asetat P-etanol mutlak P (95:5).

Penjerap Campuran silika gel HF254 (ukuran partikel lebih kurang 15 µm mengandung lebih kurang 1,5% indikator fluoresen dengan intensitas maksimum pada 254 nm).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang tertera dengan lebih kurang 100 mg klordiazepoksida, kocok dengan 10 ml campuran aseton P-amonium hidroksida P-air (90:2:8), biarkan mengendap dan enaptuangkan beningan.

Enceran larutan uji Encerkan 3 bagian volume *Larutan uji* dengan pelarut yang sama hingga menjadi 100 bagian volume.

Larutan pembanding Timbang saksama sejumlah 2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI, larutkan dalam campuran aseton P-amonium hidroksida P-air (90:2:8) hingga kadar 0,0010%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl dan 20 µl *Larutan uji*, 2 µl *Enceran larutan uji* dan 20 µl *Larutan pembanding* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga biarkan merambat 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet (254 nm). Bercak lain selain bercak utama dari 2 µl *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji*. Lakukan penampak bercak dengan cara sebagai berikut: semprot lempeng kering dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, panaskan pada suhu 105° selama 30 menit, segera paparkan asap nitro dalam bejana kaca tertutup selama 15 menit, (asap nitro dapat dibuat dengan menambahkan *asam sulfat 7 M* tetes demi tetes ke dalam larutan mengandung *natrium nitrit P* 10% dan *kalium iodida P* 3%). Letakkan lempeng pada aliran udara panas selama 15 menit dan semprot dengan larutan *N-(1-naftil)-etilendiamina dihidroklorida P* dalam *etanol P*, bila perlu biarkan kering dan ulangi penyemprotan. Bercak yang sesuai dengan 2-amino-5-klorobenzofenon dari 20 µl *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan pembanding*.

Penetapan kadar Kocok 10 tablet utuh dengan 150 ml *asam klorida 0,1 N* selama 20 menit, tambahkan *asam klorida 0,1 N* secukupnya hingga volume 250 ml dan saring. Encerkan 10 ml filtrat dengan *asam klorida 0,1 N* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung 0,0020% klordiazepoksida. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 308 nm. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, serapan jenis pada panjang gelombang 308 nm adalah 327.

Wadah dan penyimpanan Pada suhu tidak lebih dari 25°.

KAPSUL KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA DAN KLIDINIUM BROMIDA

Chlordiazepoxide Hydrochloride and Clidinium Bromide Capsule

Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida dan Klidinium Bromida mengandung Klordiazepoksida Hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dan Klidinium Bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding 2-Amino-5-Klorobenzofenon BPFI; Klordiazepoksid Hidroklorida BPFI; lakukan

pengeringan pada hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksid Hidroklorida BPFI*; [7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on 4-oksida] ($C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ 286,72). *Klidinium Bromida BPFI*; keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFI*; [3-hidroksi-1-metilquinuklidinium bromida] ($C_8H_{16}BrNO$ 222,13) lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dan terlindung cahaya. *3-Quinuklidinil Benzilat BPFI*; ($C_{21}H_{23}N_2O_2$ 337,42) lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dan klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Larutkan 1,92 g *natrium 1-pentanasulfonat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga $3,8 \pm 0,1$ dengan penambahan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 1000), encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-tetrahidrofuran P-metanol P* (75:18:6), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap larutan baku. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kedua komponen tidak kurang dari 5; waktu retensi relatif klidinium bromida dan klordiazepoksid hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) larutan baku dan filtrat alikuot ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dan klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$, yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Klordiazepoksid Hidroklorida BPFI* dan *Klidinium Bromida BPFI* yang diketahui kadarnya.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dan $C_{22}H_{26}BrNO_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis

A. *Senyawa sejenis A Klordiazepoksid dan 2-Amino-5-klorobenzofenon* Senyawa sejenis A klordiazepoksid tidak lebih dari 3%; dan 2-Amino-5-klorobenzofenon tidak lebih dari 0,1%. Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Kapsul klordiazepoksid*.

B. *3-Quinuklidinil Benzilat* Tidak lebih besar dari 0,03%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Metanol P.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 3 mg *3-Quinuklidinil Benzilat BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Letakkan sumbat wol kaca pada dasar tabung kromatografi gelas berukuran 35 ± 5 cm x 2,5 cm, tambahkan 2 g *tanah silika untuk kromatografi P* yang telah digerus dengan 1 ml *asam klorida 1 N*, dan ketuk perlahan untuk memadatkan. Keluarkan isi sejumlah kapsul, setara dengan 15 mg klidinium bromida masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 3 ml *asam klorida 1 N*, aduk hingga larut. Tambahkan 4 g *tanah silika untuk kromatografi P*, aduk dengan spatula, dan masukkan campuran isi kapsul-tanah silika ke dalam kolom kromatografi. Cuci kering gelas piala dengan penambahan 0,5-1 g *tanah silika untuk kromatografi P*, masukkan ke dalam kolom. Ketuk perlahan untuk memadatkan, dan lapis bagian atas kolom dengan wol kaca. Tempatkan corong pisah 125 ml pada kran bagian bawah kolom, dan elusi kolom dengan 100 ml *kloroform P* yang sebelumnya didestilasi dengan *asam sulfat 1 N* dan dijenuhkan dengan air. Ekstraksi hasil elusi kloroform dengan 20 ml larutan asam askorbat (1 dalam 20) yang dibuat segar, pisahkan ekstrak. Ekstraksi kembali eluat dengan 15 ml larutan asam askorbat (1 dalam 20). Kumpulkan ekstrak dalam corong pisah, dan buang lapisan kloroform. Netralkan ekstrak asam dengan penambahan *natrium bikarbonat P* hingga larutan bereaksi basa terhadap kertas indikator. Ekstraksi larutan basa tersebut dua kali, tiap kali menggunakan 25 ml *kloroform P*, campurkan ekstrak kloroform, lewatkan melalui kertas saring ke dalam gelas piala 100 ml. Uapkan kloroform hingga kering dengan bantuan gas *nitrogen P* dan pindahkan residu ke dalam labu tentukur 1-ml, dengan bantuan *metanol P*. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah 100 μ l *Larutan uji* dan 15 μ l *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm, masukkan lempeng pada bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap, semprot dengan *kalium*

iodoplatinat LP, dan biarkan bercak mengembang selama 10 menit. Bercak pada kromatogram *Larutan uji* yang mempunyai harga R_f lebih kurang 0,3 tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak kromatogram *Larutan baku*.

C. *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida* Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Lempeng kromatografi dan Penampak bercak Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klidinium bromida*.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-metanol P-air-asam klorida P* (70:20:5:5).

Larutan pengekstraksi Buat campuran *etanol dehidrat P-sikloheksan P* (1:1).

Larutan uji Keluarkan sejumlah isi kapsul setara dengan 25 mg klidinium bromida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca dan tambahkan 5 ml *Larutan pengekstraksi*. Panaskan tabung perlahan hingga suhu 50° , sambil dikocok, sentrifus, dan pindahkan beningan ke dalam tabung ke dua. Ulangi penambahan *Larutan pengekstraksi* dua kali, panaskan, sentrifus dan lakukan enap tuang seperti sebelumnya, campurkan ketiga ekstrak dalam satu tabung. Panaskan perlahan, uapkan kumpulan ekstrak dengan bantuan aliran *nitrogen P* hingga kering. Larutkan residu dengan 0,5 ml *metanol P*.

Larutan baku 1 Larutkan lebih kurang 50 mg *Klidinium Bromida BPFI* dalam 1 ml *asam klorida metanol 0,1 N*. [Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.]

Larutan baku 2 Larutkan lebih kurang 50 mg *Klidinium Bromida BPFI* dalam 1 ml *asam klorida metanol 0,1 N*, dan tambahkan 20 μ l larutan 25 mg *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFI* dalam 1 ml *metanol P*. [Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng pada bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang tidak dijenuhkan, dan biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, semprot dengan *Larutan penampak bercak*. Bercak pada kromatogram *Larutan uji* yang mempunyai harga R_f lebih kurang 0,4 tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak kromatogram *Larutan baku 2*; dan *Larutan baku 1* tidak menunjukkan bercak pada harga R_f yang sesuai dengan *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFI*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Larutan natrium 1-pentanasulfonat Larutkan 1,92 g *natrium 1-pentanasulfonat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga $3,8 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam sulfat 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium 1-pentanasulfonat-tetrahidrofuran P-metanol P* (70:24:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Buat campuran air-metanol *P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksid Hidroklorida BPII* dan *Klidinium Bromida BPII*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar klordiazepoksid hidroklorida dan klidinium bromida berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 5 mg klordiazepoksid hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan lebih kurang 25 ml *Pelarut*, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, dan saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 10 cm x 8 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara klidinium bromida dan klordiazepoksid hidroklorida tidak kurang dari 5,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif klidinium bromida dan klordiazepoksid hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0.

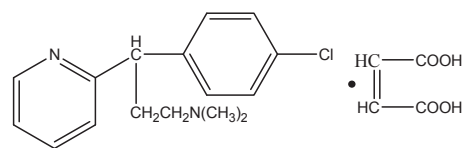
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klordiazepoksid hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O \cdot HCl$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klordiazepoksid Hidroklorida BPII* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg, klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus yang sama seperti yang digunakan pada perhitungan jumlah klordiazepoksid hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

KLORFENIRAMIN MALEAT Chlorpheniramine Maleate



2-[p-Kloro-α-[dimetilamino)etil]benzil] Piridin malet (1:1)
[113-92-8]

$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 390,87

Klorfeniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau. Larutan mempunyai pH antara 4 dan 5.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Klorfeniramin Maleat BPII*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorfeniramin Maleat BPII*.

Jarak lebur <1021> Antara 130° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%.

Lakukan penetapan secara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Larutkan lebih kurang 200 mg dalam 5 ml metilen klorida *P*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,2 m x 4 mm yang berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada suhu lebih kurang 190°, 250° dan 250°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan mengatur laju alir sehingga waktu retensi puncak utama 4 - 5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak klorfeniramin maleat tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1 µl *Larutan uji*. Rekam kromatogram dalam waktu tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak klorfeniramin maleat dan ukur respons puncak. Jumlah keseluruhan luas relatif dari

semua puncak kecuali puncak pelarut dan asam maleat tidak lebih dari 2,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 20 ml asam asetat glasial *P*, tambahkan 2 tetes kristal violet *LP* dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 19,54 mg $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI KLORFENIRAMIN MALEAT Chlorpheniramine Maleate Injection

Injeksi Klorfeniramin Maleat adalah larutan steril Klorfeniramin Maleat dalam air untuk injeksi. Mengandung Klorfeniramin Maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorfeniramin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg klorfeniramin maleat dengan larutan asam klorida *P* (1 dalam 1000) hingga 25 ml, lakukan seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, dimulai dengan "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah": memenuhi syarat.

B. Uapkan sejumlah volume larutan injeksi, yang setara dengan lebih kurang 25 mg klorfeniramin maleat, di atas tangas uap sampai kering, dan keringkan residu pada 105° selama 1 jam: melebur antara 128° dan 135°.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 8,8 unit Endotoksin FI per mg klorfeniramin maleat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,2.

Syarat lain Memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Garam Basa Nitrogen Organik* <261>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Klorfeniramin Maleat BPFI*, larutkan dalam 20 ml asam

sulfat P (1 dalam 350) dan perlakukan seperti pada *Larutan uji*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Garam Basa Nitrogen Organik* <261>.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm. Hitung jumlah dalam mg klorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ tiap ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah bobot *Klorfeniramin Maleat BPFI* dalam mg yang digunakan dalam membuat *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I terlindung dari cahaya.

TABLET KLORFENIRAMIN MALEAT Chlorpheniramine Maleate Tablet

Tablet Klorfeniramin Maleat mengandung Klorfeniramin Maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorfeniramin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg klorfeniramin maleat, dispersikan dalam 20 ml larutan asam klorida *P* (1 dalam 100). Larutkan lebih kurang 25 mg *Klorfeniramin Maleat BPFI* dalam 20 ml larutan asam klorida *P* (1 dalam 100). Basakan masing-masing larutan dengan larutan *natrium hidroklorida P* (1 dalam 10) hingga pH lebih kurang 11. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 ml *heksan P*, kumpulkan masing-masing ekstrak heksan dalam gelas piala, dan uapkan sampai kering. Dispersikan masing-masing sisa dalam minyak mineral dan tetapkan spektrum serapan inframerah pada bilangan gelombang antara 2 μm dan 12 μm: menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan asam klorida 3 *N*, dan serapan larutan baku *Klorfeniramin Maleat BPFI* dalam media

yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 4 mg klorfeniramin maleat. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik* <541>, tetapi gunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sebagai pengganti larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70), dan gunakan pelarut *heksan P* sebagai pengganti *eter P*. Encerkan 10 ml *Larutan uji* dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga 25,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Klorfeniramin Maleat BPFI*, larutkan dalam 200,0 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100). Encerkan 20,0 ml *Larutan baku* dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga 25,0 ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 264 nm. Hitung jumlah mg, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam bentuk serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

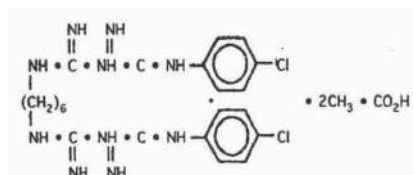
$$C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah bobot *Klorfeniramin Maleat BPFI* dalam mg dalam 20,0 ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLORHEKSIDIN ASETAT

Chlorhexidine Acetate



1,1'-Heksametilenbis [5-(p-klorofenil)biguanida] diasetat [56-95-1]

$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_2H_4O_2$

BM 625,55

Klorheksidin Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_2H_4O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur mikro; putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam gliserol dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Klorheksidin Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, untuk analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dan dalam lemari pendingin. *p-Kloroanilin BPFI*.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorheksidin Asetat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 3,0%; [Catatan Abaikan setiap puncak yang memiliki respons lebih kecil dari respons puncak klorheksidin yang diperoleh dari *Larutan baku B*.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A dan *Larutan B* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Pengencer Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan baku A Encerkan *Larutan uji* dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan baku B Encerkan *Larutan baku A* dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,2 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml *asetonitril P*, kocok hingga larut dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif puncak utama senyawa sejenis klorheksidin dan klorheksidin berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, R , dua puncak antara puncak utama senyawa sejenis dengan puncak klorheksidin harus terpisah satu sama lain dan terpisah baik dari puncak klorheksidin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar klorheksidin asetat dalam μg per ml *Larutan baku A*; C_U adalah kadar klorheksidin asetat dalam μg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku A*.

p-Kloroanilin Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-Kloroanilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,0 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dan 10 ml *trietilamin P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, dan encerkan dengan air hingga 2000 ml. Buat campuran asetonitril dan larutan ini (3:7).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 μg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI* dan *p-Kloroanilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 50 μg per ml dan 1 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 μg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
9	100	0
10	45	55
15	45	55
16	100	0
21	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klorheksidin dan *p-kloroanilin* berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, *R*, antara puncak klorheksidin dan *p-kloroanilin* tidak kurang dari 3; dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% untuk klorheksidin dan 5,0% untuk *p-kloroanilin*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klorheksidin asetat, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_{10} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

C_S adalah kadar *Klorheksidin Asetat BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam μg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

LARUTAN Klorheksidin Glukonat Chlorhexidine Gluconate Solution

Larutan Klorheksidin Glukonat adalah larutan *Klorheksidin Glukonat* dalam air. Mengandung tidak kurang dari 19,0% dan tidak lebih dari 21,0% $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_{10} \cdot 2\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_7$.

Baku pembanding *Klorheksidin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Klorheksidin Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Kalium Glukonat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *p-kloroanilin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorheksidin BPFI*.

Penyiapan sampel Ke dalam 1 ml larutan tambahkan 40 ml air, dinginkan di dalam es, tambahkan *natrium hidroksida 5 N* tetes demi tetes dengan pengadukan hingga kertas kuning tiazol menjadi merah kemudian tambahkan 1 ml berlebih. Saring, cuci endapan dengan air sampai cucian bebas alkali. Hablurkan kembali residu

dengan *etanol P* 70% dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Penyiapan baku Larutkan sejumlah *Klorheksidin BPFI* dalam *etanol P* 70% hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml. Hablurkan kembali dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *etanol P-etil asetat P-amonium hidroksida P- air* (5:1:1:3).

Penampak bercak Timbang lebih kurang 2,5 g *amonium molibdat P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml *asam sulfat 2 N*. Tambahkan 1 g *serisulfat P*, goyang hingga larut, dan encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

Larutan baku Timbang sejumlah *Kalium Glukonat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Larutkan 10 ml larutan klorheksidin glukonat dalam air hingga 50 ml. Kadar larutan lebih kurang 40 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Biarkan bercak sampai kering, masukkan lempeng ke dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga 10 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 110° selama 20 menit. Dinginkan dan semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit. Amati bercak: harga R_f , warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan enceran larutan 1 dalam 20.

Bobot per ml <991> Antara 1,06 dan 1,07.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Larutan A, Larutan B dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji persediaan Pipet 5 ml zat ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar 2 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet 3 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar 0,06 mg per ml.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer*

sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar 0,0012 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg *Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dalam 2 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali volume penyuntikan 20 µl. Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
15	100	0
16	45	55
21	45	55
22	100	0
27	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: dua puncak utama senyawa sejenis harus sekurang-kurangnya terpisah sebagian dan harus terpisah sempurna dari puncak klorheksidin. [Catatan Waktu retensi relatif puncak utama senyawa sejenis dan klorheksidin berturut-turut 0,6 dan 1,0].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji, Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Jumlah semua respons puncak kecuali klorheksidin dan puncak lain yang lebih kecil dari klorheksidin pada kromatogram *Larutan baku 2* tidak lebih dari respons puncak klorheksidin pada kromatogram *Larutan baku 1*.

4-Kloroanilin Tidak lebih dari 500 µg per ml. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-kloroanilin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji persediaan Pipet 5 ml zat ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 250-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar 0,4 mg per ml.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak p-kloroanilin. Respons puncak p-kloroanilin dari *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dan 10 ml *trietilamin P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 2000 ml. Buat campuran larutan ini - *asetonitril P* (70:30).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI* dan *Kloranilin BPFI*, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 50 µg dan 1 µg per ml.

Larutan uji persediaan Pipet 5 ml zat ke dalam labu tentukur 250-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 250-ml dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* basa terdeaktivasi dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
9	100	0
10	45	55
15	45	55
16	100	0
21	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klorheksidin dan *p*-kloroanilin tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klorheksidin dan kloroanilin berturut-turut tidak lebih dari 2,0% dan 5,0%. [Catatan Waktu retensi relatif klorheksidin dan *p*-kloroanilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, klorheksidin glukonat, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$ dengan rumus:

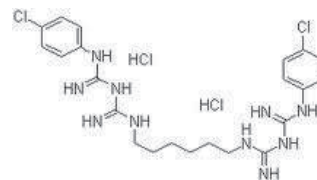
$$0,25C \left(\frac{897,76}{625,55} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorheksidin Asetat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; 897,76 dan 625,55 berturut-turut adalah bobot molekul klorheksidin glukonat dan

klorheksidin asetat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada suhu ruang terkendali.

KLORHEKSIDIN HIDROKLORIDA Chlorhexidine Hydrochloride



1,1'-Heksametylenbis [5-(p-klorofenil)biguanida] dihidroklorida [3697-42-5]

$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$

BM 578,37

Klorheksidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam propilen glikol; sangat sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Klorheksidin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pendingin. *Klorheksidin Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, untuk analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan dalam lemari pendingin. *p-Kloroanilin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada residu *Klorheksidin BPFI*.

Larutan uji Larutkan 300 mg zat dalam 10 ml *asam klorida 6 N*, tambahkan 40 ml air, saring jika perlu, dan dinginkan larutan dalam tangas es. Tambahkan *natrium hidroksida 10 N* tetes demi tetes sambil diaduk sampai diperoleh larutan yang bersifat basa terhadap *kertas kuning tiazol P* dan tambahkan 1 ml berlebih. Saring, cuci endapan dengan air sampai endapan bebas basa, hablurkan kembali dengan *etanol P 70%*, keringkan pada suhu 105°.

Larutan baku Timbang sejumlah *Klorheksidin BPFI*, larutkan dengan *etanol P 70%*, hablurkan kembali larutan, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0 %; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 3,0%; [Catatan Abaikan setiap puncak yang memiliki respons lebih kecil dari respons puncak klorheksidin yang diperoleh dari Larutan baku B.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A dan Larutan B Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Pengencer Larutkan 27,6 g natrium fosfat monobasa P dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P, dan encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan baku A Encerkan *Larutan uji* dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan baku B Encerkan *Larutan baku A* dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,2 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml asetonitril P kocok hingga larut dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif puncak utama senyawa sejenis klorheksidin dan klorheksidin berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, dua puncak antara puncak utama senyawa sejenis dengan puncak klorheksidin harus terpisah satu sama lain dan terpisah baik dari puncak klorheksidin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar klorheksidin hidroklorida dalam µg per ml *Larutan baku A*; *C_u* adalah kadar klorheksidin hidroklorida dalam µg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan baku A*.

p-kloroanilin Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-Kloroanilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A Larutkan 27,6 g natrium fosfat monobasa P dan 10 ml trietilamin P dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P, dan encerkan dengan air hingga 2000 ml. Buat campuran asetonitril P dan larutan ini (3:7).

Larutan B Gunakan Asetonitril P

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada Sistem kromatografi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klorheksidin Asetat BPFI, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Klorheksidin Asetat BPFI dan *p-Kloroanilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 50 µg per ml dan 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* yang telah dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
9	100	0
10	45	55
15	45	55
16	100	0
21	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif klorheksidin dan *p-kloroanilin* berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, *R*, antara puncak klorheksidin dan *p-kloroanilin* tidak kurang dari 3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk klorheksidin dan 5,0% untuk *p-kloroanilin*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klorheksidin

hidroklorida, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{578,37}{625,55} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right) 100$$

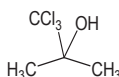
578,37 dan 625,55 berturut-turut adalah bobot molekul klorheksidin hidroklorida dan klorheksidin asetat; C_s adalah kadar *Klorheksidin Asetat BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klorheksidin hidroklorida dalam μg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KLOROBUTANOL

Klorbutol

Chlorbutanol



1,1,1-Trikloro-2-metilpropan-2-ol hemihidrat [6001-64-5]
 $C_4H_7Cl_3O \cdot \frac{1}{2}H_2O$ BM 186,5

Klorobutanol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_7Cl_3O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hablur tidak berwarna; mudah menyublim. Melebur pada suhu lebih kurang 78°; lakukan penetapan tanpa dikeringkan terlebih dahulu.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam 0,6 bagian etanol, dan dalam eter; sangat mudah larut dalam kloroform; larut dalam gliserol 85%.

Identifikasi

A. Panaskan 20 mg zat dengan 2 ml *natrium hidroksida 10 N* dan 1 ml *piridin P* di atas tangas air dan kocok: lapisan piridin yang memisah berwarna merah.

B. Hangatkan 20 mg zat dengan 5 ml *perak nitrat amoniakal LP*: terbentuk endapan hitam.

C. Kocok 20 mg zat dengan 3 ml *natrium hidroksida 1 N* hingga larut, tambahkan 5 ml air, kemudian secara perlahan-lahan 2 ml *iodum LP*: terbentuk endapan kekuningan dan berbau iodoform.

D. Memenuhi uji *Penetapan Kadar Air* <1031>.

Keasaman Ke dalam 4 ml larutan 50,0% dalam *etanol P* (*Larutan A*) tambahkan 15 ml *etanol P* dan 0,1 ml *biru bromotimol LP*: tidak lebih dari 0,1 ml *natrium hidroksida 0,1 M LV* yang diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Kejernihan larutan <881> *Larutan A* tidak lebih opalesen dari *Suspensi padanan II*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V5*.

Klorida <361> Tidak lebih dari 100 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 ml *Larutan A*, tambahkan 4 ml *etanol P* dan encerkan dengan air hingga 15 ml. Gunakan 5 ml *etanol P* sebagai pengganti 5 ml air pada penyiapan *Larutan baku* cara *A* dan *D*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5%; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat.

Penetapan kadar Larutkan 100 mg zat dalam 20 ml *etanol P*, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 2 M*, panaskan di atas tangas air selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 20 ml *asam nitrat 2 N* dan 25 ml *perak nitrat 0,1 N LV*, kocok kuat dengan 2 ml *dibutil ftalat P*, tambahkan 2 ml larutan *amonium besi(III) sulfat P 10%*. Titrasi kelebihan perak nitrat dengan *amonium tiosianat 0,1 M LV*.

Tiap ml perak nitrat 0,1 M
setara dengan 5,92 mg $C_4H_7Cl_3O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu 8° - 15°.

KLOROBUTANOL ANHIDRAT

Klorbutol Anhidrat

Chlorbutanol Anhydrous

1,1,1-Trikloro-2-metilpropan-2-ol [57-15-8]
 $C_4H_7Cl_3O$

BM 177,5

Klorbutanol Anhidrat mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_7Cl_3O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hablur tidak berwarna; mudah menyublim. Melebur pada suhu lebih kurang 95°; lakukan penetapan tanpa pengeringan lebih dahulu.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam 0,6 bagian etanol; mudah larut dalam kloroform; sangat mudah larut dalam eter; larut dalam gliserol 85%.

Identifikasi Memenuhi *Identifikasi A, B, C* dan *D* seperti tertera pada *Klorobutanol*.

Keasaman, Kejernihan larutan, Warna dan Akromisitas, Sisa pemijaran Memenuhi uji seperti tertera pada *Klorobutanol*

Klorida <361> Tidak lebih dari 300 bpj; lakukan penetapan menggunakan 170 mg zat yang dilarutkan dalam 5 ml *etanol P*, encerkan dengan air hingga 15 ml. Gunakan 5 ml *etanol P* sebagai pengganti 5 ml air dalam penyiapan *Larutan pembeding*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Klorobutanol*.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,92 mg C₄H₇Cl₃O*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu 8° - 15°.

KLOROFORM

Chloroform

Triklorometana [67-66-3]
CHCl₃

BM 119,38

Kloroform mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 99,5% CHCl₃, sisanya terdiri dari alkohol. *[Perhatian Harus diperhatikan untuk tidak menguapkan kloroform bila ada nyala, sebab akan terbentuk gas yang berbahaya.]*

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; mudah mengalir; mempunyai sifat khas; bau eter; rasa manis dan membakar. Mendidih pada suhu lebih kurang 61°, dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol; dengan eter, dengan benzen, dengan heksan, dan dengan lemak dan minyak menguap.

Bobot jenis <981> Antara 1,476 dan 1,480 menunjukkan 99,0% - 99,5% CHCl₃.

Sisa tak menguap tidak lebih dari 20 bpj. Uapkan 50 ml zat dalam cawan platina atau porselen di atas tangas uap, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Klor bebas Pada 10 ml zat tambahkan 10 ml air dan 0,1 ml *kalium iodida LP*, kocok selama 2 menit, biarkan cairan memisah: lapisan bawah tidak berwarna ungu.

Zat mudah terarangkan <411> Masukkan 40 ml zat ke dalam tabung silinder bersumbat kaca, yang sebelumnya telah dibilas dengan *asam sulfat LP* dan diamkan selama 10 menit. Tambahkan 5 ml *asam sulfat LP*, dan kocok kuat selama 5 menit. Biarkan campuran memisah sempurna: lapisan kloroform tetap tidak berwarna, dan larutan asam tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan A*.

Hasil urai terklorinasi dan klorida Encerkan 2 ml lapisan asam sulfat yang dipisahkan dari lapisan kloroform pada uji *Zat mudah terarangkan* dengan 5 ml air: cairan tidak berwarna dan jernih. Jika diencerkan lebih lanjut dengan 10 ml air: tetap jernih dan dengan penambahan 3 tetes *perak nitrat LP*, tidak terjadi perubahan selama 1 menit (*hasil urai terklorinasi dan klorida*).

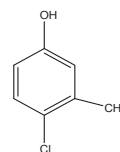
Asam dan fosgen Masukkan 10 ml air masing-masing ke dalam dua tabung pembeding warna 50 ml bersumbat kaca dengan diameter dalam 20 mm, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan *natrium hidroksida 0,010 N* secukupnya untuk membentuk warna merah muda yang sama, setelah dikocok kuat. Ke dalam salah satu tabung tambahkan 20,0 ml *kloroform P* dan kocok lagi. Tambahkan *natrium hidroksida 0,010 N* tetes demi tetes dari mikroburet, kocok setiap penambahan, sampai warna merah muda terbentuk lagi dengan intensitas yang sama seperti warna dalam tabung tanpa kloroform: tidak lebih dari 0,20 ml *natrium hidroksida 0,10 N* yang dibutuhkan untuk membentuk warna merah muda yang tahan selama 15 menit.

Aldehida dan keton Kocok 3,0 ml zat dengan 10 ml *air bebas amonia P* dalam tabung bersumbat kaca selama 5 menit. Setelah cairan memisah, masukkan 5 ml ekstrak air ke dalam tabung bersumbat kaca lain yang berisi 40 ml *air bebas amonia P* dan tambahkan 5 ml *kalium raksa(II) iodida alkalis P*: tidak terjadi kekeruhan atau endapan dalam waktu 1 menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih 30°.

KLOROKRESOL

Chlorocresol



4-Kloro-m-kresol [59-50-7]
C₇H₇ClO

BM 142,58

Klorokresol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₇H₇ClO.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; bau khas; menguap bersama uap air.

Kelarutan Sukar larut dalam air; lebih mudah larut dalam air panas; sangat mudah larut dalam etanol; larut dalam eter, dalam terpen, dalam minyak tertentu dan dalam larutan alkali hidroksida.

Kesempurnaan melarut Masukkan 1 g zat ke dalam tabung reaksi, tambahkan 0,4 ml *etanol P* dan kocok: melarut sempurna.

Identifikasi

A. Tambahkan 40 mg zat ke dalam 10 ml air, campur. Tambah 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna biru.

B. Masukkan 50 mg zat ke dalam cawan penguap, tambahkan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P*, campur. Panaskan campuran sampai melebur. Dinginkan, tambahkan 5 ml air dan didihkan. Asamkan dengan 1 ml asam *nitrat P*, saring dan tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih.

Jarak lebur <1021> Antara 63° dan 66°

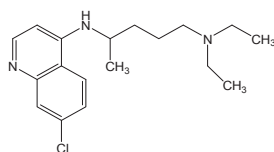
Residu tidak menguap Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat dalam cawan penguap yang telah ditara, panaskan di atas tangas uap sampai menguap, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum, tambahkan 30 ml asam *asetat glasial P*; 25,0 ml *brom 0,1 N LV*; 10 ml larutan *kalium bromida P* (3 dalam 20) dan 10 ml asam *klorida P*. Tutup segera, campur, dan biarkan selama 15 menit, terlindung cahaya. Segera tambahkan 10 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10) dan 100 ml air, hati-hati agar uap *brom* tidak lolos, tutup segera, kocok campuran baik-baik. Angkat tutup, bilas tutup dan leher labu dengan sedikit air sehingga air cucian turun ke dalam labu. Tambahkan 1 ml *kloroform P*, kocok campuran baik-baik. Titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* dekat pada titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *brom 0,1 N*
setara dengan 3,565 mg C_7H_7ClO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLOROKUIN Chloroquine



7-Kloro-4-[[4-(diethylamino)-1-metilbutil]amino] kuinolin
[54-05-7]
 $C_{18}H_{26}ClN_3$ BM 319,88

Klorokuin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{26}ClN_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau sedikit kuning; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam asam encer, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam, sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Larutkan 35 mg zat dalam 4 ml *kloroform P* dan saring melalui penyaring kering; spektrum serapan inframerah larutan menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorokuin Fosfat BPFI* yang dibuat dengan cara *Identifikasi A* dalam *Klorokuin Fosfat*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 100.000) dalam larutan asam *klorida P* (1 dalam 1000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Klorokuin Fosfat BPFI* yang diukur dengan cara yang sama. Perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm adalah antara 1,00 dan 1,15.

Jarak lebur <1021> 87° - 92°

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

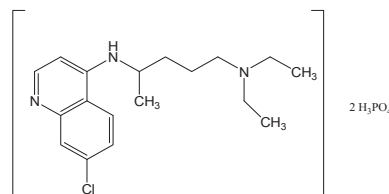
Sisa Pemijaran Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Timbang seksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 ml asam *asetat glasial P*, tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan asam *perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam *perklorat 0,1 N*
setara dengan 15,99 mg $C_{18}H_{26}ClN_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLOROKUIN FOSFAT Chloroquine Phosphate



7-Kloro-4-[[4-(diethylamino)-1-metilbutil]amino] kuinolin
fosfat (1:2) [50-63-5]
 $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ BM 515,87

Klorokuin Fosfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit.

Kelaratuan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Memenuhi *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>; gunakan *kloroform P* sebagai pengganti *karbondisulfida P*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000) menunjukkan maksimum dan minimum dalam panjang gelombang yang sama seperti pada *Klorokuin Fosfat BPFI*; perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm antara 1,00 dan 1,15.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan uji dan *Larutan baku* Buat *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali yang tertera.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 5 ml air, dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000) hingga kadar larutan lebih kurang 10 µg per ml. Dengan cara yang sama buat *Larutan baku Klorokuin Fosfat BPFI*. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 343 nm, menggunakan blangko larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000). Hitung jumlah dalam mg klorokuin fosfat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, dengan rumus:

$$10C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut turut adalah serapan *Larutan Uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KLOROKUIN FOSFAT

Chloroquine Phosphate Tablet

Tablet Klorokuin Fosfat mengandung Klorokuin Fosfat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada penetapan kadar menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Klorokuin Fosfat BPFI* yang diukur dengan cara yang sama. Perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm adalah antara 1,00 dan 1,15.

B. Larutkan sejumlah serbuk tablet dalam 20 ml air hingga mengandung lebih kurang 20 mg zat, saring. Dalam filtrat tambahkan 5 ml *trinitrofenol LP*; terbentuk endapan kuning. Saring dan cuci endapan dengan air hingga air cucian tidak berwarna. Keringkan di atas *silika gel P*; residu akan melebur antara 205° dan 210°. [*Perhatian Senyawa pikrat mudah meledak.*]

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 343 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 800 mg klorokuin fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml air, dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 20 menit. Tambahkan air sampai tanda, saring, buang 50 ml filtrat pertama. Pipet 50 ml filtrat ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 5 ml *ammonium hidroksida 6 N*, kocok, dan ekstraksi lima kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Cuci kumpulan ekstrak kloroform dengan 10 ml air, dan ekstraksi air cucian dengan 10 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak kloroform di atas tangas uap hingga lebih kurang 10 ml. Tambahkan 50 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 250). Uapkan lagi di atas tangas uap sampai bau kloroform hilang. Pindahkan sisa ke dalam labu tentukur 200-ml, cuci cawan penguap dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000), tambahkan cucian ke dalam labu tentukur dan tambahkan *asam klorida P* (1 dalam 1000) sampai tanda. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dan

bertahap dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000) hingga kadar 10 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorokuin Fosfat BPFI*, larutkan dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000) dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 343 nm menggunakan blangko larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000). Hitung jumlah dalam mg klorokuin fosfat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

$$80 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI KLOROKUIN HIDROKLORIDA Chloroquine Hydrochloride Injection

Injeksi Klorokuin Hidroklorida adalah larutan steril Klorokuin dalam *Air untuk Injeksi* yang dibuat dengan penambahan asam hidroklorida. Tiap ml mengandung Klorokuin Hidroklorida, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2HCl$ tidak kurang dari 47,5 mg dan tidak lebih dari 52,5 mg.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Klorokuin Fosfat BPFI*: perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm antara 1,00 dan 1,15.

B. Ke dalam 20 ml injeksi yang diencerkan dengan air, sehingga mengandung lebih kurang 20 mg klorokuin hidroklorida, tambahkan 5 ml *trinitrofenol LP*: terbentuk endapan kuning. Saring dan cuci endapan dengan air sampai cucian terakhir tidak berwarna, keringkan di atas *silika gel P*: endapan melebur antara 205° dan 210° [Perhatian Senyawa pikrat mudah meledak.]

C. Menunjukkan reaksi klorida seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,7 unit Endotoksin FI per mg klorokuin hidroklorida.

pH < 1071> Antara 5,5 dan 6,5.

Persyaratan lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 150 mg klorokuin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *asam klorida encer P* (1 dalam 100), dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorokuin Fosfat BPFI* larutkan dalam *asam klorida encer P* (1 dalam 1000), encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *asam klorida encer P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

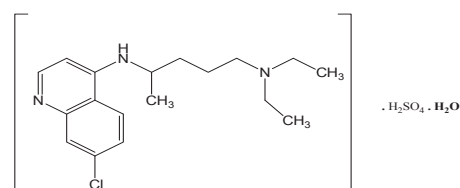
Prosedur Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 343 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorokuin hidroklorida, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2HCl$, dalam injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$15,23 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*, A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

KLOROKUIN SULFAT Chloroquine Sulphate



4-(7-Kloro-4-kuinolinilamino)pentil-dietilamina sulfat mono hidrat) [132-73-0]

$C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

BM 436,0

Kloroquin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau, atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam 3 bagian air; praktis tidak larut dalam etanol, agak sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Kloroquin BPFI*.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 2 N* dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Cuci ekstrak kloroform dengan air, keringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan hingga kering dan larutkan residu dalam 2 ml *kloroform P*. Spektrum serapan inframerah larutan menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kloroquin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,002% dalam asam klorida 0,01 N pada panjang gelombang antara 240 - 350 nm menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 257 nm, 329 nm dan 343 nm; dan serapan berturut-turut adalah lebih kurang 0,78; 0,88 dan 0,92.

C. Larutkan 25 mg zat dalam 20 ml air dan tambahkan 8 ml *trinitrofenol LP*. Saring dan cuci endapan dengan air, *etanol P* dan *eter P*: endapan melebur pada suhu lebih kurang 207° [Perhatian Senyawa pikrat mudah meledak.]

D. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> 4,0 - 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10%.

Timbal Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan dengan hati-hati 2,0 g zat selama 10 menit dengan 8 ml air dan 6 ml *asam nitrat P* dalam labu alas bulat berleher panjang. Dinginkan, tambahkan 4 ml *asam sulfat P* dan panaskan sampai campuran menjadi gelap. Lanjutkan pemanasan dengan penambahan *asam nitrat P* tetes demi tetes sampai cairan menjadi tidak berwarna dan terbentuk uap belerang trioksida berwarna putih. Tambahkan 3 ml air, uapkan hati-hati sampai terbentuk uap putih lagi, dinginkan dan encerkan dengan air sampai 18 ml. Tambahkan dan larutkan 2 g *asam sitrat P*, basakan dengan *amoniasia LP* dan tambahkan 1 ml larutan *kalium sianida PbT P*. Pindahkan ke dalam corong pisah, tambahkan 10 ml larutan *ditizon P*, kocok kuat dan buang lapisan bawah. Ulangi ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 ml larutan *ditizon P*. Jika setelah ekstraksi ketiga, lapisan kloroform berwarna merah terang, lanjutkan ekstraksi dengan 5 ml larutan *ditizon P* sampai warna pereaksi tidak lagi berubah menjadi merah terang. Cuci kumpulan larutan kloroform dengan 10 ml air dan kemudian ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml *asam klorida 2 N*. Cuci kumpulan larutan asam dengan 10 ml *kloroform P* dan buang kloroform. Pindahkan larutan ke dalam tabung Nessler dan basakan dengan *amoniasia LP*. Dalam tabung Nessler yang kedua campurkan 2 ml *asam asetat P* dengan 20 ml *asam klorida 2 N*, basakan dengan *amoniasia LP* dan tambahkan 4 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj Pb). Lakukan penetapan sebagai berikut: tambahkan 1 ml

larutan *kalium sianida PbT P*, larutan tidak boleh lebih dari opalesen lemah. Jika warna larutan berbeda, samakan dengan menambah beberapa tetes larutan gula karamel yang sangat encer atau zat lain yang tidak reaktif. Encerkan dengan air hingga 50 ml, tambahkan 0,1 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 10 g *natrium sulfida P* dalam air secukupnya hingga 100 ml, saring dan campur. Bandingkan warna kedua larutan dengan cara yang sesuai, seperti dengan refleksi cahaya dari dasar putih melalui tabung Nessler. Warna larutan tabung pertama tidak lebih intensif dari warna larutan tabung kedua.

Klorida Tidak lebih dari 350 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Larutkan 300 mg zat dalam 30 ml air. Pada 15 ml larutan ini tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*, campur.

Larutan pembanding Encerkan 1,0 ml larutan *natrium klorida P* 0,0824% dalam labu tentukur 100-ml dengan air sampai tanda (5 bpj Cl). Pipet 10 ml larutan ini, tambahkan 5 ml air dan 1 ml *asam nitrat 2 N*, campur.

Prosedur Tuangkan masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam tabung reaksi yang berisi 1 ml *perak nitrat 0,1 N*. Biarkan larutan selama 5 menit, terlindung cahaya: opalesensi *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan pembanding* jika diamati dari arah horizontal dengan latar belakang hitam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% - 5,0%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-sikloheksan P-dietilamina P* (50:40:10).

Larutan 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 5,0%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 0,050%.

Larutan 3 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 0,025%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* pada lempeng kromatografi *silika gel GF254*. Masukkan ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2* dan tidak lebih dari satu bercak tersebut yang lebih intensif dari bercak *Larutan 3*.

Penetapan kadar Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 1 N* dan ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform dan uapkan sampai volume lebih kurang 10 ml. Tambahkan 40 ml *asam*

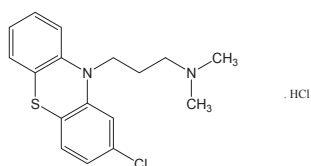
asetat glasial *P* dan lakukan titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N* LV menggunakan biru oraset *B* LP sebagai indikator, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 20,90 mg $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA

Chlorpromazine Hydrochloride



2-Kloro-10-[3-(dimetilamino)propil]
Fenotiazina monohidroklorida [69-09-0]
 $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$

BM 355,33

Klorpromazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau agak krem putih; tidak berbau. Warna menjadi gelap karena pengaruh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding Klorpromazin Hidroklorida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klorpromazin Hidroklorida BPFI.

B. Bercak utama yang diperoleh pada uji Fenotiazina teralkilasi lain sesuai dengan R_f dari bercak utama Larutan baku.

C. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 198°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Fenotiazina teralkilasi lain Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran segar eter *P*-etil asetat *P* yang dijenuhkan dengan amonium hidroksida *P* (1:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah Klorpromazin Hidroklorida BPFI dalam metanol *P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan Larutan baku secara kuantitatif dan bertahap dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan uji Larutkan 45,0 mg zat dalam 10 ml metanol *P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan uji, Larutan baku dan Enceran larutan baku pada lempeng kromatografi Silika gel *P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara selama 20 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Luas dan intensitas tiap bercak selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji tidak lebih besar dari bercak Enceran larutan baku (0,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 75 ml asam asetat glasial *P*. Tambahkan 10 ml larutan raksa(II) asetat LP, titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N* LV. Tetapkan titik akhir secara potensiometri.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 35,53 mg $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA

Chlorpromazine Hydrochloride Injection

Injeksi Klorpromazin Hidroklorida adalah larutan steril dari Klorpromazin Hidroklorida dalam Air untuk Injeksi. Tiap ml mengandung Klorpromazin Hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$, tidak kurang dari 23,75 mg dan tidak lebih dari 26,25 mg.

Baku pembanding Klorpromazin Hidroklorida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. [Catatan Selama pengujian, lindungi Larutan baku, Larutan uji dan Baku pembanding dari cahaya langsung, atau gunakan

peralatan kaca aktinik rendah. Segera lakukan pengujian.]

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran segar eter *P-etil asetat P* yang telah dijenuhkan dengan amonium hidroksida *P* (1:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam enceran metanol *P* (9 dalam 10) hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Pindahkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg klorpromazin hidroklorida ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dan berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama 20 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan dari *Larutan baku*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,4 dan 5,4.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 6,9 unit Endotoksin FI per mg klorpromazin hidroklorida.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Klorpromazin sulfoksida Tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Lakukan pengujian dalam keadaan terlindung cahaya, sedapat mungkin hindarkan penggunaan cahaya buatan.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran segar eter *P-etil asetat P* yang telah dijenuhkan dengan amonium hidroksida *P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam metanol *P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg klorpromazin hidroklorida masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Keringkan dengan menggunakan aliran nitrogen *P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat lebih kurang tiga belas cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas

rambat dan biarkan kering di udara selama 30 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Luas dan intensitas tiap bercak lain, selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam asam klorida 0,1 *N*, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan asam klorida 0,1 *N* hingga kadar lebih kurang 8 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan asam klorida 0,1 *N* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan lebih kurang 20 ml air, basakan dengan amonium hidroksida *P*, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml eter *P*. Ekstraksi kumpulan ekstrak eter empat kali, tiap kali dengan 25 ml asam klorida 0,1 *N*, kumpulkan ekstrak asam ke dalam labu tentukur 250-ml. Alirkan udara untuk menguapkan sisa eter, tambahkan asam klorida 0,1 *N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm dan 277 nm dalam sel 1 cm. Gunakan asam klorida 0,1 *N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$12,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{(A_{254} - A_{277})_U}{(A_{254} - A_{277})_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; $(A_{254}-A_{277})_U$ dan $(A_{254}-A_{277})_S$ berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 254 nm dan 277 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya menggunakan kaca Tipe I, terlindung cahaya.

SIRUP KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA Chlorpromazine Hydrochloride Syrup

Sirup *Klorpromazin Hidroklorida* mengandung *Klorpromazin Hidroklorida*, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, tidak kurang dari 190 mg dan tidak lebih dari 210 mg per 100 ml.

Baku pembanding *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*; Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan Lindungi larutan uji dan

larutan baku dari cahaya atau gunakan alat gelas aktinik rendah dan segera lakukan penetapan.]

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P* yang dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P-eter P-metanol P* (75:25:20) yang dibuat segar.

Penampak bercak Larutkan 100 mg *platina klorida P* dalam 10 ml *asam klorida 0,1 N*, tambahkan 25 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 25) dan 0,5 ml *asam format P*, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 20 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125-ml. Tambahkan 10 ml air, 2 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *eter P*. Saring kumpulan ekstrak eter melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan ekstrak eter dengan *nitrogen P* sampai lebih kurang 5 ml. Pindahkan larutan secara kuantitatif ke dalam tabung sentrifuga 40 ml. Uapkan dengan bantuan aliran *nitrogen P* pada pemanasan sedang sampai kering. Larutkan residu dalam 100 ml *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 15 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Encerkan sejumlah volume sirup dengan air volume sama. Larutan memberikan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Klorpromazin sulfoksida Tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P* yang dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P-eter P-metanol P* (75:25:20) yang dibuat segar.

Penampak bercak Larutkan 100 mg *platina klorida P* dalam 10 ml *asam klorida 0,1 N*, tambahkan 25 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 25), 0,5 ml *asam format P*, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan baku klorpromazin sulfoksida Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 10,6 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 2 ml *hidrogen peroksida P* 30% dan panaskan pada suhu 60° selama 10 menit. Dinginkan, encerkan dengan

natrium bisulfid 1 M sampai tanda. Pipet 10 ml larutan, masukkan ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 2 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2), campur. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *eter P*. Saring kumpulan ekstrak eter melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dibasahi dengan eter ke dalam Erlenmeyer 250 ml. Uapkan ekstrak hati-hati sampai kering. Larutkan residu dalam 10,0 ml *metanol P*, jika perlu saring. Tiap ml larutan ini mengandung 1 mg klorpromazin sulfoksida.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 20 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml. Tambahkan 10 ml air dan 2 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *eter P*. Saring kumpulan ekstrak eter melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan ekstrak eter dengan bantuan aliran uap *nitrogen P* sampai lebih kurang 5 ml. Pindahkan larutan secara kuantitatif ke dalam tabung sentrifuga 40 ml. Uapkan dengan bantuan aliran *nitrogen P* pada pemanasan sedang sampai kering. Larutkan residu dalam 1,0 ml *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 15 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku klorpromazin sulfoksida* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: Harga R_f bercak sekunder dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak dari *Larutan baku klorpromazin sulfoksida*. Ukuran dan intensitas bercak tidak lebih besar dari bercak *Larutan baku klorpromazin sulfoksida*.

Penetapan kadar

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 10 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Klorpromazin Hidroklorida*, dimulai dengan "Pipet 10 ml larutan."

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Klorpromazin Hidroklorida*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm dan 277 nm, menggunakan *asam klorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$, dalam mg, dalam tiap ml sirup yang digunakan dengan rumus :

$$1,25 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{(A_{254} - A_{277})_U}{(A_{254} - A_{277})_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml sirup yang digunakan; $(A_{254} - A_{277})_U$ dan $(A_{254} - A_{277})_S$ berturut-

turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

TABLET KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA **Chlorpromazine Hydrochloride Tablet**

Tablet Klorpromazin Hidroklorida mengandung Klorpromazin Hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Memenuhi uji *B* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Klorpromazin Hidroklorida*.

B. Digesti sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg klorpromazin hidroklorida dengan 25 ml air, saring. Larutan memenuhi uji *Identifikasi C* dalam *Klorpromazin Hidroklorida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 1: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu diencerkan dengan Media disolusi, dan serapan larutan baku *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Fenotiazina teralkilasi lain Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Penjerap, Larutan baku, Enceran larutan baku dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Fenotiazina teralkilasi lain* dalam *Klorpromazin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan 10 ml *metanol P*, kocok kuat dan sentrifus (jika tablet bersalut gula, cuci lebih dahulu dengan air untuk menghilangkan gula).

Penetapan kadar

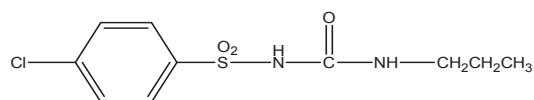
Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan lebih kurang 200 ml air dan 5 ml *asam klorida P*, tutup, kocok selama lebih kurang 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Saring sebagian larutan, buang 50 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml filtrat berikutnya, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Klorpromazin Hidroklorida* mulai dengan: "Pipet 10 ml larutan". Hitung jumlah dalam mg klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$12,5C \left(\frac{(A_{254} - A_{277})_U}{(A_{254} - A_{277})_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; $(A_{254} - A_{277})_U$ dan $(A_{254} - A_{277})_S$ berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 254 nm dan 277 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KLORPROPAMIDA **Chlorpropamide**



1-[(p-Klorofenil)sulfonil]-3-propilurea [94-20-2]

$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$

BM 276,74

Klorpropamida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; bau lemah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Klorpropamida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorpropamida BPFI*.

B. Memenuhi *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran metilen klorida P-metanol P-sikloheksan P-Amonium hidroksida P (100:50:30:10).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam aseton P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Jarak lebur <1021> Antara 126° dan 129°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P dan enceran asam asetat glasial P (1 dalam 100) volume sama. [Catatan asetonitril P tidak boleh lebih dari 50%.], saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpropamida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klorpropamida, $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorpropamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET Klorpropamida Chlorpropamide Tablet

Tablet Klorpropamida mengandung Klorpropamida, $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorpropamida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klorpropamida dengan 20 ml asam klorida 1 N dan ekstraksi dengan 50 ml kloroform P. Saring fase kloroform melalui kapas yang telah dicuci kloroform P ke dalam gelas piala yang sesuai. Uapkan kloroform di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara kering hingga mengering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam; residu memenuhi uji *Identifikasi* dalam *Klorpropamida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan asam klorida 0,1 N dan serapan larutan baku *Klorpropamida BPFI* dalam asam klorida 0,1 N pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 230 nm [Catatan Volume etanol yang digunakan untuk melarutkan *Klorpropamida BPFI* tidak lebih dari 10% dari volume akhir larutan baku.]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klorpropamida*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klorpropamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

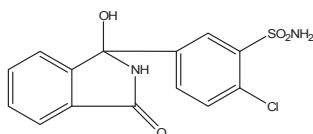
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klorpropamida*. Hitung jumlah dalam mg klorpropamida, $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorpropamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik

KLORTALIDON Chlorthalidone



2-Kloro-5(1-hidroksi-3-okso-1-isoindolinil)
benzensulfonamida [77-36-1]

$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$

BM 338,77

Klortalidon mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih kekuningan; melebur pada suhu di atas 215° disertai dengan penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam eter dan dalam kloroform; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Klortalidon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klortalidon BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam desikator. [Catatan *Senyawa sejenis A klortalidon adalah asam 4'-kloro-3'-sulfamoyl-2-benzofenon karboksilat.*]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klortalidon BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg per ml dalam campuran *asam klorida 2 N-metanol P* (1 dalam 50) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klortalidon BPFI*: serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm berbeda tidak lebih dari 4,0%.

C. Larutkan lebih kurang 50 mg zat dalam 3 ml *asam sulfat P*: terjadi warna kuning terang.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,4%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam, menggunakan 2 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan menggunakan filtrat yang diperoleh dengan mengocok 1,0 g zat dengan 40 ml air selama 5 menit dan saring melalui kertas saring bebas klorida yang sebelumnya telah dicuci dengan air: filtrat menunjukkan kandungan klorida tidak lebih dari 0,50 ml *asam klorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis A klortalidon Tidak lebih dari 1,0%; Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali hitung persentase *Senyawa Sejenis A Klortalidon* dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C_R}{C_T} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C_R adalah kadar *Senyawa Sejenis A Klortalidon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_T adalah kadar klortalidon dalam mg per ml *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis A klortalidon terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *amonium fosfat dibasa 0,01 M-metanol P* (3:2), atur pH hingga 5,5±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarkan.

Larutan baku internal Larutkan 2,7-naftalenadiol dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan senyawa sejenis A klortalidon Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klortalidon BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klortalidon BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml *Larutan senyawa sejenis A klortalidon*. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung klortalidon dan *Senyawa Sejenis A Klortalidon* berturut-turut lebih kurang 0,1 mg dan 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml *metanol P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *Senyawa Sejenis A Klortalidon*, klortalidon dan baku internal berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klortalidon dan *Senyawa Sejenis A Klortalidon* tidak kurang dari 1,5 dan antara klortalidon dan baku internal tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak klortalidon dan *Senyawa Sejenis A Klortalidon* tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klortalidon, $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klortalidon BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klortalidon terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KLORTALIDON

Chlorthalidone Tablet

Tablet Klortalidon mengandung Klortalidon, $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 108,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klortalidon BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 100 mg klortalidon, ekstraksi dengan 10 ml *aseton P* di atas tangas uap selama 5 menit. Saring larutan ke dalam gelas piala 50 ml, tambahkan 20 ml air, dan dididihkan di atas tangas uap selama 5 menit, alirkan udara secara hati-hati untuk membebaskan aseton. Dinginkan di atas tangas es, saring dan keringkan hablur pada suhu 105° selama 4 jam: hablur yang diperoleh memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Klortalidon*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klortalidon BPFi* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah klortalidon yang terlarut dengan mengukur alikuot, jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar yang sebanding dengan *Larutan baku*, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70%(Q) $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan baku internal* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klortalidon*.

Larutan baku Buat seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Klortalidon*, kecuali menggunakan 10,0 ml *metanol P* sebagai pengganti *Larutan senyawa sejenis A klortalidon*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klortalidon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam lebih kurang 50 ml *metanol P*, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 30 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, dan sentrifus selama 10 menit. Pipet 5,0 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml *metanol P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara klortalidon dan baku internal tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak klortalidon dan baku internal tidak lebih dari 2,0, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif klortalidon dan baku internal berturut-turut 0,8 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

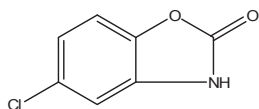
C adalah kadar *Klortalidon BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klortalidon dan baku

internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLORZOKSAZON

Chlorzoxazone



5-Kloro-2-benzoksazolinon [95-25-0]

$C_7H_4ClNO_2$

BM169,56

Klorzoksazon mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_4ClNO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam isopropil alkohol dan dalam metanol; larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida.

Baku pembanding *Klorzoksazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klorzoksazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya di tempat dingin dan kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorzoksazon BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klorzoksazon BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 189° dan 194°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksan P-dioksan P* (63:37).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klorzoksazon BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *p-klorofenol P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan mengering di udara dan amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Ukuran dan intensitas masing-masing bercak selain bercak klorzoksazon *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku 1* (0,5%). Masukkan lempeng ke dalam bejana tertutup yang berisi uap iodum: ukuran dan intensitas masing-masing bercak selain bercak klorzoksazon dari *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,25%).

Klorin Antara 20,6% dan 21,2% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 10 ml *etanol P* dalam labu yang sesuai. Tambahkan 3,5 g katalisator nikel-alumunium Raney dan refluks. Dinginkan labu dalam tangas es dan tambahkan 75 ml *natrium hidroksida 2,5 N* melalui pendingin. Setelah reaksi selesai, pindahkan tangas es. Setelah 10 menit, panaskan labu hati-hati, naikkan suhu sedikit demi sedikit hingga refluks berlangsung cepat. Setelah 90 menit dari waktu penambahan alkali, hentikan pemanasan, dinginkan dan bilas pendingin dengan air dan tambahkan air bilasan ke dalam labu. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci residu dengan air dan masukkan air cucian ke dalam labu tentukur. Encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan 100,0 ml larutan ke dalam gelas piala, netralkan dan asamkan (gunakan *merah kongo LP* sebagai indikator) dengan penambahan *asam nitrat P* sambil dicampur. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri menggunakan elektrode perak-kalomel.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg Cl

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorzoksazon BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pindahkan 4,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 282 nm dalam sel 1-cm. Gunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorzoksazon, $C_7H_4ClNO_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorzoksazon BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KLORZOKSAZON

Chlorzoxazone Tablet

Tablet Klorzoksazon mengandung Klorzoksazon, $C_7H_4ClNO_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorzoksazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klorzoksazon, dispersikan dalam 100 ml *metanol P*, kocok selama 15 menit dan saring. Pipet 2 ml filtrat, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda: spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klorzoksazon BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>[Catatan Gunakan bejana 2 liter.]

Media disolusi: 1800 ml *dapar fosfat pH 8,0*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_4ClNO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Klorzoksazon BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_7H_4ClNO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam asetat 1% Encerkan 10,0 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-asam asetat glasial P* (70:30:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah fenasetin, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klorzoksazon BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 10 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Larutan asam asetat 1%* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *p-klorofenol P*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 8,5 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 4 ml *Larutan baku persediaan* dan 10 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Larutan asam asetat 1%* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 125 mg klorzoksazon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 70 ml *asetonitril P* dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Saring larutan, buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Larutan asam asetat 1%* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif fenasetin, klorzoksazon dan *p-klorofenol P* masing-masing berturut-turut lebih kurang dari 0,7; 1,0; dan 1,2; resolusi, R , antara puncak klorzoksazon dan *p-klorofenol P* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klorzoksazon, $C_7H_4ClNO_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

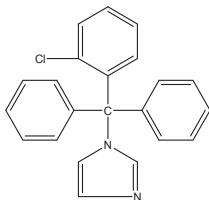
$$1000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorzoksazon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klorzoksazon terhadap fenasetin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLOTRIMAZOL

Clotrimazole



1-(o-Kloro-α-α-difenilbenzil)imidazol [23593-75-1]
 $C_{22}H_{17}ClN_2$ BM 344,84

Klotrimazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{17}ClN_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian serbuk hablur; putih sampai kuning pucat. Melebur pada suhu lebih kurang 142°, disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam etanol.

Baku pembanding Klotrimazol BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Imidazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan *Senyawa sejenis A klotrimazol adalah (o-klorofenil)difenilmetanol.*]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klotrimazol BPFI*.

B. Memenuhi *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung lebih kurang 20 mg per ml dalam *kloroform P* sebagai larutan uji. Gunakan fase gerak campuran *xilena P*-*n-propanol P*-*amonium hidrosida P* (180:20:1).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Imidazol Tidak lebih dari 0,5%; lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P*-*kloroform P* (3:2).

Larutan baku Timbang sejumlah *Imidazol BPFI* larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar 500 µg per ml.

Larutan uji Timbang 500 mg zat, larutkan dalam 5,0 ml *kloroform P*.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Biarkan totolan mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara selama 5 menit, tempatkan lempeng dalam bejana tertutup berisi cawan dengan 100 g *iodum P*, biarkan selama lebih kurang 60 menit. Angkat lempeng dan amati kromatogram: bercak warna cokelat yang diperoleh dari *Larutan uji* pada R_f yang sesuai dengan bercak utama *Larutan baku* tidak lebih besar dalam ukuran atau intensitas dari pada bercak utama *Larutan baku*.

Senyawa sejenis A klotrimazol Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa, *Fase gerak*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg *Senyawa sejenis A Klotrimazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam 10 ml *metanol P*, tambahkan 6,25 ml *Larutan kalium fosfat dibasa* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Enceran larutan baku Masukkan 5,0 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A klotrimazol dalam contoh yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa sejenis A Klotrimazol BPFI* dalam mg per ml *Enceran larutan baku*; W adalah bobot dalam mg klotrimazol yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A klotrimazol dalam *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa Larutkan 4,35 g *kalium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-*Larutan kalium fosfat dibasa* (3:1), saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,2 µm atau lebih halus dan awaudarkan. Perbandingan volume dapat disesuaikan untuk memperoleh resolusi yang dikehendaki.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 33 mg testoteron propionat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 125 ml *metanol P*, tambahkan 50 ml *Larutan kalium fosfat dibasa*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Klotrimazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 25 ml *metanol P*, tambahkan 12,5 ml *Larutan kalium fosfat dibasa*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Enceran larutan baku Masukkan 10,0 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Masukkan 3 ml *Larutan baku* dan 5 ml *Larutan baku Senyawa sejenis A Klotrimazol BPFI* (pada penetapan senyawa sejenis A klotrimazol) ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 5 ml *metanol P*, tambahkan 2,5 ml *Larutan kalium fosfat dibasa*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Enceran larutan uji Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan *Enceran larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klotrimazol dan senyawa sejenis A klotrimazol tidak kurang dari 1,9 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Enceran larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif senyawa sejenis A klotrimazol, klotrimazol dan testoteron propionat masing-masing adalah lebih kurang 0,7; 1,0 dan 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons utama. Hitung jumlah dalam mg klotrimazol $C_{22}H_{17}ClN_2$, yang digunakan pada pembuatan *Enceran larutan uji* dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klotrimazol BPFI* dalam mg per ml *Enceran larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap

testoteron propionat dalam *Enceran larutan uji* dan *Enceran larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM KLOTRIMAZOL

Clotrimazol Cream

Krim Klotrimazol mengandung Klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan *Senyawa sejenis A klotrimazol adalah (o-klorofenil) difenilmetanol.*]

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran 200 ml *eter P* dan 25 ml *amonium hidrosida P*.

Larutan uji Masukkan sejumlah krim setara dengan lebih kurang 5 mg klotrimazol ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 5 ml *kloroform P*, kocok, sentrifus hingga diperoleh larutan yang jernih.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klotrimazol BPFI* dalam *kloroform P* hingga kadar 1 mg per ml.

Penampak bercak Larutkan 3 g *bismut subnitrat P* dan 30 g *kalium iodida P* dalam 10 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 4), encerkan dengan air hingga 100 ml. Encerkan 10 ml larutan ini dan 5 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 4) dengan air hingga 200 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang telah dijenuhkan selama 2 jam. Eluasi sehingga merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: bercak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* berwarna jingga.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa dan **Fase gerak** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klotrimazol*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah testoteron propionat, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,07 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Klotrimazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda.

Enceran larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku* dan 10 ml *Larutan baku internal*, campur.

Larutan resolusi Timbang sejumlah *Senyawa sejenis A Klotrimazol BPFI*, larutkan dalam *etanol mutlak P* sehingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml. Campur 7 ml larutan ini dengan 1 ml *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 10 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup putar 50 ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*. Panaskan di dalam tangas air pada suhu 50° selama 5 menit sambil sesekali dikocok. Angkat tabung, kocok kuat selama 5 menit, dinginkan dalam tangas es metanol selama 15 menit, dan segera sentrifus. Pindahkan beningan ke dalam tabung reaksi. Tambahkan 10,0 ml *etanol mutlak P* pada residu dalam tabung sentrifuga, ulangi ekstraksi mulai dari "Panaskan di dalam tangas air pada suhu 50°". Pindahkan beningan ke dalam tabung yang berisi beningan hasil penyarian pertama. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom pelindung 6 cm x 2,1 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 10 µm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan *Enceran larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis A klotrimazol dan klotrimazol tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Enceran larutan baku* tidak lebih dari 2,0%; waktu retensi relatif senyawa sejenis A klotrimazol, klotrimazol dan testosteron propionat berturut-turut adalah lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{22}H_{17}ClN_2$, dalam tiap g krim yang digunakan dengan rumus:

$$20 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klotrimazol BPFI* dalam mg per ml *Enceran larutan baku*; W adalah bobot krim yang digunakan dalam g; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap testosteron propionat dalam *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2° dan 30°.

LARUTAN TOPIKAL KLOTTRIMAZOL Clotrimazol Topical Solution

Larutan Topikal Klotrimazol adalah larutan Klotrimazol dalam pelarut hidrofil bukan air yang sesuai. Mengandung klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan *Senyawa sejenis A klotrimazol* adalah (*o*-klorofenil) difenilmetanol.]

Identifikasi Masukkan sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 10 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir 50 ml, tambahkan 5 ml larutan *amonium hidroksida P* (1 dalam 100) dan 10 ml *kloroform P*. Kocok kuat, sentrifus hingga fase kloroform jernih. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Krim Klotrimazol*.

Penetapan kadar

Larutan kalium fosfat dibasa, *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Krim Klotrimazol*.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 66 mg testosteron propionat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 75 ml *metanol P*, encerkan dengan *Larutan kalium fosfat dibasa* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Klotrimazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Masukkan 12 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 4 ml *Larutan kalium fosfat dibasa* dan 3 ml *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan topikal setara dengan lebih kurang 50 mg klotrimazol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, dalam tiap ml larutan topikal yang digunakan dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Klotrimazol BPFI dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml larutan topikal yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap testosteron propionat dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2° dan 30°.

TABLET VAGINAL KLOTRIMAZOL

Clotrimazole Vaginal Tablet

Tablet Vaginal Klotrimazol mengandung Klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klotrimazol BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan *Senyawa sejenis A klotrimazol adalah (o-klorofenil) difenilmetanol.*]

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat ulir 50 ml. Tambahkan 10 ml kloroform P, kocok kuat selama 2 menit, sentrifus untuk menjernihkan. [Catatan *Beningan dapat agak keruh.*] Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Krim Klotrimazol*, kecuali gunakan Larutan baku dalam kloroform P yang mengandung 5 mg per ml.

Waktu hancur <125> Tidak lebih dari 20 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan kalium fosfat dibasa, Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Krim Klotrimazol*.

Larutan baku internal, Larutan baku dan Larutan resolusi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan Topikal Klotrimazol*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir 50 ml, tambahkan 10,0 ml Larutan baku internal dan 15 ml Fase gerak, goyang selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit. Masukkan beningan ke dalam labu tentukur 100-ml menggunakan alat suntik yang sesuai. Bilas alas suntik dengan 25 ml Fase gerak, tambahkan bilasan ke dalam tabung sentrifuga, goyang selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit. Masukkan beningan ke dalam labu tentukur yang sama menggunakan alat suntik yang sesuai. Bilas alat suntik

dengan 25 ml Fase gerak, tambahkan bilasan ke dalam labu tentukur yang sama dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

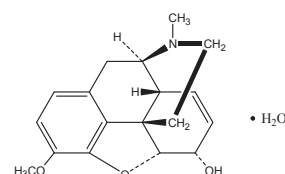
$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Klotrimazol BPFI dalam mg per ml Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap testosteron dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KODEIN

Codeine



7,8-Didehidro-4,5 α -epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan
6 α -ol monohidrat [6059-47-8]

$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$

BM 317,38

Anhidrat [76-57-3]

BM 299,37

Kodein mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{21}NO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam air mendidih dan dalam eter; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding Kodein BPFI.

Identifikasi Uji *A* dapat diabaikan jika dilakukan uji *B*, *C*, *D* dan *Jarak lebur*. Uji *B*, *C* dan *D* dapat diabaikan jika dilakukan Uji *A* dan *Jarak lebur*.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Kodein BPFI.

B. Pada 2 ml larutan 0,5% tambahkan 50 ml air, 10 ml natrium hidoksida 1 N dan encerkan dengan air sampai 100 ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan pada panjang gelombang antara 250-350 nm menunjukkan

maksimum hanya pada 284 nm seperti pada *Kodein BPFI*. Serapan jenis pada 284 nm lebih kurang 50.

C. Panaskan 10 mg zat dengan campuran 1 ml *asam sulfat P* dan 0,05 ml larutan *besi(III) klorida heksahidrat P* 1,3% di atas tangas air: terjadi warna biru yang berubah menjadi merah pada penambahan 0,05 ml *asam nitrat P*.

D. Memenuhi reaksi alkaloid.

Jarak lebur <1021> 155° - 159°.

pH <1071> Lebih besar dari 9; lakukan penetapan menggunakan larutan 0,5%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 0,50% dalam *air bebas karbondioksida P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Larutan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan 0,50% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Rotasi jenis <1081> Antara -142° dan -146°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2% dalam *etanol P*.

Susut pengeringan <1121> Antara 5,0% dan 6,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100°-105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Alkaloid asing Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etanol mutlak P*-sikloheksan *P*-amonium hidroksida *P* (72:30:6).

Larutan 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar 4%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar 0,06%.

Larutan 3 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar 0,04%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan semprot lempeng dengan *kalium iodobismutat asetat LP*. Bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2*, dan tidak lebih dari satu bercak yang mempunyai R_f lebih tinggi dari bercak utama, lebih intensif dari bercak *Larutan 3*.

Morfin Lebih kurang 0,13%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> *Metode III* dengan melarutkan 100 mg zat dalam *asam klorida 0,1 N* secukupnya hingga diperoleh 5 ml larutan, tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P* 1% biarkan selama 15 menit

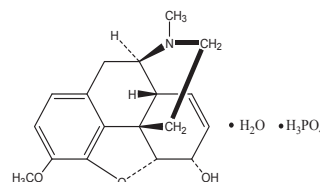
dan tambahkan 3 ml *amonium hidroksida 6 N*. Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan U4*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 10 ml *asam asetat glasial P* dan tambahkan 20 ml *1,4-dioksan P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan indikator *kristal violet LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam peklorat 0,1 N*
setara dengan 29,9 mg $C_{18}H_{21}NO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

KODEIN FOSFAT Codeine Phosphate



7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metil morfinan-6α-ol fosfat (1:1) (*garam*) hemihidrat [41444-62-6]

$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ BM 406,37

Anhidrat [52-28-8] BM 397,36

Kodein Fosfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur berbentuk jarum, halus; putih atau serbuk hablur putih; tidak berbau; peka terhadap cahaya; larutannya bersifat asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air panas; sukar larut dalam etanol tetapi akan lebih larut dalam etanol mendidih.

Baku pembanding *Kodein Fosfat BPFI*, bentuk hemihidrat dari kodein fosfat; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 18 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kodein Fosfat BPFI*.

B. Netralkan larutan (1 dalam 50) tambahkan *amonium hidroksida 6 N*, tambahkan *perak nitrat LP*; terbentuk endapan kuning perak fosfat yang larut dalam *asam nitrat 2 N* dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 20 ml air, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N* sampai pH 5,4 menggunakan pH meter: diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,010 N*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Klorida Pada 10 ml larutan (1 dalam 100) yang telah diasamkan dengan *asam nitrat P*, tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*: tidak segera terjadi opalesensi.

Sulfat Pada 10 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan beberapa tetes *barium klorida LP*: tidak segera terjadi kekeruhan.

Morfin Larutkan lebih kurang 50 mg *kalium heksasianoferat(III) P* dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP* dan 1 ml larutan kodein fosfat (1 dalam 100): tidak segera terjadi warna biru.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *asam klorida 0,01 N-etanol mutlak P* (4:1).

Fase gerak Buat campuran *etanol mutlak P-sikloheksan P-amonium hidroksida P* (72:30:6).

Larutan A Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 40 mg per ml.

Larutan B Encerkan 2,0 ml *Larutan A* dengan *Pelarut* hingga 100,0 ml.

Larutan C Encerkan 1,0 ml *Larutan A* dengan *Pelarut* hingga 100,0 ml.

Penampak bercak Campur 3 ml larutan *asam kloroplatinat P* (1 dalam 10) dengan 97 ml air, dilanjutkan dengan penambahan 100 ml larutan *kalium iodida P* (6 dalam 100).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan A*, *Larutan B* dan *Larutan C* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, amati kromatogram: dari *Larutan A* tidak ada bercak kecuali bercak utama dan bercak pada titik penotolan yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan B* (2%); jika ada bercak lain maka tidak lebih dari satu bercak dengan R_f lebih besar dari bercak utama *Larutan C* (1%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan sebentar agar larut. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam peklorat 0,1 N*
setara dengan 39,74 mg $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET KODEIN FOSFAT

Codeine Phosphate Tablet

Tablet Kodein Fosfat mengandung Kodein Fosfat, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kodein Fosfat BPFI*, merupakan bentuk hemihidrat dari kodein fosfat. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Digesti sejumlah serbuk tablet, setara dengan 100 mg kodein fosfat, dengan 15 ml air dan 5 ml *asam sulfat 2 N* selama 1 jam. Saring jika perlu dan cuci residu yang tidak larut dengan sedikit air. Basakan filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N*. Ekstraksi beberapa kali dengan 10 ml *kloroform P*, uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap sampai kering, dan keringkan pada 80° selama 4 jam, lakukan penetapan spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kodein Fosfat BPFI*.

B. Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kodein fosfat, ditambahkan 100 ml air dan 2 tetes *asam sulfat 2 N*. Digesti dengan pengocokan sesering mungkin, selama 15 menit dan saring. Netralkan 5 ml filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N*, dan tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan kuning dari perak fosfat, dan endapan akan larut dalam *asam nitrat encer P* dan *amonium hidroksida 6 N*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Kodein Fosfat BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk Keseragaman Kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet yang sebelumnya telah digerus atau diserbuk haluskan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml air, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring jika perlu, buang 20 ml filtrat pertama. Pindahkan sejumlah volume filtrat yang setara dengan lebih kurang 6 mg kodein fosfat ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 2 ml *asam klorida 3 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Larutkan Kodein Fosfat BPFI dalam asam klorida 0,1 N dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 120 µg per ml. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm, menggunakan sel 1-cm dengan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg kodein fosfat, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ pada zat uji dengan rumus:

$$2,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{406,37}{397,37} \right)$$

C adalah kadar Kodein Fosfat BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml *Larutan uji*; *A_U* dan *A_S* adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 406,37 dan 397,37 adalah berat molekul dari kodein fosfat hemihidrat dan kodein fosfat anhidrat.

Batas morfin 1 ml filtrat dari uji *Identifikasi* cara *B* memenuhi syarat *Batas morfin* seperti tertera pada *Kodein fosfat*.

Penetapan kadar Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara lebih kurang 150 mg kodein fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 20 ml *asam sulfat* 0,5 N dan kocok campuran sesekali selama 2 jam. Tambahkan air sampai tanda, dan saring melalui penyaring krusibel. Masukkan sejumlah volume filtrat yang setara dengan tidak kurang dari 75 mg kodein fosfat ke dalam corong pisah, basakan dengan *amonium hidroksida* 6 N, dan ekstraksi beberapa kali dengan 15 ml *kloroform P* untuk mendapatkan total alkaloid. Uapkan campuran larutan kloroform pada penangas uap sampai mendekati kering. Larutkan residu dengan lebih kurang 2 ml *metanol P*, panaskan, jika perlu tambahkan *merah metil LP*, dan titrasi dengan *asam sulfat* 0,02 N LV sampai warna merah muda pucat. Tambahkan lebih kurang 40 ml *air bebas karbondioksida P* dan lanjutkan titrasi dengan *asam sulfat* 0,02 N LV.

Tiap ml asam sulfat 0,02N
setara dengan 8,128 mg C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄·½H₂O

Wadah dan penyimpanan. Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KODEIN HIDROKLORIDA

Codeine Hydrochloride

7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metil morfinan-6α-ol hidroklorida dihidrat [1422-07-7]
 $C_{18}H_{22}ClNO_3 \cdot 2H_2O$ BM 371,9

Kodein Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{18}H_{22}ClNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kecil tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding Kodein Hidroklorida BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kodein Hidroklorida BPFI*.

B. Pada 50 ml larutan 0,04% tambahkan 10 ml *natrium hidroksida* 1 M dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan pada panjang gelombang antara 230-350 nm, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 284 nm dengan serapan lebih kurang 0,88.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman-kebasaan Pada 10 ml larutan 2% tambahkan 0,05 ml *merah metil LP*; diperlukan tidak lebih dari 0,2 ml *natrium hidroksida* 0,02 N LV atau 0,2 ml *asam klorida* 0,2 N LV untuk mengubah warna larutan.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0%.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W6*; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0%.

Rotasi jenis <1081> -116° - 120°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2%.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Sulfat Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Gunakan 15,0 ml larutan 1,0%

Larutan sulfat-etanol Encerkan 1,0 ml larutan *kalium sulfat P* 0,181% dalam *etanol P* 30% di dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* 30% sampai tanda (10 bpj SO₄).

Larutan pembanding Gunakan 15,0 ml *Larutan sulfat-etanol*.

Prosedur Pada dua tabung reaksi 20 ml tambahkan masing-masing 1 ml larutan *barium klorida P* 25,0% dan 1,5 ml *Larutan sulfat-etanol*, kocok dan biarkan selama 1 menit. Pada tabung reaksi pertama tambahkan *Larutan uji* dan 0,5 ml *asam asetat* 5 N. Pada tabung reaksi kedua tambahkan 15,0 ml *Larutan pembanding* dan 0,5 ml *asam asetat* 5 N; setelah 5 menit, opalesensi pada *Larutan uji* tidak lebih kuat dari *Larutan pembanding*.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etanol mutlak P-sikloheksan P-amonium hidroksida P* (72:30:6)

Pelarut Campuran *asam klorida 0,01 N* dan *etanol mutlak P* (4:1)

Larutan 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 5,0%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,075%.

Larutan 3 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,05%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan semprot lempeng dengan *kalium iodobismutat asetat LP*: bercak lain selain bercak utama, yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2* dan tidak lebih dari satu bercak tersebut dengan harga R_f lebih tinggi dari bercak utama lebih intensif dari bercak *Larutan 3*.

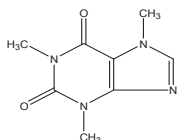
Morfin Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> *Metode II* dengan melarutkan 100 mg zat dalam *asam klorida 0,1 N* secukupnya hingga diperoleh 5 ml larutan, tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P* 1%, biarkan selama 15 menit dan tambahkan 3 ml *amonium hidroksida 6 N*; warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan U4*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 10 ml *asam asetat glasial P* dan 20 ml *1,4-dioksan P*. Tambahkan 7 ml *raksa(II) asetat LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV* dan tentukan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 33,58 mg $C_{18}H_{21}ClNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

KOFEIN Caffeine



1,3,7-Trimetilxantin [58-08-2]
 $C_8H_{10}N_4O_2$ (anhidrat)
Monohidrat [5743-12-4]

BM 194,19
BM 212,21

Kofein berbentuk anhidrat atau hidrat yang mengandung satu molekul air. Mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{10}N_4O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih, bentuk jarum mengkilat, biasanya menggumpal; tidak berbau; rasa pahit; larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus; bentuk hidratnya mengembang di udara.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Kofein BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kofein BPFI*.

B. Waktu retensi puncak kofein pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 8,5% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 1,64 g *natrium asetat anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dan encerkan dengan air

sampai tanda. Pindahkan 1910 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 2000-ml, tambahkan 50 ml *asetonitril P* dan 40 ml *tetrahidrofur an P*, campur. Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, campur, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 2 mg teofilin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *Fase gerak*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Kofein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml *Larutan kesesuaian sistem* dan 10 ml *Fase gerak*, kocok, dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur, dan saring.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *Fase gerak*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk teofilin dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,69 dan 1,0; resolusi, *R*, antara teofilin dan kofein tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan setiap puncak yang teridentifikasi tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kofein. Hitung jumlah dalam mg kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kofein dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan kofein hidrat dalam wadah tertutup rapat dan kofein anhidrat dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk anhidrat atau hidrat.

INJEKSI KOFEIN SITRAT

Caffeine Citrate Injection

Injeksi Kofein Sitrat adalah larutan steril mengandung Kofein dan Asam Sitrat dalam air untuk injeksi. Mengandung kofein sitrat, $C_{14}H_{18}N_4O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tidak boleh mengandung bakteriostatik atau pengawet lain.

Baku pembanding *Kofein BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Masukkan lebih kurang 4 g *kalium iodida P* ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml air, kocok sampai kalium iodida larut. Masukkan 2 g *iodum P* ke dalam labu tentukur, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5 tetes larutan yang diperoleh ke dalam tabung sentrifuga 25 ml yang mengandung 5,0 ml injeksi, campur. Tambahkan 0,5 ml *larutan asam klorida 2,0 M*, campur: terbentuk endapan cokelat yang larut pada penetralan dengan 0,5 ml *natrimum hidroksida LP*.

Warna dan kejernihan Masukkan sejumlah injeksi ke dalam tabung reaksi kaca bening, amati larutan secara visual pada daerah dengan cahaya cukup baik: larutan tidak berwarna, tidak keruh, tidak ada endapan dan bebas kabut.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg kofein.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penyaring Membran* dalam *Uji Sterilitas Produk*.

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,2.

Bahan partikulat <751> Tidak lebih dari 150 partikel yang sama dengan atau lebih besar dari 10 µm, dan tidak lebih dari 25 partikel yang sama dengan atau lebih besar dari 25 µm.

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis tidak lebih dari 0,10%; total cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan teofilin*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan 2,5 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: puncak teofilin menghasilkan respons puncak yang dapat dibedakan waktu retensinya.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam injeksi dengan rumus:

$$100 F \left(\frac{386,31}{194,19} \right) \left(\frac{C_s}{C_w} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif setara 0,878 untuk teobromin pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,4; setara 1,10 untuk paraxantin pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,6; setara 0,905 untuk teofilin pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,7 dan setara 1,0 untuk senyawa sejenis lain; 386,31 dan 194,19 berturut-turut adalah bobot molekul kofein sitrat dan kofein; C_s adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_w adalah kadar kofein sitrat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dari *Larutan uji*; r_s adalah respons kofein dari *Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat* 0,01 M - *asetonitril P-tetrahidrofuran P* (191:5:4). Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan teofilin Timbang saksama sejumlah teofilin, larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Kofein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 5 ml *Larutan teofilin*, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg kofein, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring membran poliviniliden difluorida atau membran yang setara dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk teofilin dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R , antara teofilin dan kofein tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan ditentukan dari puncak teofilin dan kofein tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang ditentukan dari puncak kofein tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak kofein. Hitung jumlah dalam mg kofein sitrat, $C_{14}H_{18}N_4O_9$, dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{386,31}{194,19} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 386,31 dan 194,19 berturut-turut adalah bobot molekul kofein sitrat dan kofein; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca Tipe I, tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 15° dan 30°.

KOKAIN HIDROKLORIDA Cocaine Hydrochloride

Metil3β-hidroksi-1αH,5αH-tropan-2β-karboksilat, benzoate(ester)hidroksida [53-21-4]

$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

BM 339,82

Kokain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol; larut dalam kloroform dan dalam gliserin; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Kokain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, menggunakan *natrium karbonat LP* sebagai pengganti *natrium hidroksida 1 N*.

B. Ke dalam 5 ml larutan (1 dalam 50) tambahkan 5 tetes larutan *kromium trioksida P* (1 dalam 20); terbentuk endapan kuning yang segera larut kembali jika dikocok perlahan-lahan. Tambahkan 1 ml *asam klorida P*; terbentuk hablur jingga yang mantap.

C. Ke dalam larutan lebih kurang 10 mg zat dalam 2 tetes air tambahkan 1 ml *kalium permanganat 0,1 N*: terbentuk hablur ungu, kelihatan ungu kecoklatan bila dikumpulkan pada penyaring, dan mempunyai sifat khas, berkelompok membentuk hablur merah ungu dilihat di bawah mikroskop dengan perbesaran lemah.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -71° dan -73° ; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan di atas *silika gel P* selama 3 jam; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara 200 mg per 10 ml.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml hingga menjadi warna kuning.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan F*.

Kokain-sinamil dan zat mereduksi lainnya Ke dalam 5 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 0,3 ml *asam sulfat 1 N* dan 0,10 ml *kalium permanganat 0,10 N*: terjadi warna ungu yang tidak hilang dalam waktu 30 menit.

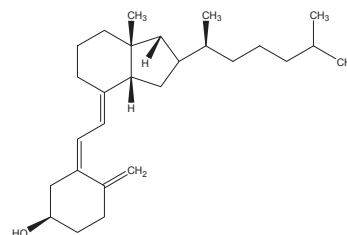
Kokain-isoatropil Encerkan 5 ml larutan zat (1 dalam 50) dengan 80 ml air dalam gelas piala, tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida 6 N*, aduk kuat selama 5 menit, dan sesekali gores dinding sebelah dalam gelas piala dengan batang pengaduk: terbentuk hablur kokain dan beningan jernih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 40 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *raksa(III) asetat LP*. Tambahkan 2 tetes *merah kuinaldin LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 33,98 mg $C_{12}H_{21}NO_4.HCl$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KOLEKALSIFEROL Cholecalciferol



(*3 β ,5Z,7E*)-kolekalsiferol [67-97-0]
 $C_{27}H_{44}O$

BM 384,64

Kolekalsiferol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{44}O$.

Pemerian Hablur putih; tidak berbau. Dipengaruhi oleh udara dan cahaya. Melebur pada suhu lebih kurang 85° .

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam minyak lemak.

Baku pembanding *Kolekalsiferol BPFI*; simpan di tempat dingin, terlindung cahaya; biarkan mencapai suhu ruang sebelum ampul dibuka. Gunakan secukupnya, buang sisa yang tidak digunakan. *Vitamin D untuk kesesuaian sistem pada Penetapan kadar BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Biarkan mencapai suhu ruang sebelum ampul dibuka. Pindahkan isi yang tidak diperlukan dari ampul ke dalam wadah yang tertutup rapat, simpan di bawah *nitrogen P* di tempat sejuk dan gelap.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kolekalsiferol BPFI* pada rentang antara 2 - 12 μm .

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 μg per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kolekalsiferol BPFI*; serapan masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 0,5 mg zat dalam *kloroform P*, tambahkan 0,3 ml *asetat anhidrida P* dan 0,1 ml *asam sulfat P*, kocok kuat: terjadi warna merah terang dan cepat berubah menjadi hijau melalui violet dan biru.

D. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *sikloheksan P-dietil eter P* (50:50).

Penampak bercak Buat larutan *asetil klorida P* (1 dalam 50) dalam *antimon triklorida LP*.

Larutan baku Larutkan *Kolekalsiferol BPFI* dalam larutan squalen (1 dalam 100) dalam *kloroform P* yang dibuat segar dan tanpa pemanasan hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Larutan uji Larutkan zat dalam larutan squalen (1 dalam 100) dalam *kloroform P* yang dibuat segar dan tanpa pemanasan hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada jarak 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Lakukan proses selanjutnya di tempat gelap. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: harga R_f bercak berwarna jingga kekuningan (kolekalsiferol) dari *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak *Larutan baku* dan jika terdapat bercak violet di bawah bercak kolekalsiferol adalah 7-dehidrokolesterol.

Rotasi jenis <1081> Antara +105° dan +112°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per ml dalam *etanol P*. Buat larutan segar dengan menggunakan kolekalsiferol dari wadah yang dibuka tidak lebih dari 30 menit dan tetapkan rotasi dalam waktu 30 menit setelah pembuatan larutan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Heksan dehidrat Buat kolom kromatografi dengan menggunakan tabung kromatografi berdiameter 8 cm, panjang 60 cm, dengan 500 g *tanah silika untuk kromatografi P* ukuran 50-250 µm yang telah diaktifkan dengan pemanasan pada suhu 150° selama 4 jam. Lakukan dengan cara *Kromatografi kolom adsorpsi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Alirkan 500 ml *heksan P* melalui kolom, kumpulkan eluat dalam labu bersumbat kaca.

Fase gerak Buat larutan *n-amil alkohol P* dalam *Heksan dehidrat* (3 dalam 1000). Perbandingan komponen dan laju alir dapat bervariasi untuk memenuhi persyaratan kesesuaian sistem.

Larutan baku [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dan buat larutan segar setiap hari.] Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Kolekalsiferol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam *toluen P* tanpa pemanasan, tambahkan *toluen P* sampai tanda. Pipet 10,0 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 120 µg per ml.

Larutan uji [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dan buat larutan segar setiap hari.] Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml dan lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dengan "Larutkan dalam *toluen P* tanpa pemanasan". Kadar larutan lebih kurang 120 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 250 mg *Vitamin D* untuk kesesuaian sistem pada *Penetapan kadar BPFI*, larutkan dalam 10 ml campuran *toluen P-Fase gerak* (1:1). Refluks pada suhu 90° selama

45 menit dan dinginkan; larutan ini mengandung kolekalsiferol, pre-kolekalsiferol dan trans-kolekalsiferol.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* lima kali penyuntikan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak trans-kolekalsiferol dan pre-kolekalsiferol tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif dari puncak kolekalsiferol tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif pre-kolekalsiferol, trans-kolekalsiferol dan kolekalsiferol berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,5 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (5 - 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kolekalsiferol, $C_{27}H_{44}O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kolekalsiferol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kolekalsiferol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat di bawah nitrogen, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

RESIN KOLESTIRAMIN UNTUK SUSPENSI ORAL

Cholestyramine Resin for Oral Suspension

Kolestiramin untuk Suspensi Oral adalah campuran Resin Kolestiramin dengan bahan tambahan yang sesuai, bahan pewarna dan perisa. Mengandung Resin Kolestiramin kering tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Resin Kolestiramin BPFI*; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 50 mmHg pada suhu 70° selama 16 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan sejumlah zat setara dengan lebih kurang 500 mg resin kolestiramin kering, ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 100 ml *asam klorida 0,1 N*, aduk sampai padatan tersuspensi, panaskan di atas tangas uap selama 10 menit. Saring, cuci residu tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air dan keringkan pada suhu 70° pada tekanan tidak lebih dari 50 mmHg selama 16 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Resin Kolestiramin BPFI*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman bobot*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Dapar kalium fosfat*, *Larutan natrium glikolat*, *Larutan pembanding*, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada uji *Kapasitas penukar anion* dalam *Resin Kolestiramin*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kolestiramin untuk suspensi oral setara dengan 100 mg resin kolestiramin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml. Pipet 15,0 ml *Larutan natrium glikolat* ke dalam labu, aduk secara mekanik selama 2 jam. Masukkan larutan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus selama 15 menit. Pipet 5,0 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan pembanding*, *Larutan baku*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg resin kolestiramin dalam kolestiramin untuk suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{M}{Q} \right) \left(\frac{W_S}{W_U} \right) \left(\frac{2,5 r_R - r_U}{2,5 r_R - r_S} \right)$$

M adalah jumlah natrium glikolat yang tertera pada etiket dalam g, yang diserap per g *Resin Kolestiramin BPFI*; *r_R*, *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan pembanding*, *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *W_S* adalah bobot dalam mg *Resin Kolestiramin BPFI* dalam *Larutan baku*; *W_U* adalah bobot dalam mg kolestiramin untuk suspensi oral dalam *Larutan uji*; *Q* adalah jumlah natrium glikolat yang diserap per g resin kolestiramin kering yang diperoleh dari uji *Kapasitas penukar anion* dalam *Resin Kolestiramin*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

KOLISTIN SULFAT

Colistin Sulphate



Dbu adalah asam *L*-α,γ-diaminobutirat;

Thr adalah tyrosin;

Leu adalah leucin;

DLeu adalah *d* leucin;

R adalah 5-metilheptil dalam *Kolistin A* dan 5-metilheksil dalam *Kolistin B*

Kolistin sulfat [1264-72-8]

Kolistin Sulfat adalah garam sulfat suatu bahan anti bakteri yang diperoleh dari hasil pembiakan *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 500 µg kolistin per mg.

Pemerian Serbuk halus; putih sampai agak kuning; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam metanol; tidak larut dalam aseton dan dalam eter.

Baku pembanding *Kolistin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 2 ml larutan *dapar* (yang dibuat dengan menambahkan *natrium hidroksida 1 N* pada 50 ml *kalium fosfat monobasa 1 M* sampai pH 7,0, encerkan dengan air hingga 100 ml dan campur). Tambahkan 0,2 ml larutan *ninhidrin P* (1 dalam 200) dan dididihkan: terjadi warna ungu.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium fosfat tribasa P* dan *asetonitril P* (77:33), atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang sejumlah *Kolistin Sulfat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml. Lindungi larutan dari cahaya.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml. Lindungi larutan dari cahaya.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Kromatogram dari *Larutan uji* sesuai secara kualitatif dengan *Larutan baku*, menunjukkan respons puncak yang sesuai dengan kolistin A dan puncak minor pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,55 (kolistin B) dan 0,8.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

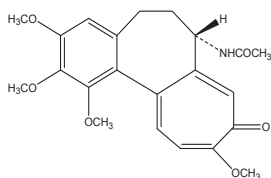
Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kolistin* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KOLKHISIN

Colchicine



N-(5,6,7,9-Tetrahydro-1,2,3,10-tetrametoksi-9-oksobenzo[a]heptalen-7-il)-asetamida [64-86-8]
 $C_{22}H_{25}NO_6$ BM 399,44

Kolkhisin adalah suatu alkaloid diperoleh dari *Colchicum sp.*, mengandung tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{25}NO_6$, dihitung terhadap anhidrat bebas pelarut.

[Perhatian Kolkhisin sangat beracun.]

Pemerian Serbuk putih atau serbuk atau serpihan amorf, kuning pucat sampai kuning kehijauan pucat; tidak berbau atau hampir tidak berbau; menjadi lebih gelap jika terkena cahaya.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Kolkhisin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kolkhisin BPFI*.

Rotasi jenis <101> Antara -240° dan -250°, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg zat dalam 10 ml *etanol P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Kolkhiseina Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 2 tetes *besi(III) klorida LPI*: tidak terjadi warna hijau.

Kloroform dan etil asetat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Encerkan 1,0 ml *n-propanol P* dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku Pipet 1 ml *kloroform P*, 1 ml *etil asetat P* dan 1 ml *n-propanol P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan air sampai tanda. Tiap ml *Larutan baku* mengandung 1,48 mg kloroform dan 0,90 mg etil asetat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dengan lebih kurang 8 ml air, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* dan tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Kromatografi gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom 1,5 m x 4 mm berisi bahan pengisi 20% fase diam *G14* pada partikel penyangga *S1*. Pertahankan suhu kolom pada 75°, gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa. Suntikkan *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Tetapkan tinggi puncak relatif kloroform dan etil asetat terhadap tinggi puncak *n-propanol*, dan hitung persentase bobot dari kloroform dan etil asetat dalam *Larutan uji*. Jumlah persentase kloroform, etil asetat dan air seperti tertera pada *Air*, tidak lebih besar dari 10,0%.

Kemurnian kromatografi Jumlah respons puncak lain selain kolkhisin, yang diekspansi selama 1,5 kali waktu retensi kolkhisin, tidak lebih dari 5,0% dari jumlah semua respons seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan uji Buat larutan zat dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali yang tertera pada *Larutan baku* dalam *Cemaran Senyawa Organik Mudah Menguap* <471>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lakukan semua pengenceran dalam peralatan kaca aktinik rendah.]

Fase gerak Encerkan 45 ml *kalium fosfat monobasa 0,5 M* dengan air hingga 450 ml. Tambahkan lebih kurang 530 ml *metanol P*, dinginkan sampai suhu ruang dan tambahkan *metanol P* hingga 1000 ml. Atur pH, dengan penambahan *asam fosfat 0,5 M* hingga pH 5,5±0,05, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kolkhisin BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P* dan air (1:1), encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan campuran sama hingga kadar lebih kurang 6 µg per ml. Larutan ini stabil selama 4 bulan jika disimpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam ruang gelap.

Larutan uji [Catatan Larutan harus dibuat segar.] Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1), encerkan dengan campuran sama sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran sama sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi cair kinerja tinggi*

dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 4500 lempeng teoritis, waktu retensi antara 5,5 dan 9,5 menit dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak yang diperoleh selama 1,5 kali waktu retensi kolkhisin. Hitung jumlah dalam mg kolkhisin, $C_{22}H_{25}NO_6$, dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Kolkhisin BPFI dalam µg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak kolkhisin dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET KOLKHISIN Colchicine Tablet

Tablet Kolkhisin mengandung Kolkhisin, $C_{22}H_{25}NO_6$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Kolkhisin BPFI; tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kadar, tetapkan kadar air secara titrimetri dan lakukan koreksi terhadap kandungan pelarut yang tertera pada etiket pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat dingin dan kering.

Identifikasi Timbang dan serbukkan sejumlah tablet, setara dengan lebih kurang 20 mg kolkhisin, gerus dengan 20 ml air, biarkan mengendap dan saring beningan ke dalam corong pisah. Ekstraksi dengan 30 ml kloroform P. Uapkan ekstrak menggunakan panas sedang sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Kolkhisin BPFI.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel* [Catatan Lakukan pengujian dengan segera, di bawah cahaya lemah, dan gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{25}NO_6$ yang terlarut dengan cara seperti tertera pada Penetapan kadar, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{25}NO_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Lakukan semua pengenceran menggunakan alat kaca aktinik rendah.]

Fase gerak, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar dalam Kolkhisin.

Larutan uji [Catatan Lakukan segera sebelum digunakan.] Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,6 mg kolkhisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml campuran metanol P-air (1:1), dan kocok secara mekanik selama 15 menit, bilas dinding labu tentukur selama lebih kurang 8 menit, encerkan dengan campuran metanol P-air (1:1) sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Kolkhisin dan ukur respons puncak kolkhisin.

Hitung jumlah dalam mg kolkhisin, $C_{22}H_{25}NO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Kolkhisin BPFI dalam µg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KOLOIDAL ATAPULGIT TERAKTIVASI Colloidal Activated Attapulgit

Koloidal Atapulgit Teraktivasi adalah Magnesium Aluminium Silikat alam yang dimurnikan.

Pemerian Serbuk sangat halus; tidak mengembang; tidak mengandung partikel seperti pasir, warna krem. Jika disebarkan dalam air, terbentuk suspensi yang kental.

Kelarutan Tidak larut dalam air.

Identifikasi Tambahkan 2 g zat sedikit demi sedikit ke dalam 100 ml air, kocok kuat. Diamkan selama tidak kurang dari 12 jam agar terbasahi sempurna. Tempatkan 2 ml campuran pada lempeng kaca yang sesuai dan biarkan kering di udara pada suhu ruang hingga terbentuk lapisan tipis yang merata. Masukkan lempeng ke dalam desikator hampa udara di atas etilen glikol P selama

12 jam. Rekam pola difraksi sinar X seperti yang tertera pada *Difraksi sinar-X* <811> dan hitung harga d ; amati beberapa puncak, pada harga d antara 10,3 dan 10,7 Angstrom.

Uji batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 9,5; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat yang didispersikan dalam 10 ml air bebas karbon dioksida P.

Susut pengeringan <1121> Antara 5,0% dan 17,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Susut pemijaran <1111> Antara 17,0% dan 27,0%; lakukan pemijaran pada suhu 1000° selama 1 jam.

Zat mudah menguap Antara 7,5% dan 12,5% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan pemijaran pada suhu 600° selama 1 jam.

Zat larut asam Tidak lebih dari 15%; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 2,0 g zat dengan 100 ml asam klorida 0,2 N selama 5 menit, dinginkan. Tambahkan air hingga volume 100 ml dan saring. Uapkan 50 ml filtrat hingga kering dan pijarkan residu pada suhu 600°: bobot residu tidak lebih dari 150 mg.

Karbonat Campur 1,0 g zat dengan 15 ml asam sulfat 0,5 N: tidak terjadi gelembung udara.

Arsen dan Timbal Pada 5,0 g zat tambahkan 50 ml asam nitrat 1 N, didihkan selama 30 menit dan tambahkan asam nitrat 1 N agar volume tetap 50 ml. Saring ke dalam labu tentukur 100-ml, cuci penyaring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu tentukur dan encerkan dengan air sampai tanda.

Arsen Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan spektrofotometri serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> yang dilengkapi dengan tanur grafit untuk menguapkan arsen dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 189,0 nm bandingkan terhadap baku.

Timbal Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan spektrofotometri serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>, yang dilengkapi dengan tanur grafit untuk menguapkan timbal dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 283,3 nm bandingkan terhadap baku.

Kehalusan serbuk Tidak lebih dari 0,30% dihitung terhadap bobot contoh. Tambahkan 50 g zat ke dalam 450 ml air yang mengandung 5 g natrium pirofosfat P, aduk selama 10 menit, ayak dengan *Pengayak nomor 325* seperti tertera pada *Pengayak dan Derajat Halus Serbuk* <1141>, cuci sisa dengan hati-hati sampai bersih. Keringkan sisa pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Kapasitas adsorpsi Pada 10 ml suspensi zat dalam air (1 dalam 10), tambahkan 80 ml biru metilen P (1 dalam 1000) kocok. Tambahkan 10 ml larutan barium klorida P (1 dalam 50) dan kocok. Diamkan selama 15 menit. Masukkan 40 ml beningan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml dan sentrifus. Pada 5 ml beningan tambahkan 495 ml air: warna larutan tidak lebih gelap dari larutan yang mengandung biru metilen 1,5 µg per ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI KORTIKOTROPIN Corticotropin Injection

Kortikotropin [9002-60-2]

Injeksi Kortikotropin adalah larutan steril dalam pelarut yang sesuai dari bahan yang mengandung hormon polipeptida yang dapat meningkatkan kecepatan sekresi kortikosteroid adrenal yang diperoleh dari lobus pituitaria anterior mamalia yang digunakan untuk makanan manusia. Potensi tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dalam unit Kortikotropin FI. Dapat mengandung zat antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding *Kortikotropin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan pada suhu 0° atau di bawah 0°. *Vasopresin BPFI*. *Asam Askorbat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.], rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,1 unit Endotoksin FI per unit Kortikotropin FI.

Aktivitas vasopresin Tidak lebih dari 0,05 unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 6,6 g amonium fosfat dibasa P dalam 950 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P. Encerkan dengan air hingga 1000 ml, campur.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat* dan *asetonitril P* (87:13), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Waktu retensi puncak vasopresin sangat peka terhadap perubahan kecil konsentrasi asetonitril.]

Larutan baku Larutkan seluruh isi vial *Vasopresin BPFI* dalam *Dapar fosfat* yang diketahui volumenya. Encerkan larutan dengan *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 0,1 unit Vasopresin FI per ml.

Larutan uji Larutkan seluruh isi vial injeksi dalam *Dapar fosfat* yang diketahui volumenya. Encerkan larutan dengan *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 2,0 unit Kortikotropin FI per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung aktivitas vasopresin dalam unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{2} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar dalam unit Vasopresin FI per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Pipet 2,5 ml *gelatin LP* masukkan ke dalam sejumlah *Kortikotropin BPFI*, hingga kadar ±2,0 unit Kortikotropin FI per ml. Buat 3 enceran larutan baku dengan *gelatin LP* sebagai pelarut, hingga kadar masing-masing kortikotropin merupakan seri geometrik seperti 1:2:4 atau 1:3:9 dan jumlah kortikotropin 10 - 300 miliunit per 0,5 ml.

Larutan uji Dengan cara yang sama menggunakan pelarut yang sama, buat tiga enceran injeksi kortikotropin seperti tertera pada *Larutan baku*.

Hewan uji Tikus sehat dengan jenis kelamin sama, yang diberi makanan cukup mengandung vitamin dan mineral. Anestesi tikus dengan eter, keluarkan hipofisis dari tiap hewan dengan cara penyedotan melalui tabung dengan ujung runcing halus. Antara 16 dan 48 jam, setelah operasi, pilih tikus dengan bobot tubuh antara 80 dan 180 g, tidak seekor hewanpun mempunyai bobot berbeda lebih dari 30% dari yang paling ringan dan jumlah tikus adalah kelipatan 6. Kelompokkan tikus menjadi 6 kelompok dengan ukuran yang sama masing-masing tidak kurang dari 6 tikus dan bagikan secara acak satu dari tiga *Enceran larutan baku* atau dari tiga *Larutan uji* pada tiap kelompok.

Prosedur Suntikkan secara subkutan pada semua tikus dalam kelompok dengan dosis uji yang telah disiapkan.

Tiga jam setelah penyuntikan, anestesi tikus dan dikeluarkan kelenjar adrenal dari tiap tikus, bersihkan dari jaringan lain yang menempel, timbang segera tiap pasang menggunakan timbangan dengan ketelitian lebih kurang 0,2 mg. Masukkan kelenjar masing-masing tikus yang telah ditimbang ke dalam wadah yang mengandung 8,0 ml larutan *asam metafosfat P* (1 dalam 40), hancurkan kelenjar dengan cara penggilingan bersama sejumlah kecil pasir yang telah dicuci. Tutup tiap wadah dan lakukan dengan cara yang sama hingga semua kelenjar terekstraksi.

Penetapan asam askorbat Saring ekstrak asam metafosfat, pipet 4 ml masing-masing filtrat, masukkan ke dalam masing-masing wadah yang sesuai dan berisi 4,0 ml *indofenol asetat LP*. Campur dan ukur serapan maksimum pada panjang gelombang 520 nm. Dari serapan yang diperoleh dan kurva baku yang dibuat seperti tertera pada *Pembuatan kurva baku*, hitung jumlah asam askorbat dalam mg per 100 g jaringan kelenjar adrenal.

Pembuatan kurva baku Menggunakan 3 larutan baku masing-masing dengan kadar 6,0; 8,0 dan 10,0 µg per ml *Asam Askorbat BPFI* dalam larutan *asam metafosfat P* (1 dalam 40). Pipet 4 ml *indofenol asetat LP*, masukkan ke dalam 3 wadah yang sesuai, sebaiknya kuvet. Tambahkan 4,0 ml satu dari tiga *Larutan baku* ke dalam salah satu kuvet, campur dan segera ukur serapan dengan alat dan kondisi yang sama seperti pada ekstrak kelenjar adrenal. Ulangi prosedur untuk dua *Larutan baku* lainnya. Buat kurva kadar terhadap serapan, tarik garis lurus yang paling mendekati 3 titik larutan baku.

Perhitungan Tabulasikan kadar asam askorbat dalam kelenjar adrenal yang diperoleh dari masing-masing tikus ditandai dengan *y* dari masing-masing kelompok dosis dari *f* tikus. Jika data dari satu atau lebih tikus tidak dapat digunakan, sesuaikan kelompok menjadi sama dengan cara yang sesuai seperti tertera pada *Penggantian nilai yang hilang dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jumlah harga *y* dari masing-masing kelompok ditandai dengan *T*, tandai subskrip 1 - 3 untuk tiga dosis berturut-turut dan tandai *S* dan *U* untuk baku dan sediaan uji. Lakukan uji kesesuaian kemiringan dan kelengkungan garis dosis respons untuk baku dan sediaan uji untuk 3 dosis uji seperti tertera pada *Pengujian Keabsahan Penetapan* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika gabungan ketidaksesuaian seperti yang diukur sebagai *F3* melebihi nilai tabel pada tabel 9 seperti tertera pada *Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81> gunakan data ini sebagai data uji pendahuluan dan ulangi penetapan kadar. Tetapkan logaritma potensi dari injeksi dengan rumus:

$$M = \left(\frac{4iT_a}{3T_b} \right) + \log R$$

$T_a = \sum (T_u - T_s)$; $T_b = \sum (T_3 - T_1)$; *i* adalah interval antara log dosis berturut-turut dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*; *R* = *vs/vu* adalah perbandingan dosis tertinggi dari

baku dalam unit FI (vs) terhadap dosis tertinggi dari sediaan uji dalam ml (vu). Hitung interval log keyakinan, L , seperti tertera pada *Interval dan Batas Keyakinan Potensi* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>.

Pengulangan Ulangi penetapan kadar tidak kurang dari satu kali. Uji kesesuaian antara dua uji atau lebih dan hitung bobot masing-masing seperti tertera pada *Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Hitung bobot rata-rata Log potensi $\bar{M}$ dan interval keyakinan, L_C , seperti tertera pada *Interval dan Batas Keyakinan Potensi* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Potensi, P^* memenuhi syarat jika $P^* = \text{anti log } \bar{M}$ tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dan jika interval keyakinan tidak lebih dari 0,40.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe 1. Simpan di tempat dingin.

Penandaan Jika pada etiket merekomendasikan pemberian melalui intravena, tertera informasi spesifik tentang dosis.

KORTIKOTROPIN UNTUK INJEKSI Corticotropin for Injection

Kortikotropin [9002-60-2]

Kortikotropin untuk Injeksi adalah sediaan kering steril, mengandung hormon polipeptida yang dapat meningkatkan kecepatan sekresi kortikosteroid adrenal, yang diperoleh dari lobus pituitaria anterior mamalia yang digunakan untuk makanan manusia. Mempunyai potensi tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dalam unit Kortikotropin FI. Dapat mengandung zat antimikroba, pelarut dan dapar yang sesuai.

Baku pembanding *Kortikotropin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan pada suhu 0° atau di bawah 0°. *Vasopresin BPFI. Asam Askorbat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Aktivitas vasopresin Tidak lebih dari 0,05 unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Aktivitas vasopresin* dalam *Injeksi Kortikotropin*.

Larutan uji Larutkan seluruh isi vial kortikotropin untuk injeksi dalam *Dapar fosfat* yang diketahui volumenya. Encerkan larutan dengan *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 2,0 unit Kortikotropin FI per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung aktivitas vasopresin dalam unit Vasopresin FI per Unit Kortikotropin FI dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{2}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar unit Vasopresin FI per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dikonsitusi seperti tertera pada etiket.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

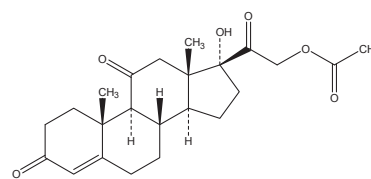
Syarat lain Memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71>, *Keseragaman sediaan* <911>, *Larutan terkonstitusi* dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Kortikotropin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk sediaan padat steril seperti tertera pada *Injeksi*.

Penandaan Jika pada etiket merekomendasikan pemberian melalui intravena, tertera informasi spesifik tentang dosis.

KORTISON ASETAT Cortisone Acetate



17,21-Dihidroksipregn-4-ena-3,11,20-triona,21-asetat
[50-04-4]

$C_{23}H_{30}O_6$

BM 402,48

Kortison Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{30}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau, stabil di udara. Melebur pada suhu lebih kurang 240° disertai peruraian sebagian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam dioksan; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah kortison asetat dalam *metanol P*, uapkan metanol di atas tangas uap. keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kortison Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kortison Asetat BPFI*; serapan dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +208° dan +217°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran air-asetonitril *P* (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air-asam asetat *glasial P* (7:3:0,1), saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kortison Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x

4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	90	10	kesetimbangan
0-5	90	10	isokratik
5-25	90 → 10	10 → 90	gradien linier
25-30	10	90	isokratik
30-31	10 → 90	90 → 10	gradien linier
31-51	90	10	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Kortison Asetat BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; *W* adalah jumlah dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dan *r_s* adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (550:450). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 4 Masukkan 20 ml *asam klorida 1 N*; 150 ml *kalium klorida 0,5 N* dan 50 ml *natrium asetat 0,5 M* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Pengencer Campuran *asetonitril-Dapar pH 4* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Kortison Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 100 ml *Pengencer*, sonikasi sampai larutan jernih. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; faktor kapasitas, *k'*,

tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kortison asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kortison Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kortison asetat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

SUSPENSI STERIL KORTISON ASETAT Cortisone Acetate Injectable Suspension

Suspensi Steril Kortison Asetat adalah suspensi steril Kortison Asetat dalam media cair yang sesuai. Mengandung kortison asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 25 mg kortison asetat dengan 25 ml air. Sentrifus atau diamkan sampai bagian yang tidak larut mengendap, dekantasi dan buang beningan. Tambahkan 20 ml *metanol P*, jika perlu goyang kuat dan panaskan untuk melarutkan residu. Uapkan pelarut di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara dan keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit. Residu yang diperoleh memenuhi uji *Identifikasi A* dalam *Kortison Asetat*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-butyl klorida P*-air yang dijenuhkan dengan *n-butyl klorida P-tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (95:95:14:7:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan prednison dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Kortison Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat 50 ml. Tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal* dan sonikasi selama 5 menit. Saring sebagian larutan melalui alat penyaring dari politef, campur 1,0 ml filtrat dengan 4,0 ml *Fase gerak*.

Larutan uji Pipet 2 ml suspensi yang baru dicampur ke dalam labu tentukur yang sesuai hingga diperoleh kadar kortison asetat 2 mg per ml bila diencerkan sampai tanda. Bilas suspensi yang tertinggal dalam pipet dengan *isopropanol P*, masukkan ke dalam labu dan encerkan dengan pelarut sama sampai tanda dan sonikasi selama 3 menit. Pindahkan 3,0 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer bertutup 25-ml dan uapkan di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara hingga kering. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, tutup dan sonikasi selama 5 menit. Saring melalui alat suntik penyaring dari politef, campur 1,0 ml filtrat dengan 4,0 ml *Fase gerak*.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah hidrokortison asetat dalam *Larutan baku* hingga kadar hidrokortison asetat lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara kortison asetat dan hidrokortison asetat tidak kurang dari 2,2 (jika perlu, tambahkan volume sama *n-butyl klorida P* dan air jenuh *n-butyl klorida P* ke dalam *Fase gerak* untuk memenuhi persyaratan ini). Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk kortison asetat dan prednison berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kortison asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, dalam tiap ml suspensi steril dengan rumus:

$$W \left(\frac{V}{12} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot *Kortison Asetat BPFI* dalam mg untuk membuat *Larutan baku*; V adalah kapasitas labu tentukur yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* dalam ml; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak kortison asetat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I.

TABLET KOTRIMOKSAZOL
TABLET SULFAMETOKSAZOL DAN
TRIMETOPRIM
Cotrimoxazole Tablet

Tablet Kotrimoksazol mengandung Sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3$ dan Trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Trimetoprim BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 4 mg trimetoprim ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 8 ml *metanol P*, hangatkan selama beberapa menit di atas tangas uap sambil sering dikocok. Dinginkan, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, sentrifus sebentar.

Larutan baku trimetoprim Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,4 mg per ml.

Larutan baku Sulfametoksazol Timbang saksama sejumlah *Sulfametoksazol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 2 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku trimetoprim*, *Larutan baku sulfametoksazol* pada lempeng kromatografi *silika gel P*, keringkan dengan aliran udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan *Fase gerak kloroform P-isopropil alkohol P-dimetilamina P* (6:5:1). Biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara dan amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak trimetoprim dan sulfametoksazol yang diperoleh dari *Larutan uji* sama dengan harga R_f yang diperoleh dari *Larutan baku* yang sesuai berturut-turut lebih kurang 0,3 dan lebih kurang 0,5.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sulfametoksazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3$) dan trimetoprim ($C_{14}H_{18}N_4O_3$) yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan penyesuaian volumetrik seperti pada *Kromatografi <931>*. Hitung persentase masing-masing zat aktif yang terlarut dengan membandingkan respons puncak yang diperoleh dari alikuot dengan respons puncak dari komponen yang sesuai yang diperoleh dari larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{10}H_{11}N_3O_3$ dan $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran 1400 ml air, 400 ml *asetonitril P* dan 2,0 ml *triethylamina P* dalam labu tentukur 2000-ml. Biarkan hingga suhu kamar dan atur pH hingga $5,9 \pm 0,1$ menggunakan *natrium hidroksida 0,2 N* atau larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100). Encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui membran 0,45 μ m. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI* dan *Sulfametoksazol BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,32 mg per ml dan lebih kurang 0,32 J mg per ml. (J adalah perbandingan jumlah dalam mg sulfametoksazol yang tertera pada etiket terhadap jumlah dalam mg trimetoprim yang tertera pada etiket dalam sediaan). Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Trimetoprim BPFI* lebih kurang 0,032 mg per ml dan *Sulfametoksazol BPFI* lebih kurang 0,032 J mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml *metanol P* dan sonikasi selama 5 menit sambil sering dikocok. Biarkan hingga suhu kamar, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml filtrat jernih ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara sulfametoksazol dan trimetoprim tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif trimetoprim dan sulfametoksazol berturut-turut adalah 1,0 dan 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg trimetoprim ($C_{14}H_{18}N_4O_3$) dan sulfametoksazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3$), dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Baku Pembanding* FI yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons analit yang sesuai diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KREOLIN

Creolin

Kreolin adalah campuran minyak ter dan sabun harsa, mengandung tidak lebih dari 8,0% air. Kadar fenol tidak kurang dari 15%.

Pemerian Cairan jernih, agak kental; cokelat tua; bau khas.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Campuran dengan air berupa emulsi putih dan bereaksi alkalis lemah; jika diasamkan, terjadi pemisahan.

Bilangan iodum Tidak kurang dari 380 dan tidak lebih dari 508; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan sisa yang diperoleh pada *Penetapan kadar* dalam 25 ml *natrium hidroksida 2 N*, tambahkan air secukupnya hingga 500,0 ml. Pada 25,0 ml larutan tambahkan 25,0 ml *kaliun bromat 0,1 N*, 500 mg *kaliun bromida P* dan 10 ml *asam sulfat encer P*, campur, biarkan selama 10 - 15 menit, tambahkan 1 g *kaliun iodida P*. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV (a ml)*. Lakukan penetapan blangko (*b ml*). Hitung bilangan iodum dengan rumus:

$$20.000 \left(\frac{0,01269(b-a)}{p} \right) 100$$

p adalah bobot dalam mg sisa yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air Ke dalam gelas ukur bersumbat kaca masukkan campuran 5 ml larutan jenuh *natrium klorida P* dan 5 ml *asam sulfat encer P*. Tambahkan 25 ml *benzen P* dan 25 ml zat, kocok kuat selama 1 menit, biarkan selama 5 menit: volume lapisan bawah tidak lebih dari 12,0 ml.

Kemantapan Campur 3 bagian zat dengan 100 bagian air, biarkan selama 24 jam: tidak terjadi tetes minyak pada permukaan cairan dan tidak terbentuk endapan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, campur dengan 40 ml air. Tambahkan 6 g *barium hidroksida P*, refluks di atas tangas air selama 30 menit sambil sering dikocok. Biarkan mengendap,

enaptuankan beningan melalui penyaring asbes. Cuci sisa dua kali, tiap kali dengan 20 ml *barium hidroksida LP* panas, saring air cucian melalui penyaringan yang sama. Pada kumpulan filtrat tambahkan *asam klorida P* secukupnya hingga bereaksi asam terhadap kertas *merah kongo P*. Tambahkan 10 g *natrium klorida P*, ekstraksi berturut-turut dengan 50 ml, 25 ml dan 25 ml *eter P*. Keringkan kumpulan ekstrak dengan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan dalam labu Erlenmeyer 150 ml yang telah ditara, keringkan sisa di atas tangas air selama 30 menit, timbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KRESOL

Cresol

Kresol [1319-77-3]
 C_7H_8O

BM 108,14

Kresol adalah campuran isomer kresol, diperoleh dari ter batubara atau dari minyak tanah.

Pemerian Cairan dengan sifat pembiasan tinggi, tidak berwarna atau kekuningan sampai kuning kecokelatan, atau agak merah muda; lama kelamaan dan oleh pengaruh cahaya warna menjadi lebih gelap; bau seperti fenol; larutan jenuh bersifat netral atau agak asam terhadap lakmus.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, biasanya membentuk larutan keruh; larut dalam larutan alkali hidroksida; dapat bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan gliserol.

Identifikasi Pada larutan jenuh tambahkan beberapa *tetes besi(III) klorida LP*: terjadi warna lembayung kebiruan.

Bobot jenis <981> Antara 1,030 dan 1,038.

Jarak destilasi <1011> Tidak kurang dari 90% terdestilasi antara suhu 195° dan 205°.

Hidrokarbon Larutan (1 dalam 60) menunjukkan kekeruhan tidak lebih dari kekeruhan yang dihasilkan larutan pembanding yang dibuat dengan mencampur 58 ml air; 1,5 ml *asam sulfat 0,02 N* dan 1 ml larutan *barium klorida P* (1 dalam 10). Bandingkan kedua larutan setelah larutan pembanding dikocok dan dibiarkan selama 5 menit.

Fenol Tidak lebih dari 5,0% C_6H_6O ; lakukan penetapan sebagai berikut:

Asam nitrat encer Alirkan gelembung udara ke dalam *asam nitrat P* sampai tidak berwarna, kemudian campur 1 bagian volume asam dengan 4 bagian volume air.

Larutan baku fenol Timbang lebih kurang 1 g *fenol P*, larutkan dalam 100 ml air, tetapkan kadar C_6H_6O sebagai

berikut: pipet 4 ml larutan ini ke dalam labu iodium, tambahkan 30,0 ml *brom 0,1 N LV* dan 5 ml *asam klorida P*; tutup segera. Kocok labu selama 30 menit, biarkan selama 15 menit, tambahkan segera 5 ml larutan *kaliun iodida P* (1 dalam 5), hindari uap brom keluar, tutup segera. Kocok kuat, buka tutup labu, bilas tutup dan leher labu dengan sedikit air. Tambahkan 1 ml *kloroform P*, kocok dan titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko. Tiap 1 ml brom 0,1 setara dengan 1,569 mg C_6H_6O . Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar fenol 250 µg per ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 2,5 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10), encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 45 ml air dan 1 tetes *jingga metil LP*, netralkan larutan dengan menambahkan tetes demi tetes *asam nitrat encer LP*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda. Pipet masing-masing 5 ml larutan netral ini ke dalam dua tabung reaksi 180 x 20 mm, tandai pada volume 25 ml (pasangan tabung pertama). Pipet dan masukkan masing-masing 5 ml *Larutan baku fenol* ke dalam dua tabung reaksi lain dengan jenis dan ukuran sama dengan tabung di atas (pasangan tabung kedua). Ke dalam tiap tabung tambahkan 5 ml *Millon LP* melalui dinding dalam tabung, campur. Masukkan tabung secara bersamaan ke dalam tangas air mendidih beserta raknya sehingga ujung tabung tidak menyentuh dasar tangas. Pertahankan tangas pada suhu didih selama tepat 30 menit. Angkat segera tabung dari tangas, dinginkan segera dengan memasukkan ke dalam tangas air dingin selama tidak kurang dari 10 menit. Tambahkan pada tiap tabung masing-masing 5 ml *Asam nitrat encer LP* dan campur. Tambahkan pada salah satu dari kedua pasangan tabung tersebut masing-masing 3 ml campuran 1 bagian volume *formaldehida P* menjadi berwarna kuning, sedangkan dua tabung lain berwarna merah jingga.

Pipet 20 ml dari tiap tabung yang mengandung *Larutan baku fenol*, masukkan secara terpisah ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *asam nitrat encer LP*, kemudian tambahkan air sampai tanda. Masukkan kedua larutan tersebut secara terpisah ke dalam buret yang diberi tanda B_1 dan B_2 berturut-turut menunjukkan larutan yang tidak ditambah formaldehida dan larutan yang ditambah formaldehida.

Pipet 10 ml larutan dari tabung yang direaksikan dengan formaldehida masukkan ke dalam tabung pembandingan warna 50 ml, tandai N_1 . Dengan cara yang sama masukkan 10,0 ml larutan dari tabung yang tidak direaksikan dengan formaldehida ke dalam tabung pembandingan warna 50, tandai N_2 . Tambahkan pada tabung N_1 larutan berwarna merah jingga dari buret B_1 dan tambahkan pada tabung N_2 sejumlah volume yang sama larutan kuning dari buret B_2 hingga warna dalam tabung N_1 sesuai dengan tabung N_2 bila dilihat pada

kolorimeter. Hitung persentase fenol dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{5V}{W} \right)$$

V adalah volume dalam ml *Larutan baku fenol* yang digunakan dari buret B_1 ; W adalah bobot zat dalam g zat uji yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KUINIDIN SULFAT Quinidine Sulphate

Garam kuinidin sulfat (2:1) dihidrat [6591-63-5]

Anhidrat [50-54-4]

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

BM 782,95

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$

BM 746,92

Kuinidin Sulfat adalah garam sulfat dari alkaloid yang diperoleh dari beberapa jenis tanaman *Cinchona* dan hibridanya, dan dari tanaman *Remijia pedunculata* Flückiger (Familia *Rubiaceae*), atau diperoleh dari kuinin. Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% garam alkaloid total, dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$ terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih, bentuk seperti jarum, halus, atau serbuk putih, kadang-kadang berbentuk massa menggumpal; tidak berbau; rasa sangat pahit dan berwarna bila terpapar cahaya.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter. Larutannya dalam air bersifat netral atau alkalis terhadap lakmus.

Baku pembandingan *Kuinidin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan zat (1 dalam 2000) dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) menunjukkan fluoresensi biru terang yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam klorida P*.

B. Pada uji *Kemurnian kromatografi* harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku*.

C. Larutan (1 dalam 50) yang dibuat dengan penambahan beberapa tetes *asam klorida P* menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +275° dan +288°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *asam klorida 0,1 N* yang mengandung 200 mg zat per 10 ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa tak larut dalam kloroform-etanol Tidak lebih dari 2 mg (0,1%); lakukan penetapan sebagai berikut: hangatkan 2 g zat dalam 15 ml campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (2:1) pada suhu lebih kurang 50° selama 10 menit. Saring melalui penyaring kaca masir yang telah ditara, menggunakan pengisap secara perlahan. Cuci penyaring lima kali, tiap kali dengan 10 ml campuran kloroform-etanol tersebut di atas, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-aseton P-dietilamina P* (5:4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinidin Sulfat BPFI*, larutkan dalam *etanol encer P* hingga kadar 6 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *etanol encer P* hingga kadar 0,06 mg per ml.

Larutan senyawa sejenis Timbang saksama sejumlah *Kuinidin Sulfat BPFI* dan kinkonin, larutkan masing-masing dalam *etanol encer P* hingga kadar per ml berturut-turut 0,05 mg (setara dengan 0,06 mg sebagai sulfat) dan 0,10 mg (setara dengan 0,12 mg sebagai sulfat).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol encer P*, hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan senyawa sejenis* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang tidak dijenuhkan, biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *asam asetat glasial P*. Tandai bercak yang tampak pada pengamatan di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan senyawa sejenis* pada harga R_f yang sama. Selain bercak tersebut dan bercak yang mempunyai harga R_f sama dengan *kuinidin sulfat* dan *dihidrokuinidin sulfat* (2 bercak dari *larutan baku*), tiap bercak tambahan yang berfluoresensi tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*. Semprot lempeng dengan *larutan kalium iodoplatinat LP* bercak *larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *larutan senyawa sejenis*.

Dihidrokuinidin sulfat Tidak lebih dari 20,0%.

Larutan asam metansulfonat Tambahkan 35,0 ml *asam metansulfonat P* ke dalam 20,0 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 500 ml.

Larutan dietilamin Larutkan 10,0 ml *dietilamina P* dalam air hingga 100 ml.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-Larutan asam metansulfonat-Larutan dietilamin* (860:100:20:20), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *Larutan dietilamin*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sulfat dan dihidrokuinidin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan 5 ml *metanol P*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *kuinidin* dan *dihidrokuinidin* berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,5; resolusi, *R*, antara *kuinidin* dan *dihidrokuinidin* tidak kurang dari 2,5, dan simpangan baku relatif respons puncak tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatogram, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Respons puncak dihidrokuinidin tidak lebih besar dari 0,25 puncak *kuinidin*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 20 ml *anhidrida asetat P*, panaskan perlahan-lahan jika perlu. Dinginkan larutan, tambahkan 20 ml *anhidrida asetat P*. Titrasikan dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan indikator 4 tetes *p-naftolbenzein LP* hingga warna hijau, gunakan buret mikro 10 ml. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 24,90 mg *garam alkaloid total*,
dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET KUINIDIN SULFAT **Quinidine Sulphate Tablet**

Tablet *Kuinidin Sulfat* mengandung sejumlah *Kuinidin Sulfat* dan *Dihidrokuinidin Sulfat*, dihitung sebagai *kuinidin sulfat*, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kuinidin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk dihidrat dari *kuinidin sulfat*. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan

digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kuinidin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kuinidin sulfat dengan 10 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350), saring; filtrat yang diencerkan menunjukkan fluoresensi biru terang, yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam klorida P*.

B. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kuinidin sulfat dengan 10 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), saring, filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kuinidin Sulfat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinidin Sulfat BPFI*, larutkan dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Serbukkan 1 tablet dan masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 175 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* jika perlu encerkan secara kuantitatif, dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 345 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg kuinidin sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah kuinidin sulfat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar kuinidin sulfat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah tertera

pada etiket; *C* adalah kadar *Kuinidin sulfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg kuinidin sulfat, kocok dengan 25 ml *etanol encer P* selama 10 menit dan saring. Selanjutnya lakukan uji *Kemurnian kromatografi* seperti tertera pada *Kuinidin sulfat*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam metansulfonat, *Larutan dietilamin*, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Dihidrokuinidin Sulfat* dalam *Kuinidin Sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Kuinidin Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg kuinidin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 80 ml *metanol P*. Kocok labu secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring. Buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 3 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair tingkat tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1.

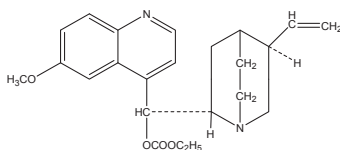
Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Hitung jumlah dalam mg kuinidin sulfat dan dihidrokuinidin sulfat dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{2500}{3} \right) \left(\frac{r_{b.U} + r_{d.U}}{r_{b.S} + r_{d.S}} \right)$$

C adalah kadar *Kuinidin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, $r_{b.U}$ dan $r_{b.S}$ berturut-turut adalah respons puncak kuinidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; $r_{d.U}$ dan $r_{d.S}$ berturut-turut adalah respons puncak dihidrokuinidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KUININ ETILKARBONAT EUKUININ Quinine Ethylcarbonate



Etil(8S, 9R)-6'-Metoksi-sinkonan-9-il [83-75-0]

$C_{23}H_{28}N_2O_4$

BM 396,49

Kuinin Etilkarbonat mengandung tidak kurang dari 98,5%, $C_{23}H_{28}N_2O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih; tidak berbau, tidak berasa tetapi perlahan berasa pahit.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam metanol; mudah larut dalam etanol dan dalam etanol mutlak; larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air. Dapat terlarut dalam asam klorida encer.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat dalam *metanol P* (1 dalam 20.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kuinin Etilkarbonat BPFI*.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama pada *Kuinin Etilkarbonat BPFI*.

Rotasi optik <1081> -42,2° - -44,0°. Lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat anhidrat dalam 50 ml *metanol P*, dalam tabung polarimeter panjang 100 mm.

Air <1031> Tidak lebih dari 3,0%; *Metode Ia*, menggunakan 0,5 g zat.

Jarak lebur <1021> Antara 91° dan 95°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Klorida <361> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan melarutkan 300 mg zat dalam 10 ml *asam nitrat encer P* dan 20 ml air. Pada 5 ml larutan tambahkan 2 - 3 tetes *perak nitrat LP*; tidak terbentuk endapan.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,048%, lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung Nessler, larutkan dalam 5 ml *asam klorida encer P* dan tambahkan air hingga 50 ml.

Larutan pembanding Masukkan 1,0 ml *asam sulfat 0,005 M LV* ke dalam tabung Nessler, tambahkan 5 ml *asam klorida encer P* dan air hingga 50 ml.

Prosedur Bila *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* tidak jernih, saring kedua larutan dengan cara yang sama.

Pada masing-masing larutan tambahkan 2 ml *barium klorida LP*, campur, biarkan selama 10 menit. Bandingkan kekeruhan kedua larutan secara vertikal atau horizontal: *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan pembanding*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj.

Larutan uji Timbang saksama 2,0 g zat ke dalam krus yang sesuai, pijarkan hati-hati pada suhu rendah hingga mengarang. Selama pemijaran krus tidak boleh ditutup rapat. Dinginkan dan tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga asap putih tidak terbentuk lagi. Pijarkan dalam tanur pada suhu 500° - 600°, sampai arang habis terbakar. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam klorida P*, tutup, digesti di atas tangas uap selama 15 menit, buka dan uapkan perlahan-lahan di atas tangas uap hingga kering. Basahkan sisa dengan 3 tetes *asam klorida P*, tambahkan 10 ml air panas, dan digesti selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolfalein LP* dan tambahkan *amonium hidoksida LP* tetes demi tetes, hingga larutan berwarna merah pucat. Tambahkan 2 ml *asam asetat encer P*. Saring jika perlu, bilas krus dan penyaring dengan 10 ml air. Kumpulkan filtrat dan air cucian dalam tabung Nessler dan encerkan dengan air hingga 50 ml.

Larutan baku Uapkan 2 ml *asam nitrat P*, 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 ml *asam klorida P* di atas tangas air, lanjutkan penguapan sampai kering di atas tangas pasir. Basahi residu dengan 3 tetes *asam klorida P*. Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku timbal*, selanjutnya lakukan seperti pada *Larutan uji*.

Prosedur Tambahkan pada *Larutan uji* dan *Larutan baku* masing-masing 1 tetes *natrium sulfida LP*, campur dan diamkan selama 5 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih; warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,2 g *natrium oktansulfonat P* dalam 1000 ml campuran air-*metanol P* (1:1) atur pH sampai 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P* encer (1 dalam 20), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan masing-masing lebih kurang 5,0 mg *Kuinin Etilkarbonat BPFI* dan *Kuinin Sulfat BPFI* dalam 50,0 ml *Fase gerak*.

Larutan uji Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 100,0 ml *Fase gerak*.

Larutan baku Larutkan 25 mg *Kuinin Sulfat BPFI* dalam 100,0 ml *Fase gerak*. Pipet 2,0 ml tambahkan *Fase gerak* hingga 100 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 15 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *LI*, ukuran pertikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kuinin dan dihidrokuinin tidak kurang dari 2,7 dan

resolusi, *R* antara kuinin dan kuinin etilkarbonat tidak kurang dari 5. Lakukan pengamatan kromatogram selama dua kali waktu retensi kuinin etilkarbonat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Ukur respons puncak cemaran utama dalam *Larutan uji* yang muncul pada 1,dua kali waktu retensi kuinin etilkarbonat: tidak lebih dari 10,0%. Jumlah respons selain puncak utama dan puncak cemaran utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons kuinin *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 0,3 g zat larutkan dalam 60,0 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 2 ml *asam asetat anhidrat P* dan titrasi secara potensiometrik dengan *asam perklorat 0,1 M LV*. Lakukan penetapan blangko lakukan koreksi seperlunya.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 M LV
setara dengan 19,824 mg C₂₃H₂₈N₂O₄*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KUININ HIDROKLORIDA

Quinine Hydrochloride

(8*S*,9*R*)-6'-Metoksi kinkonan-9-ol hidroklorida dihidrat
[6119-47-7]
C₂₀H₂₄N₂O₂.HCl.2H₂O BM 396,9

Kuinin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₀H₂₄N₂O₂.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur jarum halus seperti sutera, tidak berwarna; kadang-kadang berkelompok.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter. Larutan dalam kloroform bisa tidak jernih, karena mengandung bintik air.

Baku pembanding *Kuinin Sulfat BPFI*; *Kuinidin Sulfat BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 4 µl larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 1,0% dan (2) *Kuinidin Sulfat BPFI* 1,0 % pada lempeng kromatografi *silika gel G* setebal 0,25 mm. Masukkan perlahan-lahan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *toluen P-eter P-dietilamina P* (60:36:15) dan biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan pada aliran udara selama 15 menit dan ulangi eluasi. Keringkan lempeng pada suhu 105° selama 30 menit, biarkan hingga dingin dan semprot

lempeng dengan *iodoplatinat LP*. Harga *R_f* warna dan ukuran bercak utama larutan (1) sesuai dengan larutan (2).

B. Pada 5 ml larutan 10 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 0,2 ml air *brom LP* dan 1 ml *amonium hidroksida 2 N*: terjadi warna hijau zamrud.

C. Larutkan 100 mg zat dalam 3 ml dan encerkan dengan air hingga 100 ml: menunjukkan fluoresensi biru kuat yang hampir hilang pada penambahan 1 ml *asam klorida P*.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W6*. Lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0%.

pH <1071> Antara 6,0 dan 6,8; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Rotasi jenis <1081> Antara -245° dan -258°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2% dalam *asam klorida 0,1 N*.

Susut pengeringan <1121> Antara 6,0% - 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Barium Pada 15 ml larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* tambahkan 1 ml *asam sulfat 2 N* dan diamkan larutan selama tidak kurang dari 15 menit: larutan tidak lebih opalesen dari campuran 15 ml larutan 2,0% dan 1 ml air.

Sulfat Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji batas *Sulfat* dalam *Kodein Hidroklorida* menggunakan 15 ml larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* sebagai *Larutan uji*.

Alkaloid kinkona lain Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dan 3,0 g *heksilamina P* dalam 700 ml air, atur pH hingga 2,8 dengan *asam fosfat 1 M*, tambahkan 60 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, larutkan dalam 5 ml *Fase gerak*, jika perlu panaskan perlahan-lahan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 10 ml.

Larutan A Buat larutan *Kuinin Sulfat BPFI* dalam *Fase gerak* dengan cara yang sama seperti *Larutan uji*.

Larutan B Buat larutan *Kuinidin Sulfat BPFI* dalam *Fase gerak* dengan cara yang sama seperti *Larutan uji*.

Larutan C Campur sejumlah volume yang sama *Larutan A* dan *Larutan B*.

Enceran larutan A Pipet 1 ml *Larutan A*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 10 ml. Pipet 1 ml larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50 ml.

Larutan D Larutkan sejumlah *tiourea P* dalam *Fase gerak* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm untuk mengamati kromatogram *Larutan D*, detektor 316 nm untuk mengamati kromatogram larutan lainnya dan kolom baja tahan karat 15 - 25 cm x 4,6 m berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah 10 µl *Larutan B* dan *Larutan D* ke dalam kromatograf. Jika perlu, atur kadar *asetonitril P* dalam *Fase gerak* hingga faktor kapasitas puncak kuinidin dalam *Larutan B* antara 3,5 - 4,5; V_R dihitung terhadap puncak *tiourea* dalam *Larutan D*. Suntikkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan A*, *Larutan B*, *Larutan C* dan *Enceran larutan A* ke dalam kromatograf. Kromatogram *Larutan A* menunjukkan puncak utama kuinin dan puncak dihidrokuinin dengan waktu retensi relatif terhadap kuinin lebih kurang 1,4. Kromatogram *Larutan B* menunjukkan puncak utama kuinin dan puncak dihidrokuinin dengan waktu retensi relatif terhadap kuinin lebih kurang 1,2. Kromatogram *Larutan C* menunjukkan 4 puncak masing-masing adalah puncak kuinin, dihidrokuinin, kuinidin dan dihidrokuinin. Bandingkan waktu retensi masing-masing puncak tersebut dengan puncak yang diperoleh dari *Larutan A* dan *Larutan B*. Uji ini tidak memenuhi syarat (a) jika faktor resolusi antara puncak kuinin dan kuinidin atau faktor resolusi antara puncak dihidrokuinin dan kuinin yang diperoleh dari *Larutan C* masing-masing kurang dari 1,5 dan 1,0 atau (b) jika perbandingan "signal to noise" terhadap puncak utama yang diperoleh dari *Enceran larutan A* kurang dari 5. Suntikkan 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan lakukan kromatografi selama dua setengah kali waktu retensi puncak utama. Hitung kadar dalam persentase zat sejenis dengan cara normalisasi, mengabaikan luas puncak yang lebih kecil dari puncak yang diperoleh pada *Enceran larutan A*. Kadar dihidrokuinin, zat sejenis yang tereluasi sebelum kuinin dan zat sejenis lain masing-masing tidak lebih dari 10%, 5% dan 2,5%.

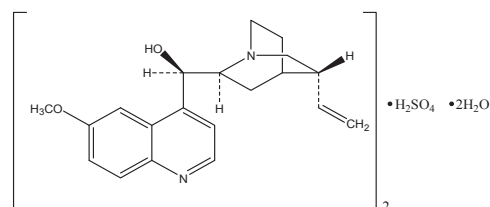
Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%, lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 50 ml *asam asetat glasial P* dan 20 ml *anhidrida asetat P*, tambahkan 5 ml *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 18,04 g $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

KUININ SULFAT Quinine Sulfate



Garam kuinin sulfat (2:1) dihidrat [6119-70-6],

Garam kuinin sulfat (2:1) anhidrat [804-63-7]

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

BM 782,93

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$

BM 746,93

Kuinin Sulfat adalah garam sulfat alkaloid yang diperoleh dari kulit kayu tanaman *Cinchona*. Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% garam alkaloid total, dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$, terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih, berbentuk jarum halus, biasanya tidak bercahaya, massa ringan dan mudah memadat; tidak berbau dan mempunyai rasa pahit yang lama. Menjadi berwarna bila terpapar cahaya. Larutan jenuh bersifat netral atau basa terhadap lakmus.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter; mudah larut dalam etanol pada suhu 80°, dalam campuran kloroform-etanol mutlak (2:1); agak sukar larut dalam air pada suhu 100°.

Baku pembanding *Kuinin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk dihidrat dari kuinin sulfat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kuininon BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan (1 dalam 2000) dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) menunjukkan fluoresensi biru terang yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam klorida P*.

B. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

C. Larutan zat (1 dalam 50) yang dibuat dengan penambahan beberapa tetes *asam klorida P* menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -235° dan -245° , dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *asam klorida 0,1 N* yang mengandung 200 mg zat per 10 ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa tak larut dalam kloroform-etanol Tidak lebih dari 2 mg (0,1%); lakukan penetapan sebagai berikut: Hangatkan 2 g zat dalam 15 ml campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (2:1) pada suhu lebih kurang 50° selama 10 menit. Saring melalui penyaring kaca masir yang sudah ditara, menggunakan pengisap secara perlahan. Cuci penyaring lima kali, tiap kali dengan 10 ml campuran kloroform-etanol seperti di atas, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-aseton P-dietilamina P* (5:4:1) yang tidak dijenuhkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinin Sulfat BPFI*, larutkan dalam *etanol encer P*, hingga kadar 6 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *etanol P* hingga kadar 0,06 mg per ml.

Larutan senyawa sejenis Larutkan sejumlah *Kuininon BPFI* dalam *etanol encer P* hingga kadar 0,05 mg per ml (setara dengan 0,06 mg sebagai sulfat) dan sinkonidin 0,10 mg (sesuai dengan 0,12 mg sebagai sulfat).

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *etanol encer P*, hingga kadar 6 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan senyawa sejenis* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan menguap. Semprot lempeng dengan *asam asetat glasial P*, amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm dan tandai bercak yang tampak. Bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan senyawa sejenis* pada harga R_f yang sama. Selain bercak tersebut dan bercak yang timbul pada harga R_f yang sama dengan *kuinin sulfat*, setiap bercak tambahan yang berfluoresensi tidak lebih besar atau intensif dari bercak *Enceran larutan baku*. Semprot lempeng dengan *kalium iodoplatinat LP*. Setiap bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan senyawa sejenis*.

Dihidrokuinin sulfat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam metanasulfonat Tambahkan 35,0 ml *asam metanasulfonat P* ke dalam 20,0 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 500 ml.

Larutan dietilamina Larutkan 10,0 ml *dietilamina P* dalam air hingga 100 ml.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-Larutan asam metanasulfonat-Larutan dietilamina* (860:100:20:20), saring dan awaudarkan. Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *Larutan dietilamina*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg masing-masing *kuinin sulfat* dan *dihidrokuinin sulfat*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dengan 5 ml *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Kesesuaian sistem Lakukan *Kromatografi kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *kuinin* dan *dihidrokuinin* berturut-turut lebih kurang 1 dan 1,5; resolusi, *R*, antara puncak *kuinin* dan *dihidrokuinin* tidak kurang 1,2 dan simpangan baku relatif respons puncak *kuinin* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Respons puncak *dihidrokuinin* tidak lebih besar dari 1/9 puncak *kuinin* (10%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 20 ml *anhidrida asetat P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau, menggunakan indikator 4 tetes *p-naftolbenzein LP* gunakan mikroburet 10 ml. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 24,90 mg garam alkaloid total, dihitung
sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET KUININ SULFAT Quinine Sulphate Tablet

Tablet *Kuinin Sulfat* mengandung jumlah *Kuinin Sulfat* dan *Dihidrokuinin Sulfat*, dihitung sebagai, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kuinin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk dihidrat dari *kuinin sulfat*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung

cahaya. *Kuininon BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kuinin sulfat dengan 100 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350), saring: filtrat yang diencerkan menunjukkan fluoresensi biru terang, yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam klorida P*.

B. Pada uji *Kemurnian kromatografi*, harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg kuinin sulfat dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) saring, filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kuinin Sulfat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, *Kuinin Sulfat*, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; lakukan penetapan sebagai berikut: Serbukkan 1 tablet dan masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 175 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama. Ukur serapan filtrat dan larutan *Kuinin Sulfat BPFI* 40 µg per ml dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 345 nm, menggunakan air sebagai blangko. Jika serapan filtrat terlalu besar, lakukan pengenceran. Hitung jumlah zat aktif dalam mg, sebagai, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah kuinin sulfat dalam mg per tablet sesuai yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar kuinin sulfat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Kuinin sulfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg kuinin sulfat, kocok dengan 25 ml *etanol encer P* selama 10 menit dan saring. Selanjutnya lakukan uji *Kemurnian kromatografi* seperti tertera pada *Kuinin Sulfat*.

Penetapan kadar [Catatan Untuk respons puncak, gunakan luas area.] Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam metanasulfonat, *Larutan dietilamina*, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada uji *Dihidrokuinin Sulfat* dalam *Kuinin Sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Kuinin Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg kuinin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 80 ml *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring. Buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 3 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, jumlah kuinin sulfat dan dihidrokuinin sulfat, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{2500}{3} \right) \left(\frac{r_{b,U} + r_{d,U}}{r_{b,S} + r_{d,S}} \right)$$

C adalah kadar *Kuinin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_{b,U}$ dan $r_{b,S}$ berturut-turut adalah respons puncak kuinin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; $r_{d,U}$ dan $r_{d,S}$ berturut-turut adalah respons puncak dihidrokuinin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KULIT KINA Cinchona Bark

Kulit Kina adalah kulit kayu kering dari *Cinchona pubescens* Vahl (*Cinchona succirubra* Pavon) (Familia *Rubiaceae*) atau dari varietasnya atau hibridanya. Kadar alkaloid jumlah tidak kurang dari 6,5%, 30% - 60% adalah alkaloid golongan kuinin.

Pemerian Bau khas.

Makroskopik Potongan-potongan kulit batang, berlekuk tajam, panjang sampai 30 cm atau lebih dan tebal

2 - 6 mm; permukaan luar tidak bersih, warna abu-abu atau abu-abu kecoklatan, seringkali bermulut, kasar, ditandai dengan celah melintang, beralur memanjang atau berkerut; permukaan luar dari beberapa varietas dapat dikelupas; permukaan dalam coklat kemerahan, bercelah; patahannya pendek pada bagian luar dan berserat pada bagian luar dan berserat pada bagian dalam. Potongan-potongan kulit akar berlekuk atau berliku-liku panjang 2 - 7 cm, celah tidak rata; permukaan luar agak bersisik, permukaan dalam berwarna coklat kemerahan sama dengan warna dari permukaan dalam kulit batang; patahannya berserat.

Mikroskopik Bagian melintang dari gabus menunjukkan beberapa lapisan dari dinding sel yang relatif tipis dengan isi coklat kemerahan. Lapisan korteks terdiri dari sel-sel berbintik yang memanjang tangensial dan berisi butiran-butiran pati dengan diameter 6 - 10 μm , atau zat amorf coklat kemerahan dengan idioblas yang tersebar, mengandung kristal kalsium oksalat dan sel sekretori yang besar, diameter 100 - 350 μm , ruangan pada bagian interval dekat bagian dalam; floem, tabung pengayak sempit, dengan lempeng-lempeng pengayak melintang dan parenkim floem yang serupa korteks dengan jaringan floem bentuk kumparan karakteristik yang besar, diameter sampai 90 μm (biasanya 40 - 70 μm) dengan dinding tebal bergaris melintang menyolok berbentuk corong dipisahkan dengan lubang-lubang yang terjadi atau berturut-turut tidak beraturan; garis medulari lebar 2 - 3 sel, dengan dinding yang tipis, sel-selnya sedikit radial memanjang; sklereidanya jarang; tidak ada sel sekretori dari kulit akar.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>, menggunakan silika gel G sebagai fase diam dan fase gerak campuran *kloroform P-dietilamina P* (90:10). Totolkan secara terpisah dengan jarak 2 cm masing-masing 1 μl larutan berikut. *Larutan 1*, tambahkan 0,1 ml *amonium hidroksida P* dan 5 ml *kloroform P* pada 100 mg serbuk, diamkan selama 30 menit, sesekali kocok kuat-kuat dan saring. Uapkan filtrat sampai kering di atas tangas air dan larutkan residu dalam 1 ml *etanol mutlak P*. *Larutan 2*, larutkan 17,5 mg kuinin; 0,5 mg kuinidin; 10 mg sinkonin dan 10 mg sinkonidin dalam 5 ml *etanol mutlak P*. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 100°-105° selama lebih kurang 10 menit sampai bau dietilamina tidak terdeteksi, dinginkan, semprot dengan *asam format anhidrat P*, amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Bercak kuinin dan kuinidin menunjukkan fluoresensi biru. Semprot dengan *kalium iodoplatinat LP*. Kromatogram dari *Larutan 2* menunjukkan 3 bercak berwarna violet, kemudian menjadi abu-abu violet, yaitu kuinin (R_f 0,2-0,3), kuinidin (R_f 0,3-0,4) dan sinkonin (R_f 0,4-0,5). Bercak sinkonidin berwarna biru tua dengan harga R_f sedikit lebih rendah dari kuinidin. Kromatogram *Larutan 1*, memberikan bercak, baik harga R_f maupun

intensitas sesuai dengan bercak kuinin, kuinidin, sinkonin dan sinkonidin dari *Larutan 2*.

B. Panaskan hati-hati 500 mg serbuk dalam tabung reaksi menggunakan api bebas: terjadi tetes-tetes merah darah pada dinding tabung. Biarkan dingin dan larutkan tetes-tetes tersebut dalam *etanol P* 70%: terjadi larutan berfluoresensi biru bila dilihat di bawah cahaya ultraviolet 366 nm.

C. Kocok 100 mg serbuk dengan 5 ml *asam sulfat 2 N* selama satu menit, saring. Pada 1 ml filtrat tambahkan 0,2 ml *kalium raksa(II) iodida LP*: terbentuk endapan. Encerkan sisa filtrat dengan air hingga 10 ml: larutan yang terjadi dilihat di bawah cahaya ultraviolet 366 nm menunjukkan fluoresensi biru yang akan hilang bila ditambahkan *asam klorida P*.

Bahan organik asing Tidak lebih dari 2%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 4,0%; menggunakan 1 g serbuk.

Penetapan kadar Campur 1 g serbuk dengan 5 ml larutan *natrium hidroksida P* 10% dalam labu 200 ml. Tambahkan 100 g *benzen P* dan dididihkan hati-hati menggunakan pendingin refluks di dalam tangas air sehingga permukaan air lebih tinggi dari cairan di dalam labu, panaskan selama 6 jam, dinginkan dan timbang sampai bobot semula dengan penambahan *benzen P*. Pindahkan 50 g larutan benzen ke dalam corong pisah dan ekstraksi sekurangnya enam kali, tiap kali dengan 15 ml *asam klorida 0,1 N*. Lakukan uji terhadap 2 ml hasil ekstraksi terakhir untuk memastikan bahwa alkaloid terekstraksi sempurna. Dididihkan kumpulan ekstrak selama 2-3 menit untuk menghilangkan sisa-sisa benzen, dinginkan dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* hingga 1000 ml. Buat larutan 0,003% kuinin dalam dan larutan 0,003% sinkonin dalam *asam klorida 0,1 N*. Ukur serapan ketiga larutan tersebut pada panjang gelombang serapan maksimum 316 nm dan 348 nm. Hitung kandungan mg alkaloid golongan kuinin (X) dan alkaloid golongan sinkonin (Y) dalam 500 mg zat dengan rumus:

$$X = \frac{[A_{316} \times A_{348}(c)] - [A_{316}(c) \times A_{348}]}{[A_{316}(q) \times A_{348}(c)] - [A_{316}(c) \times A_{348}(q)]}$$

dan

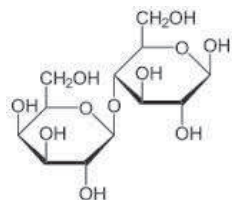
$$Y = \frac{[A_{316} \times A_{348}(cq)] - [A_{316}(q) \times A_{348}]}{[A_{316}(c) \times A_{348}(q)] - [A_{316}(q) \times A_{348}(c)]}$$

A_{316} dan A_{348} berturut-turut adalah serapan larutan yang diuji, $A_{316}(q)$ dan $A_{348}(q)$ berturut-turut adalah serapan larutan yang mengandung kuinin untuk kadar 0,0001% dan $A_{316}(c)$ dan $A_{348}(c)$ berturut-turut adalah serapan larutan yang mengandung sinkonin untuk kadar 0,0001% pada masing-masing panjang gelombang 316 nm dan 348 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

LAKTOSA ANHIDRAT

Anhydrous Lactose



Laktosa [63-42-3]

$C_{12}H_{22}O_{11}$

BM 342,30

Laktosa Anhidrat terutama adalah beta laktosa atau campuran dari alfa dan beta laktosa.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Laktosa Anhidrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Sukrosa BPFI*; jangan dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Dekstrosa BPFI*; bentuk anhidrat dari dekstrosa, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Laktosa Anhidrat BPFI*.

B. Lakukan *Uji identifikasi B* seperti yang tertera pada *Laktosa Monohidrat*, kecuali gunakan *Laktosa Anhidrat BPFI* untuk menggantikan *Laktosa Monohidrat BPFI* dalam *Larutan baku A* dan *B* dan gunakan laktosa anhidrat untuk *Larutan uji*.

C. Lakukan uji *Identifikasi C* seperti tertera pada *Laktosa Monohidrat*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan untuk sediaan yang mengandung laktosa anhidrat dalam campuran *metanol P-formamida P* (2:1).

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

Kandungan anomer alpha dan beta Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pereaksi sililasi Buat campuran *piridin P-trimetilsililimidazol P* (72:28).

Campuran resolusi Buat campuran alfa laktosa monohidrat dan beta laktosa yang mempunyai perbandingan anomer lebih kurang 1:1, berdasarkan pada kandungan anomer alfa laktosa monohidrat dan beta laktosa yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 90 cm x 4 mm berisi fase cair *G19 3%* pada bahan penyangga *SLA*. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 215°, suhu injektor dan detektor pada lebih kurang 275°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit.

Prosedur derivatisasi Masukkan lebih kurang 1 mg zat ke dalam vial 5-ml yang dilengkapi dengan tutup ulir, tambahkan 0,45 ml *dimetil sulfoksida P*, tutup vial rapat-rapat dengan tutup ulir, vorteks hingga larut. Tambahkan 1,8 ml *Pereaksi sililasi*, tutup vial rapat-rapat dan campur perlahan. Masukkan lebih kurang 1 mg *Campuran resolusi* ke dalam vial reaksi 5-ml kedua yang dilengkapi dengan tutup ulir, tambahkan 0,45 ml *dimetil sulfoksida P*, tutup vial rapat-rapat, vorteks hingga larut. Tambahkan 1,8 ml *Pereaksi sililasi*, tutup vial rapat-rapat dengan tutup ulir dan campur perlahan. Pertahankan kedua vial pada suhu ruang selama 20 menit sebelum digunakan.

Prosedur Suntikkan 2,0 µl *Campuran resolusi* yang telah diderivatisasi ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif untuk derivat silil dari alpha laktosa dan lebih kurang 0,7 beta laktosa berturut-turut adalah 1,0; resolusi, *R*, antara kedua puncak tidak kurang dari 3,0. Dengan cara yang sama suntikkan 2,0 µl laktosa anhidrat yang telah diderivatisasi ke dalam kromatograf. Rekap kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dari anomer alpha dalam zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_a}{r_a + r_b} \right)$$

r_a adalah respons puncak anomer derivat alpha silil; r_b adalah respons puncak anomer derivat beta silil. Hitung persentase anomer beta dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_b}{r_b + r_a} \right)$$

Syarat lain Memenuhi syarat *Wadah dan penyimpanan*, *Kejernihan dan warna larutan*, *Rotasi jenis* <1081>, *Batas mikroba* <51>, *Keasaman-kebasaan*, *Sisa*

pemijaran <301>, Protein dan cecairan yang menyerap cahaya <1191>, seperti tertera pada *Laktosa Monohidrat*.

Penandaan Menyatakan jumlah alfa dan beta laktosa, tentukan berdasarkan kandungan anomer alfa dan beta.

LAKTOSA MONOHIDRAT Monohydrate Lactose

Laktosa [63-42-3]

$C_{12}H_{24}O_{12}$

BM 360,31

Laktosa Monohidrat merupakan disakarida alami yang diperoleh dari susu, mengandung 1 molekul Glukosa dan 1 molekul Galaktosa [*Catatan Laktosa monohidrat dapat dimodifikasi sesuai dengan sifat fisiknya. Dapat mengandung laktosa amorf dalam jumlah bervariasi.*]

Pemerian Serbuk putih, mengalir bebas.

Kelarutan Mudah larut dalam air secara perlahan-lahan; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Laktosa Monohidrat BPFI*; untuk uji identifikasi lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam. Untuk pengujian kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Sukrosa BPFI*; jangan dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Dekstrosa BPFI*; bentuk anhidrat dari dekstrosa, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kejernihan dan warna larutan Larutan 1 g zat dalam 10 ml air mendidih: larutan jernih dan hampir tidak berwarna. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 400 nm. Serapan dibagi tinggi puncak dalam cm tidak lebih dari 0,04.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Laktosa Monohidrat BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Penjerap Campuran Silika gel *P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Buat larutan yang terdiri dari campuran etilen diklorida *P*-asam asetat glasial *P*-metanol *P*-air (50:25:15:10).

Pengencer Campuran metanol *P*-air (3:2).

Larutan baku A Buat larutan *Laktosa Monohidrat BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar 0,5 mg per ml.

Larutan baku B Buat larutan *Dekstrosa BPFI*, *Laktosa Monohidrat BPFI*, *Fruktosa BPFI* dan *Sukrosa BPFI* dalam *Pengencer* masing-masing dengan kadar 0,5 mg per ml.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 25 mg zat ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Secara terpisah masing-masing totolkan 2 µl *Larutan baku A*, *Larutan baku B* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 1 jam sebelum digunakan. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat dan elusi kembali lempeng dalam *Fase gerak* baru. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat. Semprot lempeng dengan larutan yang mengandung 0,5 g timol *P* dalam campuran etanol *P*-asam sulfat *P* (95:5). Panaskan lempeng pada suhu 130° selama 10 menit: bercak utama dan harga R_f dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A*. Uji tidak absah kecuali kromatogram dari *Larutan baku B* menunjukkan empat bercak yang terlihat jelas, abaikan bercak pada titik penotolan.

C. Larutkan 250 mg zat dalam 5 ml air. Tambahkan 3 ml amonium hidroksida *P*, panaskan dalam tangas air pada suhu 80° selama 10 menit: terjadi warna merah.

Rotasi jenis <1081> Antara +54,4° dan +55,9°; dihitung terhadap zat anhidrat, lakukan penetapan pada suhu 20°. Larutkan 10 g zat dalam 80 ml air dengan pemanasan hingga 50°. Biarkan dingin, tambahkan 0,2 ml amonium hidroksida 6 *N*. Diamkan selama 30 menit, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Batas mikroba <51> Angka mikroba aerob total tidak lebih dari 100 per g; angka jamur dan ragi total tidak lebih dari 50 per g dan tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Keasaman-kebasaan Larutkan 6 g zat dalam 25 ml air bebas karbondioksida *P* dengan pemanasan, dinginkan dan tambahkan 0,3 ml fenolfalein *LP*: larutan tidak berwarna, tambahkan natrium hidroksida 0,1 *N*: diperlukan tidak lebih dari 0,4 ml hingga terjadi warna merah.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5%; untuk pengujian sediaan yang mengandung laktosa monohidrat, gunakan campuran metanol *P*-formamida *P* (2:1).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk monohidrat dan tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk modifikasi monohidrat; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 600°±25°.

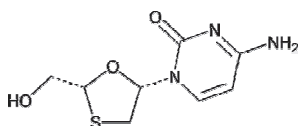
Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; larutkan 4 g zat dalam 20 ml air hangat, tambahkan 1 ml *asam klorida* 0,1 N, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Protein dan cemaran yang menyerap cahaya Ukur serapan cahaya larutan 1% (b/v) pada rentang 210 - 300 nm. Serapan dibagi tinggi puncak dalam cm tidak lebih dari 0,25 pada rentang 210 - 220 nm dan tidak lebih dari 0,07 pada rentang 270 - 300 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.
Penandaan Jika pada etiket dinyatakan distribusi ukuran partikel, hal tersebut juga menunjukkan nilai rentang masing-masing untuk d_{10} , d_{50} dan d_{90} . Untuk laktosa monohidrat yang dimodifikasi, pada etiket harus dicantumkan metode modifikasi.

LAMIVUDIN

Lamivudine



(-)-1-[(2R,5S)-2-(Hidroksimetil)-1,3-oksatiolan-5-il] sitosin
[134678-17-4]
 $C_8H_{11}N_3O_3S$ BM 229,26

Lamivudin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{11}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Padat, putih atau hampir putih. Melebur pada suhu lebih kurang 176°.

Kelarutan Larut dalam air.

Baku pembanding *Lamivudin BPFI* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam lemari beku, *Campuran Resolusi A Lamivudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam lemari beku; *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam suhu ruang.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral* P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lamivudin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan resolusi*, yang diperoleh pada uji *Batas lamivudin enantiomer*.

Serapan cahaya Tidak lebih dari 0,0015, lakukan seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*

menggunakan larutan 50 mg per ml dalam air, menggunakan sel 4 cm pada panjang gelombang 440 nm.

Air <1031> Metode 1c Tidak lebih dari 0,2%.

Batas lamivudin enantiomer. Tidak lebih dari 0,3%, lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan amonium asetat 0,1M Larutkan lebih kurang 7,7 g *amonium asetat P* dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan amonium asetat 0,1 M-metanol P* (95:5), saring dan awaudarakan.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi A Lamivudin BPFI*, larutkan dalam air hingga diperoleh kadar 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L45*. Pertahankan suhu kolom antara 15° dan 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara lamivudin dan lamivudin enantiomer tidak kurang dari 1,5 [Catatan Waktu retensi relatif lamivudin dan lamivudin enantiomer masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2.]

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamivudin enantiomer dalam zat yang digunakan dengan rumus :

$$100 \left(\frac{r_U}{r_U + r_S} \right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lamivudin enantiomer dan lamivudin.

Batas sisa pelarut Tidak lebih dari 0,2% etanol, tidak lebih dari 0,2% isopropil asetat, tidak lebih dari 0,1% metanol, tidak lebih dari 0,1% trietilamin dan tidak lebih dari 0,3% total sisa pelarut. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Ukur saksama lebih kurang 1 ml 2-pentanon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P*-air (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku internal*, ke dalam labu tentukur 100-ml. Pada labu yang sama tambahkan masing-masing lebih kurang 100 µl, *etanol anhidrat P*, *isopropilasetat P*, *metanol P* dan *trietilamina P*. Encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P* dan air (1:1) sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan kedalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P* dan air (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dengan kolom 50 m x 0,53 mm berisi bahan pengisi *GI* berlapis film setebal 5 µm dan suatu sistem injektor split. Gas pembawa adalah *hidrogen P* pada tekanan 5 psig, laju alir lebih kurang 320 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut: mula-mula suhu kolom dipertahankan pada 70° selama 3 menit, kemudian ditingkatkan sebesar 30° per menit hingga 200° dan pertahankan suhu ini selama 6,5 menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 150° dan 250°.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing pelarut sisa dalam zat uji dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar masing-masing analit dalam mg per ml *Larutan baku*, *W* adalah bobot lamivudin yang digunakan dalam g; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak masing-masing analit terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi<931>*.

Larutan amonium asetat 0,025 M, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan asam salisilat Timbang saksama sejumlah asam salisilat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,625 µg per ml.

Larutan baku dan *Larutan uji* Gunakan *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan asam salisilat* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam salisilat dalam zat dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar asam salisilat dalam µg per ml *Larutan asam salisilat*; *W* adalah bobot lamivudin dalam mg untuk pembuatan *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat yang diperoleh dari

Larutan uji dan *Larutan asam salisilat*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran selain asam salisilat yang diperoleh dari *Larutan uji*; *r_S* adalah jumlah respons puncak, tidak lebih dari 0,3% untuk puncak dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,4; tidak lebih dari 0,2% untuk puncak dengan waktu retensi lebih kurang 0,9; tidak lebih dari 0,1% asam salisilat; tidak lebih dari 0,1% cemaran lain; dan tidak lebih dari 0,6% total cemaran.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan amonium asetat 0,025 M Masukkan lebih kurang 1,9 g *amonium asetat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam lebih kurang 900 ml air, atur pH hingga 3,8±0,2 dengan penambahan *asam asetat P*, encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Fase gerak Campuran *Larutan amonium asetat 0,025 M-metanol P (95:5)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan isi 1 vial *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI* dalam 2 ml *Fase gerak*.

Larutan baku timbang saksama sejumlah *Lamivudin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lamivudin dan lamivudin diastereomer tidak kurang dari 1,5 [*Catatan Waktu retensi relatif Lamivudin dan Lamivudin diastereomer masing-masing lebih kurang 1,0 dan 0,9.*] Lakukan kromatograf terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

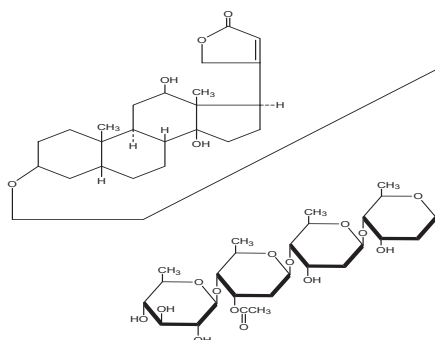
$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Lamivudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya dan simpan pada suhu ruang.

LANATOSIDA C

Lanatoside C



3-[*(O*-β-*D*-Glukopiranosil-(1→4)-*O*-3-asetil-2,6-dideoksi-β-*D*-ribo-heksopiranosil-(1→4)-*O*-2,6-dideoksi-β-*D*-ribo-heksopiranosil)oksi]-12,14-dihidroksida-3β,5β,12β-kard-20(22)-enolida [17575-22-3]

$C_{49}H_{76}O_{20}$

BM 985,1

Lanatosida C mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{49}H_{76}O_{20}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur halus, putih atau sedikit kekuningan; higroskopik. Kehilangan air pada udara dengan kerapatan relatif rendah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam 20 bagian metanol.

Baku pembanding *Lanatosida C BPFI*.

Identifikasi Uji *A* dapat diabaikan jika uji *B*, *C*, *D* dilakukan. Uji *B*, *C*, *D* dapat diabaikan jika uji *A* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah 1 mg zat yang dilarutkan dalam 0,3 ml *metanol P* dan digerus dengan 400 mg serbuk halus *kalium bromida P* kering hingga campuran homogen dan kering benar, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lanatosida C BPFI*. Bandingkan secara khusus adanya maksimum yang jelas pada 1260 cm^{-1} , dan intensitas maksimum pada 1740 cm^{-1} .

B. Pada uji *Senyawa sejenis*, pita bercak utama pada kromatogram yang diperoleh dari larutan (2) sesuai dalam

posisi, warna dan ukuran dengan kromatogram yang diperoleh dari larutan (3).

C. Suspensikan 0,5 mg zat dalam 0,2 ml *etanol P* 60%, tambahkan 0,1 ml larutan *asam 3,5-dinitrobenzoat P* 2% dalam *etanol P* dan 0,1 ml *natrium hidroksida 2 N*; terjadi warna lembayung.

D. Larutkan 5 mg zat dalam 5 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 0,05 ml *besi(III) klorida LP*, dan 2 ml *asam sulfat P* hingga membentuk lapisan dasar, diamkan. Terjadi cincin coklat tetapi tidak kemerahan pada permukaan batas kedua larutan, dan warna kuning kehijauan yang berubah menjadi hijau kebiruan yang menyebar ke lapisan atas.

Kejernihan larutan Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *metanol P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W7*, lakukan penetapan menggunakan larutan 2% dalam *metanol*.

Rotasi jenis <1081> $+32,0^\circ - +35,5^\circ$; lakukan penetapan menggunakan larutan 2% dalam *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu $100^\circ - 105^\circ$ pada tekanan 11,14-18,57 mmHg sampai bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan residu dari *Susut pengeringan*.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak campuran *toluen P*-*etanol P* diklorometan *P*-air (60:30:20:1).

Larutan 1 Timbang sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 2,0%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,2%.

Larutan 3 Timbang sejumlah *Lanatosida C BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,2%.

Larutan 4 Timbang sejumlah *Lanatosida C BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,030%.

Larutan 5 Timbang sejumlah *Lanatosida C BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,020%.

Larutan 6 Timbang sejumlah *Lanatosida C BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,010%.

Prosedur Totolkan sepanjang 10 mm masing-masing 5 µl dari enam larutan diatas, pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara dingin dan masukkan kembali ke dalam bejana dengan arah yang sama. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara dingin selama 5 menit, semprot dengan *asam sulfat P* 5% dalam *etanol P* dan panaskan pada suhu 140° selama 15 menit.

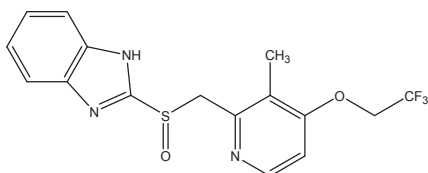
Amati di bawah cahaya biasa. Pada kromatogram, setiap pita bercak lain selain pita bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari pita bercak yang diperoleh dari *Larutan 4*, tidak lebih dari 3 pita bercak lebih intensif dari pita bercak yang diperoleh dari *Larutan 6* dan tidak lebih intensif dari pita bercak dari *Larutan 5*.

Penetapan kadar Sebelum melakukan penetapan kadar, masukkan zat uji dan zat baku dalam desikator berisi larutan jenuh kalium tiosianat *P* selama 24 jam. Lakukan *Penetapan kadar* terlindung cahaya. Timbang saksama 50 mg dan larutkan dalam *etanol P* hingga diperoleh larutan 50,0 ml, encerkan 5,0 ml dengan *etanol P* hingga 100,0 ml. Pada 5,0 ml larutan tambahkan 3,0 ml *trinitrofenol basa LP*, biarkan di atas tangas air pada suhu 19°-21° selama 40 menit. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 484 nm, menggunakan campuran 5,0 ml *etanol P* dan 3,0 ml *trinitrofenol basa LP*. Hitung kandungan $C_{49}H_{76}O_{20}$ dari serapan yang diukur bersamaan, menggunakan *Lanatosid C BPFI*, dengan memperhatikan hasil dari *Susut pengeringan*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dari kaca kedap udara, terisi baik, terlindung cahaya; simpan di tempat dengan suhu tidak lebih dari 10°.

LANSOPRAZOL

Lansoprazole



2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridinil]metil]sulfinil]benzimidazol [103577-45-3]

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

BM 369,36

Lansoprazol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$.

Pemerian Serbuk; putih sampai putih kecokelatan.

Kelarutan Mudah larut dalam dimetilformamida, praktis tidak larut dalam air. Melebur pada suhu 160° disertai peruraian.

Baku Pembanding *Lansoprazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI*: [2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridinil]metil]sulfinil] benzimidazol] ($C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ BM 385,36); tidak boleh dikeringkan

sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Lansoprazol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan serapan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Lansoprazol BPFI*.

Air <1031> Metode Ia Tidak lebih dari 0,10%, lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dengan 50 ml campuran kering *piridin P* dan *etilenglikol P* (9:1 - 8:2) sebagai pelarut.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,10%.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Air.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air-trietilamin *P* (160:40:1), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *Larutan A* dan *Larutan B* (9:1).

Larutan blangko Campuran *Pengencer* dan *metanol P* (9:1).

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan A* dan *Larutan B* dengan perbandingan beragam seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Bila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan resolusi [Catatan Siapkan segera sebelum digunakan.] Larutkan masing-masing 5 mg *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI* dalam 200 ml *metanol P*. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI* dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan bila perlu bertahap dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku [Catatan Lakukan penyuntikan dalam waktu 10 menit setelah larutan disiapkan.] Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan bila perlu bertahap dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan Uji [Catatan Lakukan penyuntikan dalam waktu 10 menit setelah larutan disiapkan.] Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam

labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Tabel 1

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Elusi
0 – 40	90→20	10→80	gradien linier
40 – 50	20	80	isokratik
50 – 51	20→90	80→10	gradien linier
51 – 60	90	10	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lansoprazol dan senyawa sejenis A lansoprazol tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak perhatikan puncak lansoprazol dan cemaran seperti pada *Tabel 1*. Ukur respons puncak utama, tidak termasuk puncak yang diperoleh dari *Larutan blangko*. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{CF}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif untuk masing-masing puncak cemaran (lihat *Tabel 2*), *C* adalah kadar *Lansoprazol BPFi* dalam µg per ml *Lansoprazol BPFi* dalam *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg lansoprazol yang digunakan pada *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak dari masing-masing cemaran *Larutan uji*; dan *r_s* adalah respons puncak lansoprazol *Larutan baku*.

Tabel 2

Perkiraan waktu retensi relatif	Faktor respons relatif (<i>F</i>)	Nama	Batas (%)
1,1	1,22	Senyawa Sejenis A Lansoprazol	0,4
0,8	0,76	Cemaran B	0,1
1,2	1,27	Cemaran C	0,1
-	1,00	Cemaran tunggal lain	0,1

Total cemaran tidak lebih dari 0,6%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pengencer Buat campuran air-asetonitril *P-trietilamina P* (60:40:1), dan atur pH hingga 10,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-trietilamin P* (60:40:1), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Lansoprazol BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFi* dalam *Larutan pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah 4-etoksiasetofenon dan larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFi* dan larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 5,0 mg per ml. Pipet 1,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda, dan campur. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan diameter partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lansoprazol dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol* tidak kurang dari 5; lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Lansoprazol BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KAPSUL LEPAS TUNDA LANSOPRAZOL Lansoprazole Delayed-Released Capsule

Kapsul Lepas Tunda Lansoprazol mengandung Lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Lansoprazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI*: [2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridil]metil]sulfonil]benzimidazol ($C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$, BM 385,36); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk isi kapsul yang setara dengan 5 mg lansoprazol, tambahkan 5 ml *metanol P*, kocok dan sentrifus. Pipet 0,1 ml beningan, tambahkan 10 ml *metanol P*. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Lansoprazol BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Pelepasan obat <961> Metoda A.

TAHAP ASAM

Media asam: 500 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan segera penetapan jumlah $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ yang terlarut dengan mengukur serapan 25 ml *Larutan uji* yang disaring dan dibandingkan dengan serapan *Larutan baku Lansoprazol BPFI* dengan kadar lebih kurang 8% dari jumlah yang tertera pada etiket per 500 ml media tahap asam pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 306 nm menggunakan media tahap asam sebagai *blanko*. Jumlah *etanol P* yang digunakan tidak lebih dari 0,5% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan media tahap asam. Sejumlah 475 ml sisa yang terdapat dalam labu disolusi digunakan untuk pembuatan media disolusi tahap *dapar*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit larut tidak lebih dari 10% (Q) $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

TAHAP DAPAR

Dapar persediaan Larutkan 65,4 g *natrium dihidrogen fosfat P*, 28,2 g *natrium hidroksida P* dan 12 g *natrium dodesilsulfat P* dalam air, dan encerkan hingga 4 liter.

Larutan blanko Buat campuran *Media tahap asam-Dapar persediaan* (19:17). Jika perlu atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*.

Media disolusi tahap dapar Tambahkan 425 ml *Dapar persediaan* ke dalam 475 ml sisa yang terdapat dalam labu disolusi tahap asam. Jika perlu atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan segera penetapan $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ yang terlarut dengan mengukur perbedaan serapan alikuot dan serapan baku pada panjang gelombang lebih kurang 286 dan 650 nm menggunakan *Larutan blanko* sebagai *blanko*. Larutan baku dibuat dari sejumlah *Lansoprazol BPFI* dengan kadar lebih kurang 70% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam 900 ml *Larutan blanko*. Jumlah *metanol P* yang digunakan tidak lebih dari 2% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan *Larutan blanko*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk Uji keseragaman kandungan.

Larutan baku Timbang seksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* larutkan dalam campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M LP* (7:3) hingga kadar lansoprazol lebih kurang 0,012 mg per ml.

Larutan uji Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 30 ml *natrium hidroksida 0,1 M* dan sonikasi hingga hancur. Tambahkan 65 ml *asetonitril P*, dinginkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Sentrifus sejumlah suspensi dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume filtrat dengan campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M* (7:3) hingga kadar lansoprazol lebih kurang 0,012 mg per ml.

Prosedur Ukur segera serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm, dengan spektrofotometer yang sesuai, menggunakan campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M* (7:3) sebagai *Larutan blanko*. Hitung jumlah dalam mg lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{LC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

L adalah jumlah lansoprazol seperti tertera pada etiket kapsul; *C* adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar lansoprazol dalam mg per ml dalam *Larutan uji*, berdasarkan jumlah lansoprazol dalam etiket kapsul dan faktor pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan diatas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 5 jam pada 60° menggunakan 1 g zat.

Penetapan Kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pengencer; *Fase gerak* dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Lansoprazol*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah 4'-etoksiasetofenon dan larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan larutkan dalam campuran *natrium hidroksida 0,1 M-asetonitril P* (3:2) hingga kadar lebih kurang 3,0 mg per ml. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, campur. Encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml *Lansoprazol BPFI*.

Larutan uji Masukkan isi tidak kurang dari 10 kapsul, setara dengan lebih kurang 300 mg lansoprazol ke dalam labu Erlenmeyer 300 ml yang berisi 60,0 ml *natrium hidroksida 0,1 M*, dan sonikasi hingga hancur sempurna. Tambahkan 20,0 ml *asetonitril P* dan 20,0 ml *Larutan baku internal*, kocok dan sentrifus bagian suspensi. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan jernih dengan *Pengencer* hingga larutan mengandung lansoprazol lebih kurang 0,1 mg per ml, dan saring menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm, dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{LC}{D} \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

L adalah jumlah lansoprazol dalam mg, tiap kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Lansoprazol*

BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar lansoprazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah lansoprazol tiap kapsul yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceran; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan pada suhu ruang.

LEMAK BULU DOMBA

Lanolin

Adeps Lanae

Lemak Bulu Domba adalah zat serupa lemak yang dimurnikan, diperoleh dari bulu domba *Ovis aries* Linne (Familia *Bovidae*) yang dibersihkan dan dihilangkan warna dan baunya. Mengandung air tidak lebih dari 0,25%. Boleh mengandung antioksidan yang sesuai tidak lebih dari 0,02%.

Pemerian Massa seperti lemak, lengket; warna kuning; bau khas.

Kelarutan Tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan air lebih kurang dua kali beratnya; agak sukar larut dalam etanol dingin; lebih larut dalam etanol panas; mudah larut dalam eter, dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Lemak Bulu Domba BPFI*.

Jarak lebur <1021> *Metode IV* Antara 38° dan 44°, lakukan penetapan menggunakan contoh yang telah didinginkan pada suhu antara 8° dan 10°.

Keasaman Untuk menetralkan asam bebas dalam 10,0 g zat: diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml *natrium hidroksida 0,10 N*; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak lemak* <491>.

Kebasaan Larutkan 2,0 g zat dalam 10 ml *eter P*, tambahkan 2 tetes *fenolfthalein LP*: larutan tidak berwarna merah.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,25; lakukan penetapan menggunakan 10,0 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 25 g zat, larutkan dalam 75 ml campuran pelarut *kloroform P-metanol P* (3:2), encerkan dengan campuran pelarut hingga 100,0 ml. Lakukan penetapan blangko menggunakan 10,0 ml campuran pelarut.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%

Asam dan basa larut air Hangatkan 10,0 g zat dengan 50 ml air di atas tangas uap, aduk terus hingga lemak meleleh dan terpisah sempurna pada pendinginan: lapisan

air hampir jernih dan bereaksi netral terhadap kertas lakmus P. Simpan lapisan air.

Senyawa mudah teroksidasi larut air Pada 10 ml larutan yang diperoleh dari penetapan *Asam dan basa larut air* tidak menghilangkan warna 50 µl kalium permanganat 0,10 N secara sempurna dalam waktu 10 menit.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan sebagai berikut: Refluks 1,0 g zat dengan 20 ml etanol P, dinginkan, tambahkan 1 ml asam nitrat 2 N, saring. Pada filtrat tambahkan 5 tetes larutan perak nitrat P dalam etanol P (1 dalam 50): larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari blangko yang ditambah 0,50 ml asam klorida 0,020 N.

Amonia Tambahkan 1 ml natrium hidroksida 1 N ke dalam 10 ml lapisan air yang diperoleh dari penetapan *Asam dan basa larut air*, uap yang terjadi tidak mengubah warna kertas lakmus P.

Bilangan iodum Antara 18 dan 36; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan bilangan iodum dalam Lemak dan Minyak Lemak* <491>, menggunakan 780 - 820 mg zat.

Vaselin Didihkan 500 mg zat dengan 40 ml etanol mutlak P: larutan jernih atau tidak lebih dari opalesen.

Senyawa asing [Catatan Lakukan uji dengan menggunakan pereaksi dan pelarut bebas pestisida. Bahan pembanding pestisida yang digunakan pada Larutan baku dapat diperoleh dari perdagangan.]

Larutan baku persediaan Buat larutan persediaan dalam heksan P masing masing hingga kadar 100 mg pestisida pembanding per liter. [Catatan Larutan baku persediaan pekat dapat disimpan di tempat gelap dalam wadah bersumbat kaca, dalam lemari pendingin pada suhu 2° - 5°, selama 1 tahun. Hampir semua pestisida dapat segera larut dalam heksan P, meskipun isomer heksaklorosikloheksan dan golongan DDT harus dilarutkan terlebih dahulu dengan sedikit mungkin aseton P kemudian diencerkan dengan heksan P hingga kadar yang ditentukan.]

Larutan baku Encerkan dengan saksama sejumlah volume Larutan baku persediaan secara kuantitatif dan bertahap dengan heksan P hingga diperoleh Larutan baku dengan kadar seperti pada Tabel. Simpan Larutan baku dalam wadah bersumbat kaca di tempat gelap pada suhu 2° - 5°, dan ganti setiap 2 bulan. [Catatan Jika diperlukan dapat dibuat dua atau lebih larutan baku masing-masing mengandung tidak lebih dari 8 pestisida pembanding. Pestisida pembanding untuk Larutan baku campuran harus dipilih berdasarkan waktu retensi relatif (seperti pada Tabel) yang cukup berbeda sehingga puncak kromatogram diharapkan tidak tumpang tindih dan harus dipilih serta dikombinasi sesuai untuk sistem dan detektor kromatografi yang digunakan.]

Sistem pembersih kromatografi permeasi gel.

Fase gerak Campuran diklorometan P-heksan P (1:1).

Alat Kromatograf permeasi gel dilengkapi dengan kolom 50 cm x 25 mm berisi 35 g butiran kopolimer stirena-divinilbenzen yang dimampatkan menjadi kolom dengan panjang 20 cm. *Fase gerak* dipompakan dengan laju alir lebih kurang 5 ml per menit, tekanan 8-11 Psi. Atur agar pemisahan fraksi eluat dari 12-28 menit, bilas selama 2 menit dan buang fraksi bilasan.

Kesesuaian sistem

ELUASI LEMAK BULU DOMBA Leburkan sejumlah tertentu zat dan saring dengan kertas saring berlipat ke dalam wadah. Timbang saksama 5,0 g filtrat hangat, masukkan ke dalam labu tentukur 25 ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam kolom kromatograf permeasi gel, eluasi dengan *Fase gerak*. Kumpulkan 100 ml eluat dalam gelas piala yang telah ditara masing-masing berisi 10 ml eluat; uapkan pelarut, dinginkan, timbang gelas piala dan isi, dan hitung jumlah lemak bulu domba yang diperoleh dari masing-masing 10 ml eluat. Kolom sesuai jika tidak kurang dari 96% lemak bulu domba tereluasi dalam 60 ml eluat pertama.

ELUASI PESTISIDA DARI LEMAK BULU DOMBA

Larutkan sejumlah diazinon, diklofention, bromofos etil, lindan dan dieldrin dalam *Fase gerak* untuk memperoleh larutan baku dengan kadar berturut-turut 0,4; 0,4; 1,0; 0,1; dan 0,6 µg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 2 g Lemak Bulu Domba BPFI, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 5 ml larutan ini ke dalam kolom kromatografi permeasi gel dan eluasi dengan 160 ml *Fase gerak*. Buang 60 ml fraksi pertama dan kumpulkan 100 ml fraksi berikutnya (dari 60 - 160 ml). Masukkan kumpulan fraksi ke dalam konsentrator yang dilengkapi dengan labu penampung berskala, tambahkan 50 ml heksan P dan pekatkan dengan penguapan hingga 5 ml. Suntikkan lebih kurang 5 µl fraksi ini ke dalam kromatograf seperti tertera pada *Sistem kromatografi I* dan *Sistem kromatografi II*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak yang diperoleh dari 5 pestisida dalam Larutan baku. Hitung perolehan kembali masing-masing pestisida yang digunakan dalam larutan Lemak Bulu Domba BPFI yang dipekatkan. Siapkan larutan uji dengan mencampur heksan P-larutan baku (1:1).

Suntikkan 5 µl Larutan uji ke dalam kromatograf seperti tertera pada *Sistem kromatografi I* dan *Sistem kromatografi II*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak dari masing-masing pestisida dalam Larutan uji. Bandingkan respons puncak yang diperoleh dari fraksi Larutan baku terhadap respons puncak pestisida yang diperoleh dari Larutan uji: tidak kurang dari 85% jumlah setiap pestisida yang ditambahkan diperoleh kembali.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 6 g zat yang telah dileburkan dengan memanaskan di atas tangas air dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak*

sampai tanda dan saring. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam kolom dan elusi dengan 160 ml *Fase gerak*. Buang 60 ml fraksi pertama dan kumpulkan fraksi berikutnya ke dalam evaporator. Pekatkan dengan penguapan di atas tangas air hingga 3 ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *heksan P* dan uapkan kembali untuk menghilangkan seluruh sesepora diklormetana, tambahkan *heksan P* hingga 3,0 ml.

Sistem kromatografi I Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penangkap elektron dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 5% fase cair *G1* pada partikel penyangga *S1A 80* mesh-100 mesh. Pertahankan suhu awal kolom pada 200°. [Catatan Suhu awal kolom disesuaikan agar waktu retensi relatif *p,p'*-DDT dan *etion* lebih kurang 3,1 dan 2,56 terhadap *klorpirifos*.] Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir diatur 60 ml per menit, hingga waktu retensi *klorpirifos* lebih kurang 4 menit.

Sistem kromatografi II Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor fotometri nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* pada partikel penyangga *S1A 80 - 100* mesh. Pertahankan suhu kolom pada 200°. [Catatan Suhu awal kolom disesuaikan dengan waktu retensi relatif *etion* lebih kurang 3,36 terhadap *klorpirifos*.] Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir diatur lebih kurang 60 ml per menit, hingga waktu retensi *klorpirifos* lebih kurang 4 menit. [Catatan Tentukan kepekaan detektor untuk *Sistem kromatografi I* dan *II*: pilih atenuasi elektrometer sehingga penyuntikan 1,5 µg *klorpirifos* menghasilkan defleksi 50% dari skala penuh pada alat perekam. Jika

kondisi detektor menyimpang dari rentang linier detektor, atur rentang linier dan rekam jumlah dalam ng klorpirifos yang menghasilkan defleksi 50% skala penuh pada kondisi ini.

Prosedur [Catatan Prosedur di bawah ini harus diikuti untuk Sistem kromatografi I dan II.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak dalam kromatogram. Bandingkan respons puncak setiap residu pestisida dalam kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari setiap sistem kromatografi dengan respons puncak yang sesuai dengan waktu retensi dalam kromatogram *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam bpj, masing-masing residu pada zat dengan rumus:

$$30 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak residu pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C adalah kadar pestisida pembanding dalam mg per liter *Larutan baku*; W adalah bobot zat uji dalam g; masing-masing residu tidak lebih dari 10 bpj dan jumlah seluruh residu yang ditetapkan tidak lebih dari 40 bpj.

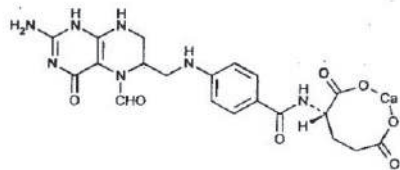
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, sebaiknya pada suhu ruang terkendali.

Tabel

Pembanding pestisida	Larutan baku ($\mu\text{g} / \text{ml}$)		Waktu retensi relatif terhadap klorpirifos	
	Detektor penangkap electron	Detektor fotometri nyala	Sistem 1	Sistem 2
Tetrakloronitrobenzen (TCNB)	0,05	-	0,29	0,24
Alfa heksaklorosikloheksan (alfa BHC)	0,05	-	0,40	0,35
Beta heksaklorosikloheksan (beta BHC)	0,30	-	0,43	0,56
Heksaklorobenzen (HCB)	0,05	-	0,45	0,33
Gamma heksaklorosikloheksan (Lindan)	0,05	-	0,48	0,41
Propetamfos	-	0,30	0,48	0,42
Diazinon	-	0,20	0,52	0,40
Diklofention	0,10	0,20	0,67	0,56
Ronnel	0,30	0,40	0,81	0,66
Heptaklor	0,10	-	0,83	0,60
Malation	-	0,40	0,91	1,05
Klorpirifos	0,30	0,30	1,00	1,00
Aldrin	0,20	-	1,05	0,76
Etil pirimifos	-	0,40	1,14	1,14
Klorfenvinfos	0,40	0,40	1,17	1,40
Heptaklor Epoksida	0,20	-	1,29	1,17
Klorfenvinfos Z	0,40	0,50	1,30	1,51
Etil Bromofos	0,40	0,50	1,51	1,45
1,1'-Dikloro-2-(2-klorofenil)-2- (4klorofenil)etena o,p-DDE)	0,30	-	1,55	1,51
1,1'-Dikloro-2-(4-klorofenil)-2-(4- klorofenil)etena p,p-DDE)	0,30	-	1,88	1,86
Stirofos	0,60	0,80	1,58	1,97
Alfa endosulfan	0,40	-	1,63	1,47
1,1'-Dikloro-2-(2-klorofenil)-2-(4- klorofenil)etana o,p-TDE)	0,40	-	1,90	2,19
Dieldrin	0,30	-	1,91	1,84
Endrin	0,40	-	2,13	2,29
Beta endosulfan	0,40	-	2,19	2,77
1,1 -Dikloro-2,2-bis(4-klorofenil)etana p,p-TDE)	0,40	-	2,41	2,87
1,1,1 -Trikloro-2-(2-klorofenil)-2-(4- klorofenil)etana o,p-DDT)	0,40	-	2,55	2,70
Etion	1,00	0,40	2,56	3,36
Karbofenotion	0,80	1,00	2,94	3,70
1,1,1 -Trikloro-2,2-bis(4-kloro- fenil)etana p,p-TDE)	0,50	-	3,13	3,50
Metoksiklor	0,60	-	4,70	7,20
Karbofenotion sulfon	5,00	-	5,10	9,20
Karbofenotion sulfoksida	5,00	-	5,40	10,00

LEUKOVORIN KALSIMUM

Leucovorin Calcium



Kalsium *N*-[*p*-[[[(6*RS*)-2-amino-5-formil-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroksi-6-pteridinil]metil]amino] benzoil]-*L*-glutamat (1:1) [1492-18-8]

$C_{20}H_{21}CaN_7O_7$

BM 511,50

Leukovorin Kalsium mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih kekuningan atau kuning; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Leukovorin Kalsium BPFI*; [Catatan Zat ini sangat higroskopik.] Tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Leukovorin Kalsium BPFI*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 17,0%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 50 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan hanya air deionisasi segar. Gunakan peralatan gelas aktinik rendah untuk larutan mengandung Leukovorin kalsium dan lindungi larutan terhadap cahaya. Lakukan penetapan segera.]

Larutan tetrabutylamonium hidroksida Larutkan tetrabutylamonium hidroksida *P* dalam metanol *P* hingga kadar lebih kurang 0,25 g per ml.

Larutan natrium fosfat monobasa 2 N Larutkan natrium fosfat monobasa monohidrat *P* dalam air hingga kadar lebih kurang 276 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran 15 ml *Larutan tetrabutylamonium hidroksida* dan 835 ml air. Tambahkan 125 ml asetonitril *P*, atur pH hingga $7,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *Larutan natrium fosfat monobasa 2 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml, atur kadar asetonitril *P*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran 15 ml *Larutan tetrabutylamonium hidroksida* dan 900 ml air. Atur pH hingga $7,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *Larutan natrium fosfat monobasa 2 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leukovorin Kalsium BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 175 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan asam folat *P* dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 175 μ g per ml. Campur 1 bagian larutan ini dengan 4 bagian *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 - 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif leukovorin kalsium dan asam folat berturut-turut adalah 1,0 dan 1,6; resolusi, *R*, antara puncak leukovorin kalsium dan asam folat tidak kurang dari 3,6; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg leukovorin kalsium, $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPFI*, dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

INJEKSI LEUKOVORIN KALSIMUM

Leucovorin Calcium Injection

Injeksi Leukovorin Kalsium adalah larutan steril Leukovorin Kalsium dalam air untuk injeksi. Mengandung Leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Leukovorin Kalsium BPFI*; [Catatan Zat ini sangat higroskopik.] Tidak boleh dikeringkan;

tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.], rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 6 mg leukovorin kalsium ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca 50 ml, tambahkan lebih kurang 40 ml *aseton P*, campur, sentrifus beberapa menit, dekantasi dan buang lapisan cair. Ulangi proses pencucian dengan penambahan 40 ml *aseton P*. Keringkan endapan yang diperoleh dengan bantuan aliran *nitrogen P* sampai kering; residu memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Leukovorin kalsium*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,95 unit Endotoksin FI per mg leukovorin kalsium.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan hanya air deionisasi segar. Gunakan peralatan gelas aktinik rendah untuk larutan mengandung leukovorin kalsium dan lindungi larutan terhadap cahaya. Lakukan penetapan segera].

Larutan *tetrabutylamonium hidroksida*, Larutan *natrium fosfat monobasa 2 N*, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem *kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Leukovorin kalsium*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 9 mg leukovorin masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 25 ml *diklorometan P*, kocok, biarkan lapisan memisah, buang ekstrak *diklorometan*. Ulangi ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 ml *diklorometan P*, buang ekstrak *diklorometan*. Saring lapisan air, buang 5 ml filtrat pertama, kumpulkan sisa filtrat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Leukovorin kalsium*. Hitung jumlah dalam mg leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$50 \left(\frac{473,45}{511,50} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

473,45 dan 511,50 berturut-turut adalah bobot molekul leukovorin dan leukovorin kalsium anhidrat; *C* adalah

kadar *Leukovorin Kalsium BPFI* anhidrat, dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET LEUKOVORIN KALSIMUM

Leucovorin Calcium Tablet

Tablet Leukovorin Kalsium mengandung Leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Leukovorin Kalsium BPFI*; [Catatan Zat ini sangat higroskopik.] Tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Asam 10-formilfolat BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg leukovorin kalsium ke dalam Erlenmeyer, tambahkan 10 ml air, kocok kuat, sonikasi selama 10 menit, saring. Pindahkan filtrat ke dalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan lebih kurang 125 mg *amonium oksalat P*, kocok kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan. Pindahkan beningan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat yang lain, tambahkan 1 ml *metanol P* dan 3 tetes *asam klorida P*, kocok kuat. Jika larutan keruh, tambahkan *metanol P* hingga diperoleh larutan yang jernih, jika perlu saring untuk membuang zat yang tidak larut. Dinginkan larutan pada suhu 0° sampai terbentuk endapan, sentrifus selama 1-2 menit. [Catatan Jika perlu tahap pendinginan dan sentrifus dapat diulangi untuk meningkatkan jumlah endapan.] Tuang beningan, tambahkan 2 ml *metanol P* ke dalam tabung, kocok kuat sampai endapan larut, pindahkan isi ke dalam gelas piala. Uapkan di udara hingga hampir kering dan keringkan residu pada suhu 50° selama 30 menit. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Leukovorin Kalsium BPFI*.

B. Waktu retensi puncak kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, yang jika

perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Leukovorin Kalsium BPFI* dalam *Media disolusi* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leukovorin Kalsium BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Serbukkan 1 tablet dan masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Saring, buang filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg leukovorin kalsium, $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$C \left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *T* adalah jumlah leukovorin kalsium, dalam mg tiap tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar leukovorin kalsium dalam µg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 2,5% dan total cemaran tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase tiap puncak, selain puncak leukovorin pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_t} \right)$$

r_i adalah respons masing-masing puncak cemaran, dan *r_t* adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-metanol *P* (80:20).

Fase gerak Buat larutan *tetrabutylamonium fosfat* 0,005 *M* dalam *Pengencer*. Atur pH larutan hingga 7,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leukovorin Kalsium BPFI* dan *Asam 10-formilfolat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar leukovorin kalsium lebih kurang 500 µg per ml dan asam 10-formilfolat lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg leukovorin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml air, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam 10-formilfolat dan leukovorin berturut-turut lebih kurang 2,3 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak leukovorin dan asam 10-formilfolat tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

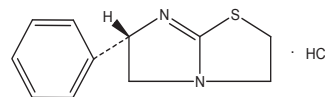
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{473,45}{511,50} \right) C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

473,45 dan 511,50 berturut-turut adalah bobot molekul leukovorin dan leukovorin kalsium anhidrat; *C* adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPFI* anhidrat, dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg leukovorin dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar leukovorin, dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

LEVAMISOL HIDROKLORIDA Levamisole Hydrochloride



(-)-2,3,5,6-Tetrahydro-6-fenilimidazol [2,1-b]
tiazol mono hidroklorida [16595-80-5]
 $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$

BM 240,75

Levamisol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga krem muda; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol; praktis tidak larut dalam eter; sukar larut dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Levamisol Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levamisol Hidroklorida BPFI*.

B. Warna, ukuran dan harga R_f bercak utama dari *Enceran larutan uji* sesuai dengan *Larutan uji* pada uji *Kemurnian kromatografi* jika diamati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 500 mg zat dalam 10 ml air.

Warna larutan Lakukan penetapan menggunakan larutan yang diperoleh pada *Kesempurnaan melarut*: larutan harus tidak berwarna atau berwarna tidak lebih intensif dari warna larutan padanan yang dibuat dengan mencampur 2,5 ml *Larutan padanan F* yang dibuat menurut cara yang tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> dengan 97,5 ml *asam klorida 0,12 N*.

Serapan cahaya Lakukan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Serapan larutan 1 mg per ml zat uji dalam *asam klorida metanol 0,2 N* pada panjang gelombang 310 nm tidak lebih dari 0,20.

Jarak lebur <1021> Antara 226° dan 231°.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Rotasi jenis <1081> Antara -121,5° dan -128,0°, lakukan penetapan menggunakan larutan 500 mg per 10 ml air.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluen P-aseton P-amonium hidroksida P* (60:40:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar 50 mg per ml.

Enceran larutan uji Encerkan 1,0 ml *Larutan uji*, dengan *metanol P* hingga 10 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levamisol Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 5 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan 1,0 ml *Larutan baku* dengan *metanol P* hingga 20 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Enceran larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan selama 15 menit. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Enceran larutan baku* (sesuai dengan 0,5% masing-masing cemaran). Paparkan lempeng dengan uap iodium dalam bejana tertutup selama 15 menit. Amati bercak: ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Enceran larutan baku* (sesuai dengan tidak kurang 0,5% masing-masing cemaran).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 30 ml *etanol P*. Tambahkan 5,0 ml *asam klorida 0,01 N* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan kedua titik infleksi secara potensiometrik. Hitung volume dalam ml *natrium hidroksida 0,1 N* yang digunakan antara kedua titik tersebut.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 24,08 mg $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

TABLET LEVAMISOL HIDROKLORIDA Levamisole Hydrochloride Tablet

Tablet Levamisol Hidroklorida mengandung Levamisol Hidroklorida setara dengan Levamisol, $C_{11}H_{12}N_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Levamisol Hidroklorida BPFI*; jangan dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama levamisol pada kromatogram dari *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

B. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji B* sesuai dengan *Larutan baku A* yang diperoleh pada uji *Kemurnian kromatografi*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{11}H_{12}N_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Levamisol Hidroklorida BPFI* dengan konsentrasi diketahui dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 214 nm. *Toleransi* dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{11}H_{12}N_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran toluen P-aseton P-amonium hidroksida P (60:40:1)

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg levamisol, masukkan ke dalam tabung reaksi. Tambahkan 5,0 ml *metanol P* kocok selama 2 menit, saring.

Larutan uji B Encerkan 1,0 ml *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga 10,0 ml, campur.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Levamisol Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan hingga kadar 2,4 mg per ml atau setara dengan 2,0 mg levamisol per ml.

Larutan baku B Encerkan 1,0 ml *Larutan baku* dengan *metanol P* hingga 20,0 ml.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji A*, *Larutan uji B*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku B*, masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%. Paparkan lempeng dengan uap iodum dalam bejana tertutup selama 15 menit. Tandai bercak: ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih dari *Larutan baku B* masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat larutan amonium fosfat monobasa P 0,75% dalam air, atur pH hingga 7 dengan penambahan diisopropilamina P.

Larutan B Gunakan asetonitril P.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Levamisol Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml air, goyang hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama lebih kurang 20 mg levamisol hidroklorida, larutkan dalam 5 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dalam vial tertutup, panaskan pada suhu 100° selama 5 jam. Dinginkan, encerkan 1 ml larutan dengan *metanol P* hingga 25 ml, campur.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg levamisol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml air, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 μ m. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 5	80 → 20	20 → 80	gradien linier
5 – 7	20	80	Isokratik
7 – 8	20 → 80	80 → 20	gradien linier
8 - 12	80	20	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk levamisol dan hasil degradasi utama berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, R , antara puncak levamisol dan hasil degradasi utama tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 3,0, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg

levamisol, $C_{11}H_{12}N_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{204,29}{240,75} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

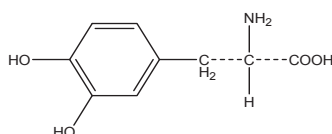
204,29 dan 240,75 berturut-turut adalah bobot molekul levamisol dan levamisol hidroklorida; C adalah kadar *Levamisol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Penandaan harus menyatakan kandungan zat aktif dan garam yang digunakan dalam formulasi.

LEVODOPA

Levodopa



(-)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-L-alanin [59-92-7]

$C_9H_{11}NO_4$

BM 197,19

Levodopa mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_{11}NO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; tidak berbau. Dalam keadaan lembab teroksidasi dengan cepat oleh oksigen udara dan warna menjadi lebih tua.

Kelarutan Mudah larut dalam *asam klorida 3 N*; sukar larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Levodopa BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya pada tempat yang kering dan hindarkan dari panas berlebih. *L-Tirosin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *3-Metoksitirosin BPFI*; gunakan tanpa pengeringan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin dan kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levodopa BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Levodopa BPFI*; daya serap masing-

masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis $<1081>$ Antara -160° dan -167° ; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam 10 ml *asam klorida 1 N*, tambahkan 5 g *metenamin P*, goyang hingga larut dan tambahkan *asam klorida 1 N* sampai tanda. Diamkan di tempat gelap pada suhu 25° selama 3 jam.

Susut pengeringan $<1121>$ Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran $<301>$ Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat $<371>$ *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel			
Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif (F)	Batas (%)
Senyawa sejenis	0,9	2,4	0,1
A Levodopa			
Levodopa	1,0	-	-
L-Tirosin	1,3	2,7	0,1
3-Metoksitirosin	1,6	1,2	0,5
1-Veratrilglisin	2,7	1,3	0,1
Cemaran tunggal	-	1,0	0,1
tidak diketahui			
Jumlah semua cemaran	-	-	1,1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* $<931>$. [Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf.]

Pengencer; *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$1000 F \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada Tabel; C adalah kadar *Levodopa BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak levodopa dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf.]

Pengencer Campuran asam trifloroasetat *P*-air (1:1000).

Fase gerak Buat campuran *Pengencer-tetrahidrofuran P* (97:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Levodopa BPFI*, *3-Metoksitirosin BPFI* dan *L-Tirosin BPFI*. Larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levodopa BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*. Encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1 "double-endcapped"*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif levodopa, *L*-tirosin, *3*-metoksitirosin berturut-turut lebih kurang 1,0; 1,3; dan 1,6; resolusi, R , antara puncak levodopa dan *L*-tirosin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

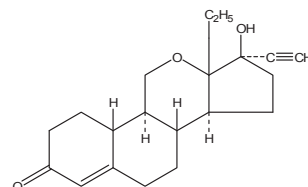
$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Levodopa BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat kering dan terlindung dari panas berlebih.

LEVONORGESTREL

Levonorgestrel



(-)-13-Etil-17-hidroksi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona [797-63-7]

$C_{21}H_{28}O_2$

BM 312,45

Levonorgestrel mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}NO_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau praktis putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Norgestrel BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levonorgestrel BPFI*.

B. Memenuhi syarat uji *Rotasi jenis* dan *Jarak lebur*, dapat digunakan untuk identifikasi membedakan dari *norgestrel*.

Jarak lebur <1021> Antara 232° dan 239°; jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4°.

Rotasi jenis <1081> Antara -30° dan -35°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg zat per ml dalam *kloroform P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Gugus etinil Tidak kurang dari 7,81% dan tidak lebih dari 8,18%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 200 mg zat, larutkan dalam 40 ml *tetrahidrofuran P*. Tambahkan 10 ml larutan *perak nitrat P* (1 dalam 10), titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel dan elektrode pembanding kaca tipe fiber yang

mengandung larutan kalium nitrat sebagai elektrolit. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 2,503 mg gugus etinil ($-C\equiv CH$)

Cemaran secara kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Cemaran secara kromatografi* dalam *Norgestrel*. Persyaratan dipenuhi jika total cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0% dan tidak ada cemaran tunggal yang lebih besar dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Norgestrel* menggunakan *Levonorgestrel BPFI* sebagai pengganti *Norgestrel BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET LEVONORGESTREL DAN ETINIL ESTRADIOL

Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol Tablet

Tablet Levonorgestrel dan Etinil Estradiol mengandung Levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, dan Etinil Estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Etinil Estradiol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Norgestrel BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Waktu retensi dua puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Serbukkan 20 tablet dan timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 4 mg levonorgestrel. Tambahkan 250 ml campuran *isooktana P* dan *kloroform P* (3:1). Sonikasi selama 3 menit, kocok secara mekanik selama 30 menit. Saring dan uapkan filtrat sampai kering dengan penguap rotasi hampa udara. Larutkan residu dalam 3 ml *kloroform P* dan masukkan dengan menggunakan pipet ke dalam corong pisah 60-ml yang berisi 18 ml *isooktan P*, bilas labu penguap dengan 3 ml *kloroform P* dan masukkan bilasan ke dalam corong pisah. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 1 N*, kocok kuat, dan biarkan lapisan memisah. Buang lapisan air di bawah, saring fase organik melalui 3 g *natrium sulfat anhidrat P* di atas kertas saring, ke dalam gelas piala 50 ml. Bilas kertas saring dengan sejumlah kecil campuran *isooktan P* dan *kloroform P* (3:1), tambahkan bilasan ke dalam filtrat, dan uapkan di bawah aliran *nitrogen P* di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 1 - 2 ml *toluen P* panas dan masukkan ke wadah vial dengan menggunakan pipet. Pekatkan larutan hingga lebih kurang 0,1 ml

dengan dialiri *nitrogen P* sambil dipanaskan. [Catatan Pada tahap ini, bagian hablur yang menempel di dinding vial harus dipindahkan ke bagian dasar dan dilarutkan kembali.] Simpan vial yang berisi larutan toluen jernih pada 4° semalam sampai terjadi penghabluran. Pindahkan dan buang larutan dengan menggunakan pipet, bilas hablur dua kali, tiap kali dengan 0,5 ml *eter anhidrat P*, buang cairan bilasan. Keringkan vial yang berisi hablur dalam desikator hampa udara pada 60° selama 4 jam. Lakukan penetapan suhu lebur terhadap hablur tersebut seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur <1021> Metode I*: suhu lebur tidak kurang dari 220° .

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *polisorbat 80 P* (5 μ g per g) dalam air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{28}O_2$ dan $C_{20}H_{24}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku [Catatan *Volume etanol P* yang digunakan untuk melarutkan baku pembanding tidak lebih 2% dari total volume.] Timbang saksama masing-masing *Norgestrel BPFI* dan *Etinil Estradiol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi*, hingga kadar setara dengan masing-masing analit dari 1 tablet dalam 500 ml *Media disolusi*.

Larutan uji Ambil 15 ml alikuot dari masing-masing bejana dan saring melalui penyaring polifiniliden, buang 10 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 247 nm (untuk analisis levonorgestrel), detektor spektrofotometri (untuk analisis etinil estradiol) dengan panjang gelombang eksitasi 285 nm dan panjang gelombang emisi 310 nm, dan kolom 15 cm x 4 mm yang berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif etinil estradiol dan levonorgestrel berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, dan etinilestradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$(0,5C) \left(\frac{100}{K} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Norgestrel BPFI* atau *Etinil Estradiol BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; K adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ atau $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ per tablet; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi

Untuk tablet tidak bersalut Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ dan tidak kurang dari 75% (Q) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet bersalut Dalam waktu 60 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 60% (Q) $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ dan $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan. Masukkan 1 tablet ke dalam tabung sentrifuga 40 ml. Tambahkan 10,0 ml *Fase gerak* dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-air* (350:150:450). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Norgestrel BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Etinil Estradiol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Pipet 15 ml *Larutan baku 1* dan 3 ml *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini berisi *norgestrel* dan *etinil estradiol* berturut-turut lebih kurang 15 μg per ml dan 3 μg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 3 mg *levonorgestrel*, ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, sonikasi sampai tablet hancur dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Pindahkan larutan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm, dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5-7 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara dua puncak utama tidak kurang dari 2,5; waktu retensi relatif *etinil estradiol* dan *norgestrel* berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *levonorgestrel*, $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ dan *etinil estradiol*, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

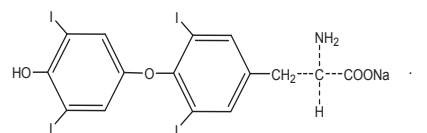
$$0,2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Norgestrel BPFI* atau *Etinil Estradiol BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

LEVOTIROKSIN NATRIUM

Levothyroxine Sodium



L-Tiroksin hidrat mononatrium [25416-65-3]

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

Anhidrat [55-03-8]

BM 798,85

Levotiroksin Natrium adalah garam natrium isomer levotiroksin, zat aktif fisiologis yang diperoleh dari kelenjar tiroid hewan domestik yang biasa dimakan manusia atau dibuat secara sintesis. Berisi tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk higroskopik, kuning muda sampai warna kusam, tidak berasa; tidak berbau. Stabil di udara kering tetapi merah muda lemah bila terpapar cahaya.

Kelarutan sangat sukar larut dalam air; larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat panas; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter. pH larutan jenuh lebih kurang 8,9.

Baku pembanding *Levotiroksin BPFI*; gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Liotironin BPFI*; gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Pijarkan lebih kurang 50 mg zat dalam cawan platina, di atas nyala api: terjadi peruraian dan mengeluarkan uap iodum.

B. Pada lebih kurang 0,5 mg zat tambahkan 7,5 ml larutan asam natrium klorida (dibuat dengan mencampur 300 ml air, 250 ml *etanol P*, 100 ml *natrium hidroksida I N* dan 100 ml *asam klorida P*) dan 1 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100). Diamkan di tempat gelap selama 20 menit dan tambahkan 1,25 ml *amonium hidroksida P*: terjadi warna merah muda.

Rotasi jenis <1081> Antara -5° dan -6° , lakukan penetapan menggunakan campuran *etanol P* dan *natrium hidroksida I N* (2:1) berisi setara dengan 30 mg levotiroksin natrium anhidrat per ml.

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 11,0%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama 500 mg zat, keringkan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° dan tekanan tidak lebih dari 10 mmHg selama 4 jam.

Iodida anorganik Tidak lebih dari 0,08%.

Larutan ekstraksi Buat larutan *asam sulfat P* dalam air (1 dalam 100).

Larutan pembanding Timbang saksama sejumlah *kalium iodida P*, larutkan dalam air hingga kadar 0,131 mg setara dengan 0,100 mg per ml iodida. Pipet 0,6 ml larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Larutan ekstraksi* sampai tanda. Tiap ml larutan pembanding mengandung 0,06 μg iodida. [Catatan Buat larutan saat akan digunakan.]

Larutan uji Masukkan 7,5 mg zat ke dalam gelas piala, tambahkan 100 ml *Larutan ekstraksi* dan sonikasi selama 5 menit.

Sistem elektroda Gunakan elektroda spesifik untuk iodida, penunjuk ion dan elektroda pembanding perak-perak klorida yang dihubungkan dengan pH meter yang bisa mengukur potensial dengan reproduibilitas minimum ± 1 mV seperti tertera pada *pH* <1071>.

Prosedur Masukkan *Larutan pembanding* ke dalam gelas piala yang berisi batang pengaduk magnetik. Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam larutan, aduk selama 5 menit atau sampai terlihat stabil dan baca potensial dalam mV. Ulangi proses ini menggunakan *Larutan uji*. Memenuhi syarat jika *Larutan uji* mempunyai potensial, dalam mV, yang lebih tinggi dari *Larutan pembanding*.

Liotironin natrium Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam μg liotironin natrium, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{I}_3\text{NNaO}_4$, dengan rumus:

$$10C \left(\frac{672,96}{650,98} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

672,96 dan 650,98 berturut-turut adalah bobot molekul liotironin natrium dan liotironin; *C* adalah kadar *Liotironin BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air dan *asetonitril P* (60:40) yang mengandung 0,5 ml *asam fosfat P* untuk 1000 ml larutan, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Natrium hidroksida 0,01 M dalam metanol P Larutkan 400 mg *natrium hidroksida P* dalam 500 ml air, dinginkan, tambahkan 500 ml *metanol P*.

Larutan baku persediaan Levotiroksin Timbang seksama *Levotiroksin BPFI*, larutkan *natrium hidroksida 0,01 M dalam metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan baku persediaan Liotironin Timbang seksama *Liotironin BPFI*, larutkan *natrium hidroksida 0,01 M dalam metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Buat pengenceran 1:100 menggunakan *Fase gerak*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan Levotiroksin* dan *Larutan baku persediaan Liotironin*, masukkan dalam wadah yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar levotiroksin lebih kurang 10 μg per ml dan liotironin lebih kurang 0,2 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 μg zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 2 manik kaca, pipet 10 ml *Fase gerak* ke dalam tabung dan campur dengan menggunakan pengaduk mekanik selama 3 menit. Sentrifus hingga diperoleh cairan bening, jika perlu saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak levotiroksin dan liotironin tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk levotiroksin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam μg *Levotiroksin natrium*, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4$, dengan rumus:

$$10C \left(\frac{798,85}{776,87} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

798,85 dan 776,87 berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin; *C* adalah kadar

Levotiroksin BPFI dalam μg per ml Larutan baku; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak levotiroksin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET LEVOTIROKSIN NATRIUM

Levothyroxine Sodium Tablet

Tablet Levotiroksin Natrium mengandung Levotiroksin Natrium $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Levotiroksin BPFI; gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Liotironin BPFI; gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran amil alkohol tersier P-air-amonium hidroksida P (5:4:1), kocok, biarkan, gunakan bagian atas.

Pelarut Campuran metanol P-amonium hidroksida P (19:1).

Penampak bercak Tambahkan 65 ml asam klorida 2 N ke dalam 50 ml larutan natrium arsenit P (1 dalam 10) dalam natrium hidroksida 1 N, sambil diaduk. Campur 1 bagian volume larutan ini dengan 5 bagian volume larutan besi(III) klorida P (27 dalam 1000) dalam asam klorida 2 N dengan 5 bagian volume larutan kalium heksasianoferrat(III) P (35 dalam 1000) yang dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg Levotiroksin BPFI, larutkan dalam 100 ml Pelarut. Encerkan 10,0 ml larutan dengan Pelarut hingga 50,0 ml.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 μg levotiroksin natrium, kocok dengan 2 ml campuran Pelarut dalam tabung sentrifuga dan sentrifus selama 10 menit.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 μl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi selulosa P setebal 0,1 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga 10 cm. Angkat lempeng, keringkan di udara, semprot dengan Penampak bercak: harga R_f bercak biru dari Larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari Larutan baku.

Disolusi <1231> [Catatan Semua wadah yang berhubungan langsung dengan larutan yang mengandung

levotiroksin natrium terbuat dari kaca. Jangan gunakan pengaduk bentuk dayung dengan pelapis sintetik.]

CARA 1

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,01 N yang mengandung natrium lauril sulfat P 0,2%.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu: 45 menit .

Prosedur Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P dan asam fosfat P 0,1% (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Buat larutan persediaan Levotiroksin BPFI dalam metanol P dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Encerkan larutan persediaan ini dengan Media disolusi hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan Larutan uji.

Larutan uji [Catatan Sebelum digunakan periksa penyerapan penyaring terhadap obat.] Gunakan alikuot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 800 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

CARA 2

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan “Memenuhi syarat Cara Disolusi 2”

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada Cara 1.

Waktu: 15 menit.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

CARA 3

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan “Memenuhi syarat Cara Disolusi 3”.

Media disolusi, Alat, Waktu, Larutan baku, dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada Cara 1. [Catatan Larutan baku disaring seperti pada larutan uji.] Lakukan penetapan jumlah $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4$ yang terlarut dengan

cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P* (65:35) dengan 0,5 ml *asam fosfat P* per liter, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

CARA 4

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat *Cara Disolusi 4*".

Media disolusi: 500 ml *asam klorida 0,01 N* (untuk tablet yang pada etiketnya tercantum mengandung levotiroksin natrium antara 25 - 175 µg) dan 900 ml *asam klorida 0,01 N* (untuk tablet yang pada etiketnya tercantum mengandung levotiroksin natrium 200 atau 300 µg).

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P* dan *asam ortofosfat P* 85% (700:500:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan persediaan dengan cara menimbang saksama lebih kurang 100 mg *Levotiroksin BPF* dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 80 ml *etanol P* dan 1 ml *asam klorida 1 N*, sonikasi selama lebih kurang 2 menit, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Encerkan larutan persediaan ini dengan campuran *etanol P*-air (1:1) hingga diperoleh larutan dengan kadar levotiroksin 0,01 mg per ml. Encerkan larutan ini dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan hasil sentrifus aliquot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 12,5 cm x 4,0 mm dan berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap

Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 500 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Liotironin natrium Tidak lebih dari 2,0%; lakukan *Kromatograf cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan **Sistem kromatografi** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium*.

Larutan baku dan **Larutan uji** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium*. Hitung jumlah dalam µg liotironin natrium, $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{672,96}{650,98} \right) \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

672,96 dan 650,98 berturut-turut adalah bobot molekul liotironin natrium dan liotironin; *C* adalah kadar *Liotironin BPF* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah jumlah dalam µg levotiroksin natrium yang terdapat pada serbuk tablet dalam *Larutan uji* seperti tertera pada etiket, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, **Larutan baku** dan **Sistem kromatografi** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 µg levotiroksin natrium, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 2 manik kaca, pipet 10 ml *Fase gerak* ke dalam tabung dan campur dengan pengaduk. Aduk secara mekanik selama 3 menit. Sentrifus hingga diperoleh beningan, jika perlu saring.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium*. Hitung jumlah dalam µg levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left(\frac{798,85}{776,87} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

798,86 dan 776,87 berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin; C adalah kadar Levotiroksin BPFI dalam μg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levotiroksin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Cantumkan pada etiket cara uji disolusi yang dipenuhi, bila tidak menggunakan Cara I.

LIDOKAIN HIDROKLORIDA

Lignokain Hidroklorida

Lidocaine Hydrochloride

2-(Dietilamino)-2',6'-asetoksilidida monohidroklorida monohidrat [6108-05-0]

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
Anhidrat [73-78-9]

BM 288,82
BM 270,80

Lidokain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5% $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding Lidokain BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas silika gel P selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 300 mg zat dalam 5 - 10 ml air di dalam corong pisah, tambahkan 4 ml amonium hidroksida 6 N, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat dan keringkan residu dalam hampa udara di atas silika gel P selama 24 jam; spektrum serapan inframerah hablur yang diperoleh dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Lidokain BPFI.

B. Menunjukkan reaksi Klorida cara A, B, dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 74° dan 79°; lakukan pengeringan sebelum digunakan.

Air <1031>Metode I Antara 5,0% dan 7,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Sulfat Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 20 ml air, tambahkan 2 ml asam klorida 3 N, campur dan bagi menjadi 2 bagian. Pada bagian pertama tambahkan 1 ml barium klorida LP; larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari bagian kedua.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 20 bpj.

Syarat lain Jika pada etiket tertera lidokain hidroklorida steril, maka harus memenuhi persyaratan Sterilitas <71> dan Endotoksin bakteri <201> seperti tertera pada Injeksi Lidokain Hidroklorida. Jika pada etiket tertera lidokain hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi syarat uji Endotoksin bakteri <201> seperti tertera pada Injeksi Lidokain Hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran asam asetat glasial P-air (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N. Campur lebih kurang 4 bagian volume larutan dengan 1 bagian volume asetonitril P, hingga waktu retensi lidokain lebih kurang 4 - 6 menit. Saring dengan penyaring membran (dengan porositas 1 μm atau lebih kecil) dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 85 mg Lidokain BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 0,5 ml asam klorida 1 N, jika perlu hangatkan, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang sejumlah metil paraben, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 229 μg per ml. Campur 2 ml larutan ini dengan 20 ml Larutan baku

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R , antara puncak lidokain dan puncak metil paraben tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{270,8}{234,34} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

270,80 dan 234,34 berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain; *C* adalah kadar *Lidokain BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI LIDOKAIN HIDROKLORIDA

Injeksi Lignokain Hidroklorida

Lidocaine Hydrochloride Injection

Injeksi Lidokain Hidroklorida adalah larutan steril Lidokain Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril yang dibuat dari Lidokain dengan penambahan *asam klorida P* dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Lidokain Hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lidokain BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Masukkan ke dalam corong pisah sejumlah larutan injeksi setara dengan lebih kurang 300 mg lidokain hidroklorida, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*, buang lapisan kloroform. Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 2 N* pada lapisan air dalam corong pisah, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat hingga kering. Larutkan hablur yang terbentuk dalam *heksan P*, uapkan dengan aliran udara hangat, keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam; spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lidokain BPFI*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,1 unit Endotoksin FI per mg lidokain hidroklorida.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar lidokain hidroklorida* dalam *Injeksi Lidokain dan Epinefrin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Injeksi dapat dikemas dalam wadah dosis ganda 50 ml.

Penandaan Injeksi dengan kadar tertentu yang tidak dimaksudkan untuk injeksi langsung ke dalam jaringan, pada penandaan harus tertera bahwa injeksi harus diencerkan lebih dulu sebelum digunakan.

LARUTAN ORAL-TOPIKAL LIDOKAIN HIDROKLORIDA

Larutan Oral-Topikal Lignokain Hidroklorida

Lidocaine Hydrochloride Oral Topical Solution

Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida mengandung Lidokain Hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung aroma yang sesuai, dan atau zat pemanis.

Baku pembanding *Lidokain BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume larutan setara lebih kurang 300 mg lidokain hidroklorida ke dalam corong pisah. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*, buang lapisan kloroform. Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 2 N* ke dalam lapisan air dalam corong pisah. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat hingga kering. Larutkan hablur yang terbentuk dalam *heksan P*, uapkan dengan aliran udara hangat dan keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam; spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lidokain BPFI*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Larutan resolusi Buat seperti tertera pada *Penetapan Kadar Lidokain Hidroklorida dalam Injeksi Lidokain dan Epinefrin*.

Larutan uji Ukur seksama sejumlah volume setara dengan 100 mg lidokain hidroklorida masukkan dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Lidokain Hidroklorida dalam Injeksi Lidokain dan Epinefrin*. Hitung jumlah dalam mg lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$, dalam tiap ml larutan yang digunakan dengan rumus:

$$50 \left(\frac{270,80}{234,34} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

270,80 dan 234,34 berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain; C adalah kadar *Lidokain BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; V adalah volume larutan yang digunakan dalam ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI LIDOKAIN HIDROKLORIDA DAN EPINEFRIN

Lidocaine Hydrochloride and Epinephrine Injection

Injeksi Lidokain dan Epinefrin adalah larutan steril yang dibuat dari Lidokain Hidroklorida dan Epinefrin dengan penambahan *asam klorida P* dalam *Air untuk Injeksi* atau dari lidokain dan epinefrin dengan penambahan *asam klorida P* dalam *Air untuk Injeksi* atau dari lidokain hidroklorida dan epinefrin bitartrat dalam *Air untuk Injeksi*. Kadar epinefrin tidak lebih dari 0,002%. Mengandung lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dan epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lidokain BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat; *Epinefrin Bitartrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Kejernihan dan warna larutan

Larutan uji Gunakan injeksi sebagai larutan uji.

Larutan baku Pipet 2,0 ml *iodum 0,100N LV* ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Periksa secara visual injeksi (*Larutan uji*), dalam tabung kaca jernih yang sesuai dengan latar belakang putih: tidak ada warna merah muda dan tidak ada endapan. Jika terdapat warna kuning pada *Larutan uji*, ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 460 nm: serapan *Larutan uji* tidak melebihi serapan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,7 unit Endotoksin FI per mg lidokain hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,3 dan 5,5.

Syarat lain Memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Injeksi Lidokain Hidroklorida*. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar lidokain hidroklorida Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asam asetat glasial P-air* (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan *natrium hidroksida 1 N*. Campur lebih kurang 4 bagian volume larutan dengan 1 bagian volume *asetonitril P*, hingga waktu retensi lidokain lebih kurang 4-6 menit. Saring dengan penyaring membran (dengan porositas 1 μm atau lebih kecil) dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 85 mg *Lidokain BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 0,5 ml *asam klorida 1 N*, jika perlu hangatkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung lidokain lebih kurang 1,7 mg per ml.

Larutan uji Ukur seksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 μg epinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*, detektor elektrokimia dengan tegangan ± 650 mV, pengatur arus latar belakang dan pencatat yang sesuai. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$50 \left(\frac{270,80}{234,34} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

270,80 dan 234,34 berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain; *C* adalah kadar Lidokain BPFI dalam mg per ml Larutan baku; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Penetapan kadar Epinefrin Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran asam asetat glasial *P*-air (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan penambahan natrium hidroksida 1 *N*. Larutkan 1,1 g natrium *l*-heptansulfonat *P* ke dalam larutan ini dan tambahkan 1,0 ml dinatrium edetat 0,1 *M*. Campur lebih kurang 9 bagian volume larutan ini dengan 1 bagian volume metanol *P*, hingga waktu retensi epinefrin lebih kurang 4 - 6 menit. Saring dengan penyaring membran (dengan porositas 1 µm atau lebih kecil) dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Epinefrin Bitartrat BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1,8 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 µg epinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dan detektor elektrokimia dengan tegangan ±650 mV, pengatur arus latar belakang dan pencatat yang sesuai. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg epinefrin, C₉H₁₃NO₃, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$50 \left(\frac{183,21}{333,29} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

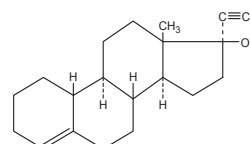
183,21 dan 333,29 berturut-turut adalah bobot molekul epinefrin dan epinefrin bitartrat; *C* adalah kadar Epinefrin Bitartrat BPFI dalam µg per ml Larutan baku; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak epinefrin Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, tidak tembus cahaya.

Penandaan Penandaan menunjukkan bahwa injeksi tidak boleh digunakan jika berwarna merah muda atau lebih gelap dari kuning pucat atau jika terbentuk endapan.

LINESTRENOL

Lynestrenol



19-Nor-17α-pregn-4-en-20-in-17β-ol [52-76-6]

C₂₀H₂₈O

BM 284,4

Linestrenol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₀H₂₈O, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam 15 bagian etanol, dalam 15 bagian etanol mutlak, dalam 12 bagian aseton, dalam 8 bagian kloroform dan dalam 12 bagian eter.

Baku pembanding Linestrenol BPFI

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Linestrenol BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 1% dalam metanol *P*, tidak menunjukkan maksimum pada rentang panjang gelombang antara 230-350 nm.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran heptan *P*-aseton *P* (80:20).

Pelarut Campuran kloroform *P*-metanol *P* (9:1).

Larutan baku Timbang sejumlah Linestrenol BPFI, larutkan dalam Pelarut hingga kadar 0,25%.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam Pelarut hingga kadar 0,25%.

Larutan verifikasi Campuran volume sama Larutan baku dan Larutan uji.

Prosedur Totolkan masing-masing 2 µl Larutan baku, Larutan uji dan Larutan verifikasi pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi silika gel *G* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat

lempeng, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, semprot dengan larutan *asam sulfat etanol P* 20%. Panaskan lagi pada suhu 105° selama 10 menit, biarkan dingin, amati lempeng pada sinar biasa dan di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* dan bercak utama *Larutan verifikasi* berupa bercak tunggal yang kompak.

D. Larutkan 1 mg zat dalam 1 ml *asam sulfat P*: terjadi warna jingga. Tambahkan 4 ml air, kemudian 6 ml *asam sulfat P*: larutan memberikan fluoresensi kuning kehijauan bila diamati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 160° dan 164°.

Rotasi jenis <1081> -8° - -12°; lakukan penetapan menggunakan larutan 5% dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n-heptan P*-aseton *P* (80:20).

Larutan 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 2%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,020%.

Larutan 3 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,010%.

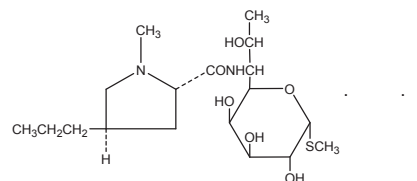
Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl *Larutan 1*, 2 dan 3 pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara, semprot dengan larutan *asam fosfomolibdat P* 5 % dalam *etanol P* yang dibuat segar dan panaskan lempeng pada suhu 120° selama 15 menit. Bercak lain selain bercak utama dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2* dan tidak lebih dari satu bercak yang lebih intensif dari bercak *Larutan 3*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 40 ml *tetrahidrofur an P*, tambahkan 10 ml larutan *perak nitrat P* 10% dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 M LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 M*
setara dengan 28,44 mg $C_{20}H_{28}O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

LINKOMISIN HIDROKLORIDA Lincomycin Hydrochloride



Metil 6,8-dideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidina karboksamido)-1-tio-D-eritro-α-D-galakto-oktopiranosida monohidroklorida monohidrat [7179-49-9]

$C_{18}H_{34}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$

BM 461,02

Anhidrat

BM 443,01

Linkomisin Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 790 µg per mg, linkomisin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau atau berbau lemah; stabil terhadap pengaruh udara dan cahaya. Larutan bersifat asam dan memutar bidang polarisasi ke kanan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam dimetilformamida; sangat sukar larut dalam aseton.

Baku pembanding *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat dari linkomisin hidroklorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Linkomisin Hidroklorida BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +135° dan +150°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 20 mg per 10 ml.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Linkomisin B Gunakan kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*: luas puncak linkomisin B tidak lebih dari 5,0% dari total luas puncak linkomisin B dan linkomisin.

Syarat lain Jika pada etiket tertera linkomisin hidroklorida steril, maka harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Linkomisin*. Jika pada etiket tertera linkomisin hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Linkomisin*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Tambahkan 13,5 ml *asam fosfat P* ke dalam 1000 ml air dan atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P*. Buat *Fase gerak* campuran larutan ini-asetonitril *P-metanol P* (780:150:150), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Linkomisin Hidroksida BPFI*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1,2 mg per ml, jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 12 mg zat, tambahkan 10,0 ml *Fase gerak*, kocok dengan pengocok mekanik selama 5 menit, dan jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu pada 46°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,3; efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur [Catatan gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif linkomisin B dan linkomisin lebih kurang 0,5 dan 1,0. Hitung jumlah dalam µg linkomisin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Linkomisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi linkomisin dalam µg per mg *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; *W* adalah bobot dalam mg linkomisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak linkomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI LINKOMISIN HIDROKLORIDA Lincomycin Hydrochloride Injection

Injeksi Linkomisin Hidroklorida adalah larutan steril linkomisin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi* tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% setara dengan linkomisin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, dari jumlah yang tertera pada etiket, dan mengandung benzil alkohol sebagai pengawet.

Baku pembanding *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat dari linkomisin hidroklorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mg linkomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Linkomisin Hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Injeksi linkomisin hidroklorida*, setara lebih kurang 600 mg linkomisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Linkomisin Hidroklorida*. Hitung jumlah linkomisin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, dalam mg per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0,625 \left(\frac{CP}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; C adalah kadar *Linkomisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi linkomisin dalam μg per mg *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak linkomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

KAPSUL LINKOMISIN HIDROKLORIDA Lincomycin Hydrochloride Capsule

Kapsul Linkomisin Hidroklorida mengandung Linkomisin Hidroklorida $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$, setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% linkomisin, $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat dari linkomisin hidroklorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Saring lebih kurang 20 ml aliquot. Pipet lebih kurang 5 ml filtrat ke dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 250 μl larutan baku internal *natrium sulfat 0,01 M*. Uapkan hingga kering menggunakan sentrifuga hampa udara. Tambahkan 10,0 μl air, kocok menggunakan pengocok vorteks sampai larut. Masukkan larutan ke dalam pipa kapiler, tempatkan pada spektrofotometer Raman. Buat spektrum Raman pada kondisi alat yang sesuai seperti tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>. Hitung intensitas Raman, lakukan koreksi garis dasar antara 660 cm^{-1} dan 720 cm^{-1} . Bagi hasil ini dengan perhitungan intensitas antara 966 cm^{-1} dan 994 cm^{-1} . Hitung jumlah $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, yang terlarut dibandingkan dengan larutan baku *Linkomisin Hidroklorida BPFI* dalam air dengan kadar tertentu.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Linkomisin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 50 mg linkomisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 40 ml *Fase gerak* dan kocok dengan pengocok mekanik selama 5 menit. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

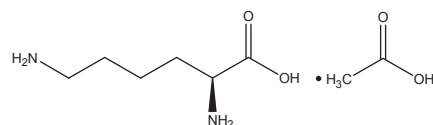
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Linkomisin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg linkomisin, $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{20} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Linkomisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi linkomisin dalam μg per mg *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak linkomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LISIN ASETAT Lysine Acetate



L-Lisin monoasetat [57282-49-2]

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

BM 206,24

Lisin Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, sebagai L-lisin asetat, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih tidak berbau; rasa asam.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *L-Lisin Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Arginin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *L-Lisin Asetat BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +8,4° dan +9,9°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg per ml dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 730 mg zat dan kekeruhan tidak lebih dari 0,50 ml *asam sulfat* 0,020 N.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 330 mg zat dan kekeruhan tidak lebih dari 0,10 ml *asam sulfat* 0,020 N.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cecaran tidak lebih dari 0,5% dan jumlah semua cecaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *isopropil alkohol P-amonium hidroksida P* (70:30).

Penampak Bercak Larutkan 200 mg *ninhidrin P* dalam 100 ml campuran *butil alkohol P- asam asetat 2 N* (95:5).

Larutan baku Timbang seksama sejumlah *Lisin Asetat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. [Catatan *Larutan mempunyai kadar yang setara dengan 0,5% larutan uji.*]

Larutan uji Timbang seksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan baku *Lisin Asetat BPFI* dan *Arginin Hidroklorida BPFI* dalam air dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,4 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan lempeng pada suhu antara 100° - 105° sampai bau amonia hilang. Semprot dengan *Penampak bercak*, dan panaskan pada suhu antara 100° - 105° selama 15 menit. Amati lempeng pada sinar terang. Bercak yang diperoleh dari *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak yang terpisah. Bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dibandingkan dengan bercak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang seksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml, larutkan dalam campuran 3 ml *asam format P* dan 50 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat*

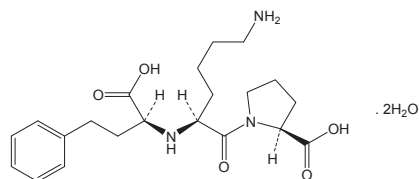
0,1 N *LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 10,31 mg C₆H₁₄N₂O₂·C₂H₄O₂

Wadah dan Penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

LISINOPRIL

Lisinopril



(S)-1-[N²-[(S)-1-karboksi-3-fenilpropil]-L-lisil]-L-prolin dihidrat [83915-83-7]

C₂₁H₃₁N₃O₅ · 2H₂O

BM 441,52

Lisinopril mengandung, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₁H₃₁N₃O₅ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam asetonitril, dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Lisinopril BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lisinopril BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -115,3° dan -122,5° (λ 405 nm); lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml dalam *Zink asetat* 0,25 M.

Zink asetat 0,25 M Campur 600 ml air dengan 150 ml *asamasetat glasial P* dan 54,9 g *zink asetat P*, aduk sampai *zink asetat* larut. Selama diaduk, tambahkan 150 ml *amonium hidroksida P*, dinginkan sampai suhu ruang dan atur pH hingga 6,4 dengan penambahan *amonium hidroksida P*. Masukkan larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Air <1071> *Metode I* Antara 8,0% dan 9,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan fosfat Timbang 2,76 g *natrium fosfat monobasa P* dan masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dengan lebih kurang 900 ml air dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan fosfat-asetonitril P* (96:4) saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lisinopril BPFI*, larutkan dalam air, encerkan dengan air secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatograf dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 180 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, *lisinopril*, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Lisinopril BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET LISINOPRIL

Lisinopril Tablet

Tablet *Lisinopril* mengandung *lisinopril*, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lisinopril BPFI*, merupakan bentuk dihidrat *lisinopril*, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan

untuk penetapan kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{31}NO_5$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Sediaan Lepas Segera*, *Alat Tipe 1* dan *Tipe 2* pada *Uji Disolusi* <1231>. Gabungkan sejumlah volume sama alikuot dari 6 atau 12 labu disolusi dan gunakan gabungan sampel sebagai alikuot. Suntikkan sejumlah volume alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{21}H_{31}N_3O_5$ yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Lisinopril BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket: persyaratan dipenuhi jika jumlah zat aktif yang terlarut dari gabungan sampel sesuai dengan *Tabel Penerimaan Gabungan Sampel*. Teruskan pengujian hingga tahap S_3 kecuali hasil memenuhi pada tahap S_1 atau S_2 . Q adalah jumlah zat aktif terlarut, dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel Penerimaan Gabungan Sampel

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Rata-rata jumlah terlarut tidak kurang dari Q+10%.
S_2	6	Rata-rata jumlah terlarut (S_1+S_2) sama atau lebih besar dari Q+5%.
S_3	12	Rata-rata jumlah terlarut ($S_1+S_2+S_3$) sama atau lebih besar dari Q

Prosedur untuk unit sampel Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Sediaan Lepas Segera*, *Alat Tipe 1* dan *Tipe 2* pada *Uji Disolusi* <1231>. Suntikkan sejumlah volume alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah *lisinopril*, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Lisinopril BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan fosfat, Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Pengencer Larutkan 2,72 g kalium fosfat monobasa P dalam 800 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lisinopril BPI*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, berdasarkan jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang tertera pada etiket, hingga kadar lisinopril setara dengan lebih kurang 0,2 mg per ml. Tambahkan *Pengencer* lebih kurang 50% dari volume labu, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, lisinopril, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

T adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Lisinopril BPI* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *D* adalah kadar lisinopril dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah lisinopril per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Tidak lebih 2,0%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan fosfat, Fase gerak, Pengencer dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak lisinopril dari *Larutan baku* dan semua puncak selain puncak lisinopril dari *Larutan uji*. Hitung persentase senyawa sejenis dalam setiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{V}{10} \right) \left(\frac{C}{L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Lisinopril BPI* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *L* adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang diperoleh dari *Penetapan kadar*; r_U adalah jumlah semua respons puncak selain lisinopril dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak lisinopril dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan fosfat Timbang 4,1 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dengan 900 ml air dan atur pH hingga 2,0 dengan penambahan asam fosfat P. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Larutkan 1 g natrium 1- heksansulfonat P dalam 820 ml *Larutan fosfat*. Tambahkan 180 ml asetonitril P, campur, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-metanol P (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lisinopril BPI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, agar diperoleh kadar setara dengan lebih kurang 0,2 mg lisinopril per ml. Tambahkan *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 700 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak lisinopril tidak lebih dari 2,0; faktor kapasitas, k' , dari puncak analit lebih besar dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg lisinopril, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dalam masing-masing tablet yang digunakan dengan rumus :

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

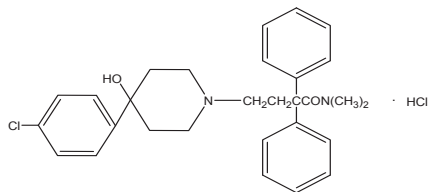
C adalah kadar *Lisinopril BPI* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *L* adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar lisinopril dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah lisinopril per tablet yang tertera pada

etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LOPERAMIDA HIDROKLORIDA

Loperamide Hydrochloride



4-(p-Klorofenil)-4-hidroksi-N,N-dimetil- α,α -difenil-1-piperidina butiramidamonohidroklorida [34552-83-5]
 $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ BM 513,51

Loperamida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai agak kuning; melebur pada suhu lebih kurang 225° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol, dalam isopropil alkohol dan kloroform; sukar larut dalam air dan dalam asam encer.

Baku pembanding *Loperamida Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Loperamida Hidroklorida BPFI*.

B. Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 50 ml *isopropil alkohol P*, tambahkan 10 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda, campur. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini pada panjang gelombang antara 250 nm dan 300 nm, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Loperamida Hidroklorida BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kandungan klorida Antara 13,52% dan 14,20%. Timbang saksama lebih kurang 13 mg zat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembakaran dengan Labu*

Oksigen <501>, menggunakan campuran 10 ml *natrium hidroksida 0,02 N* dan 2 tetes *hidrogen peroksida P 30%* sebagai larutan penyerap. Jika pembakaran telah sempurna dan gas hasil pembakaran telah terserap, cuci tutup, tempat contoh dan dinding bagian dalam labu dengan 50 ml *isopropil alkohol P*. Tambahkan 4 ml *asam nitrat 0,1 N* dan titrasi dengan *raksa(II) nitrat 0,01 N LV* menggunakan indikator *difenilkarbazon LP*.

Tiap ml *raksa(II) nitrat 0,01 N*
setara dengan 0,3545 mg klor

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-asam format *P* (85:10:5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm, biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas, biarkan kering di udara. Uapi lempeng dengan uap iodium. Harga R_f warna dan intensitas bercak *Larutan uji* sesuai dengan bercak *Larutan baku*, dan tidak terdapat bercak lain.

Penetapan kadar

Asam asetat netral Larutkan 10 mg α -naftolbenzeina *P* dalam 100 ml *asam asetat glasial P*, dan titrasi dengan *asam perkorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau, volume titran dapat diabaikan.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 375 mg zat, larutkan dalam 25 ml *Asam asetat netral* dan tambahkan 10 ml larutan *raksa(II) asetat P* (dibuat dengan melarutkan 1 g *raksa(II) asetat P* dalam 33 ml *Asam asetat netral*). Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau yang sama seperti warna *Asam asetat netral*.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 51,35 $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPSUL LOPERAMIDA HIDROKLORIDA

Loperamide Hydrochloride Capsule

Kapsul *Loperamida Hidroklorida* mengandung *Loperamida Hidroklorida*, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, tidak

kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loperamida Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-asam formiat *P* (85:10:5).

Penampak bercak Gunakan uap iodium.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg loperamida hidroklorida ke dalam vial 37 ml bertutup, tambahkan 10 ml *metanol P*, kocok selama 5 menit dan saring.

Prosedur Gunakan volume penotolan 10 µl *Larutan uji* dan 1 µl *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *Dapar asetat pH 4,7* yang dibuat dengan mencampur 200 ml *asam asetat 1 N* dengan 600 ml air, atur pH hingga 4,70±0,05 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml dan campur.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 µl alikuot, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Loperamida Hidroklorida BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Masukkan 500 ml *asetonitril P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 20 tetes *asam fosfat P*, campur, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut

Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam campuran *asetonitril P*-*asam klorida 0,5 N* (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1) sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 20 mg loperamida hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 35 ml *asam klorida 0,5 N*, sonikasi selama 15 menit, tambahkan 35 ml *asetonitril P* dan sonikasi lagi selama 15 menit. Encerkan dengan campuran *asetonitril P*-*asam klorida 0,5 N* (1:1) sampai tanda, campur dan saring. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatograf dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom, *N*, dari puncak analit tidak kurang dari 1900 lempeng teoritis; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg loperamida hidroklorida, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$2000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Loperamida Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET LOPERAMIDA HIDROKLORIDA Loperamide Hydrochloride Tablet

Tablet *Loperamida Hidroklorida* mengandung *Loperamida Hidroklorida*, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loperamida Hidroklorida BPFI*;

tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 10 mg serbuk tablet yang telah digerus halus ke dalam tabung reaksi, tambahkan 20 ml *isopropanol P* kemudian kocok secara mekanis selama 1 menit. Biarkan sampai terjadi pemisahan. Pipet 9 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Larutan yang diperoleh memenuhi syarat uji *Identifikasi B* seperti yang tertera pada *Loperamida Hidroklorida*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi<1231>Prosedur untuk gabungan sampel

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) alikuat yang telah disaring, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Loperamida Hidroklorida BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Masukkan 3 g *triethylamin hidroklorida P* dan 1 ml *asam fosfat P* ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 550 ml air.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (45:55). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 5 ml larutan *asam fosfat P 5 %* dan 25 ml *metanol P*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 16 mg *loperamida hidroklorida* dan masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml. Tambahkan

40 ml larutan *asam fosfat P 5 %* dan 200 ml *metanol P*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 8 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur ke dalam kromatograf lebih kurang 20 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *loperamida hidroklorida*, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

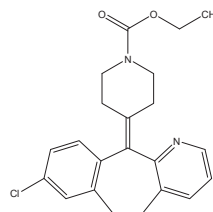
$$2000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Loperamida Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

LORATADIN

Loratadine



Etil 4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]siklohepta [1,2-b]piridin-11-ilidena)-1-piperidinkarboksilat
[79794-75-5]

$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

BM 382,88

Loratadin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam toluen; tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Loratadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya; *Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI*, [8-kloro-6,11-dihidro-11(4-piperidilidena)-5H-benzo [5,6] siklohepta[1,2-b] piridin ($C_{19}H_{19}ClN_2$, BM 310,83); Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat

dan terlindung cahaya; *Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI*, [8- kloro- 6,11-dihidro- 11 (N- metil- 4-piperinilidena) - 5H-benzo [5,6]siklohepta [1,2-b] piridin (C₂₀H₂₁ClN₂, BM 310,83); Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Loratadin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 132° dan 137°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A loratadin dan senyawa sejenis B loratadin masing-masing tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; dan total cemaran tidak lebih dari 0,3%. [*Catatan Berdasarkan alur sintesa, lakukan uji 1 atau uji 2. Uji 2 direkomendasikan jika 4,8-dikloro-6,11-dihidro-5H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b]piridin-11-on merupakan senyawa sejenis yang potensial.*]

Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Uji 1

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Buat seperti *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu lakukan pengenceran secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per ml.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Suhu kolom dipertahankan antara 25° - 35°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]siklohepta[1,2-b] piridin-11-il)-1 piperidin-karboksilat etil dan loratadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,79 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak *Larutan uji* dan respons puncak utama *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran terhadap loratadin dengan rumus:

$$\left(\frac{10.000}{W} \right) \left(\frac{C}{F} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran, jika diketahui *F* adalah 0,25 untuk 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] siklohepta [1,2-b] piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; *r_i* adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku*; *W* adalah jumlah loratadin dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*: ditemukan tidak lebih dari 0,2% dari 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; tidak lebih dari 0,1% cemaran lain; total cemaran tidak lebih dari 0,3%.

Uji 2

Larutan A Larutkan 0,96 g garam *natrium asam 1-pentanasulfonat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga 3,00±0,05 dengan larutan *asam fosfat P* (1:10), encerkan dengan air sampai 1000 ml, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*, jika perlu lakukan penyesuaian seperti pada *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, *Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI*, dan *Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI*. Larutkan dalam *metanol P*, dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml *Larutan A* encerkan dengan *metanol P* sampai tanda hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, dan larutkan dalam 2 ml *metanol P*. Tambahkan 2 ml *Larutan A*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Elusi
0	75	25	Isokratik
0-20	75→50	25→50	gradien linier
20-30	50→40	50→60	gradien linier
30-35	40→30	60→70	gradien linier
35-45	30	70	Isokratik
45-50	30→75	70→25	tahap gradien

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dan faktor respons: lihat *Tabel*; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A loratadin dan senyawa sejenis B loratadin tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif respons puncak loratadin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran loratadin dengan rumus:

$$\left(\frac{100}{F} \right) \left(\frac{C_s}{C_r} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, C_r adalah kadar loratadin dalam mg per ml *larutan uji*, F adalah faktor respons relatif seperti ditunjukkan dalam tabel ($F=1,0$ untuk cemaran yang tidak diketahui); r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku*.

Tabel

Senyawa sejenis	Waktu retensi relatif terhadap loratadin	Faktor respons relatif (F) terhadap loratadin
Senyawa sejenis loratadin A	0,50	1,00
Senyawa sejenis loratadin B	0,53	0,89
8-Kloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin-11-on	0,70	0,60
8-kloro-6,11-dihidro-11-[N-metil-4-piperidinil] 11-hidroksi-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin	0,75	0,46
4,8-Dikloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin-11-on	1,23	0,92
8-kloro-6,11-dihidro-11-[N-etoksikarbonil-4-piperidinil] 11-hidroksi-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin	1,60	0,42
4,8-Dikloro-6,11-dihidro-11-[N-etoksikarbonil-4-piperilidena-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin	1,83	1,08
Loratadin	1,0	1,0

Penetapan Kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M Masukkan lebih kurang 1,74 g *kalium fosfat dibasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kalium fosfat dibasa 0,6 M Masukkan lebih kurang 105 g *kalium posfat dibasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M-metanol P-asetonitril P* (7:6:6), atur pH hingga 7,2 dengan penambahan larutan *asam fosfat P 10%*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam klorida 0,05 N Masukkan 500 ml air ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 83 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Pipet 50 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Pengencer Masukkan 400 ml *asam klorida 0,05 N* dan 80 ml *kalium fosfat dibasa 0,6 M* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan campuran *metanol P* dan *asetonitril P* (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dengan *Pengencer*, bila perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 100-ml larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1 ml per menit, pertahankan suhu kolom antara 25° - 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan pada suhu 20° - 30°.

LARUTAN ORAL LORATADIN Loratadine Oral Solution

Larutan Oral Loratadin mengandung loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loratadin BPFI*; tidak boleh dikinginkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran etil eter *P-dietilamin P* (40:1) dalam bejana yang dinding bagian dalamnya dilapisi kertas saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI* larutkan dalam *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 10 mg loratadin, ke dalam tabung sentrifuga. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,2 N* dan 2,0 ml *diklorometan P*. Kocok selama 10 menit. Sentrifus dan buang lapisan air. Bercak utama *Larutan uji* mempunyai tinggi dan intensitas yang sama dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Memenuhi syarat; tidak mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*. Jumlah mikroba aerobik total tidak lebih dari 100 koloni per ml; dan jumlah total ragi dan jamur tidak lebih dari 50 koloni per ml.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 3,1.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 15 mMol *natrium dodesilsulfat P* dalam campuran air-asetonitril *P* (1:1). Atur pH hingga 2,6±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *Fase gerak* dan air (2:1).

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*, bila perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem 2 Pipet 5 ml *Larutan kesesuaian sistem 1* ke dalam wadah yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga 50 ml.

Larutan resolusi Masukkan sejumlah volume larutan yang setara dengan 20 mg loratadin ke dalam tabung gelas bertutup ulir. Tambahkan 1 ml larutan *hidrogen peroksida P* 3%, campur. Tutup dan panaskan pada suhu 65° selama 18 - 24 jam. Biarkan dingin hingga suhu ruang, kemudian encerkan dengan *Pengencer* hingga 25 ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 5 mg loratadin, masukkan dalam

labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit, pertahankan suhu kolom antara 30° - 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif etil 4-[8-kloro-5,6dihidro-4-(hidroksimetil)-11H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b] piridin -11-ilidena]-1-piperidinkarboksilat; etil 4-[8-kloro-5,6 dihidro-2-(hidroksimetil)-11H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b]piridin-11-ilidena]-1-piperidin karboksilat dan loratadin berturut turut adalah 0,70; 0,84 dan 1,0. Resolusi, *R*, antara loratadin dan etil 4-[8-kloro-5,6 dihidro 2-(hidroksimetil)-11H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b] piridin-11-ilidena]-1-piperidin karboksilat tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak loratadin seperti tertera pada *Prosedur*: Faktor ikutan tidak kurang dari 0,7 dan tidak lebih dari 1,1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan respons puncak loratadin seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji*, dan *r_s* adalah jumlah respons seluruh puncak selain puncak zat tambahan; Etil 4-[8-kloro-5,6-dihidro 4-(hidroksimetil)-11-H -benzo-[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin-11-ilidena] -1-piperidin karboksilat tidak lebih dari 0,3%; etil 4-[8-kloro-5,6 dihidro-2-(hidroksimetil)-11-H-benzo [5,6]-siklohepta [1,2-b] piridin-11-ilidena]-1-piperidin karboksilat tidak lebih dari 0,3% dan cemaran lainnya tidak lebih dari 0,2%. Jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa 0,05 M Timbang saksama lebih kurang 6,8 gr *kalium fosfat monobasa P*, masukkan kedalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, campur. Atur pH hingga 3,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa 0,05 M-asetonitril P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *butil paraben P*, larutkan dan encerkan dengan campuran air dan *asetonitril P* (7:3) hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P*, bila perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku internal*, 5 ml *Larutan baku persediaan* dan 12 ml air ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan campuran air-*asetonitril P* (7:3), campur.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah larutan setara dengan 5 mg *loratadin*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* kedalam labu, encerkan dengan campuran air-*asetonitril P* (7:3) sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 10 µm, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Suhu kolom dipertahankan antara 20° - 30°. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *butil paraben* adalah lebih kurang 0,78 dan *loratadin* adalah 1,0; resolusi, *R*, antara *loratadin* dan *butil paraben* tidak kurang dari 1,9; faktor ikutan puncak *loratadin* dan *butil paraben* tidak lebih dari 1,6; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* kedalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *loratadin*, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam larutan baku; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *loratadin* terhadap *puncak* baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2° - 25°.

TABLET LORATADIN

Loratadine Tablet

Tablet *Loratadin* mengandung *Loratadin*, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loratadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan uji identifikasi seperti tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etil eter P-dietilamina P* (40:1) dalam bejana yang dinding bagian dalamnya dilapisi kertas saring.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 20 mg *loratadin*, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5,0 ml campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1), rotasi selama 30 menit dan sentrifus.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 20 mg *Loratadin BPFI* larutkan dalam 5 ml campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1), campur.

Volume penotolan 5 µl

Bercak utama *Larutan uji* mempunyai tinggi dan intensitas yang sama dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dengan serapan larutan baku *Loratadin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang yang sama lebih kurang 280 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), *loratadin*, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M, *Larutan kalium fosfat* 0,6 M, *Fase gerak*, *Asam klorida 0,05 N* dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin*.

Larutan baku persediaan Buat seperti *Larutan baku* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin*.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*:

waktu retensi relatif 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] siklo hepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidin karboksilat etil dan loratadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,79 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak pada *Larutan uji* dan puncak utama *Larutan baku*. Hitung persentase tiap cemaran dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{C}{L} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah loratadin dalam mg, dalam tiap tablet yang digunakan; *r_i* adalah luas puncak tiap cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah luas puncak loratadin dalam *Larutan baku*.

Tidak lebih dari 0,2% 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H- benzo [5,6] siklohepta [1,2-b] piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; tidak lebih 0,1% tiap cemaran lainnya dan jumlah seluruh cemaran kecuali 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H- benzo [5,6] siklohepta [1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidin karboksilat etil, tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M, *Larutan kalium fosfat* dibasa 0,6 M, *Fase gerak*, *Larutan asam hidroklorida* 0,05 N, *Pengencer* dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin*.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 250-ml tambahkan 100 ml *asam klorida* 0,05 N dan kocok selama 40 menit atau sampai tablet hancur sempurna. Tambahkan 75 ml campuran *metanol P* dan *asetonitril P* (1:1), campur. Tambahkan 20 ml *kalium fosfat* dibasa 0,6 M, campur selama 5 menit. Encerkan dengan campuran *metanol P*-*asetonitril P* (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama, hitung jumlah dalam mg loratadin, C₂₂H₂₃ClN₂O₂ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

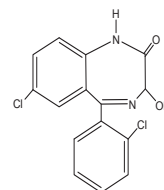
$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dan simpan pada suhu antara 2°-30°. Jika dikemas dalam blister terlindung dari uap air yang berlebihan.

LORAZEPAM

Lorazepam



7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroksi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [846-49-1]

C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂

BM 321,16

Lorazepam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Lorazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lorazepam BPFI*, 7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroksi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Lorazepam BPFI*, 2-Amino-2',5-diklorobenzofenon; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lorazepam BPFI*.

B. Harga *R_f* bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan identifikasi* yang diperoleh dari uji *A* seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-dioksan P-asam asetat glasial P* (91:5:4)

Penjerap Lempeng *kromatografi silika gel P* setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dicuci dengan campuran *kloroform P-etil asetat P-metanol P* (2:1:1)

A. *Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Lorazepam BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 20 µg per ml.

Enceran larutan baku A dan B Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *kloroform P* hingga kadar masing-masing 10 µg dan 4 µg per ml.

Prosedur Tidak lebih dari 30 menit setelah pembuatan, totolkan secara terpisah masing-masing 50 µl *Larutan uji*, *Larutan identifikasi*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku A* dan *Enceran larutan baku B* pada *Penjerap* dan biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana *kromatografi* yang dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 2 - 3 cm dari batas atas lempeng. Angkat lempeng tandai batas rambat dan biarkan mengering selama 30 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas tiap bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* dengan bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku A* dan *B*: jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

B. *Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, tambahkan 2,5 ml *aseton P*, kocok, biarkan mengendap, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Lorazepam BPFI*, larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 10 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah 50 µl *Larutan uji* dan 10 µl *Larutan baku* pada *Penjerap*. biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana *kromatografi* yang dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat tidak kurang dari 10 cm di atas titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot tipis dengan *asam sulfat 2 N*, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit dan semprot berturut-turut dengan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200) dan larutkan *N-(1-naftil) etilendiamin dihidroklorida P* (1 dalam 1000), keringkan lempeng dengan aliran udara setiap kali setelah penyemprotan. Amati lempeng di bawah cahaya tampak: bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar intensitas dan ukurannya dari bercak utama

dengan harga R_f sama yang diperoleh dari *Larutan baku*, setara dengan tidak lebih dari 0,01% senyawa sejenis B *lorazepam*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 ml *N,N-dimetilformamid P*. Titrasi dengan *tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N LV*, hindari terjadinya penyerapan karbon dioksida dari udara. Tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kaca dan kalomel yang mengandung larutan jenuh *kalium klorida P* dalam *metanol P* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 32,12 mg $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET LORAZEPAM

Lorazepam Tablet

Tablet *Lorazepam* mengandung *Lorazepam*, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lorazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa sejenis B lorazepam BPFI, 2-Amino-2',5-diklorobenzofenon*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis C Lorazepam BPFI, 6-Kloro-4-(o-klorofenil-2-kuinazolinakarboksaldehida)*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis D Lorazepam BPFI, Asam 6-kloro-4-(o-klorofenil-2-kuinazolina karboksilat)*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis E Lorazepam BPFI, 6-Kloro-4-(o-klorofenil-2-kuinazolinametanol)*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 15 mg *lorazepam*, tambahkan 40 ml *aseton P*, aduk selama 5 menit. Saring melalui kertas saring dengan porositas sangat halus yang sebelumnya telah dicuci dengan *aseton P*. Uapkan filtrat di atas tangas uap dengan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dalam 1 ml *aseton P*, tambahkan 20 ml *isooktana P*. Panaskan larutan di atas lempeng pemanas perlahan-lahan hingga mendidih dan uapkan hingga volume lebih kurang 10 ml. Angkat larutan dari lempeng pemanas, uapkan dengan aliran udara hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60°

selama 1 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lorazepam BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit; 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera dalam *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan 50 μ l alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, yang terlarut dengan membandingkan respons puncak alikuot dan larutan baku *Lorazepam BPFI* dengan kadar tertentu [*Catatan Volume etanol yang digunakan untuk melarutkan Lorazepam BPFI tidak lebih dari 10% volume akhir Larutan.*]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) dan dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman isi Lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 15 ml air dan kocok hingga tablet hancur. Tambahkan lebih kurang 60 ml *etanol P*, kocok selama 15 menit. Encerkan dengan *etanol P* sampai tanda dan sentrifus. Jika perlu encerkan sejumlah volume beningan yang diukur saksama dengan larutan *etanol P* (85 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 5 μ g lorazepam per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dalam larutan *etanol P* (85 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 5 μ g lorazepam per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 230 nm terhadap blangko larutan *etanol P* (85 dalam 100). Hitung jumlah dalam mg lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah lorazepam dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Lorazepam BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar lorazepam dalam μ g per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-dioksan *P*-asam asetat glasial *P* (91:5:4).

Penjerap Lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dicuci dengan campuran kloroform *P*-etil asetat *P*-metanol *P* (2:1:1).

A. Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 4,0 mg lorazepam, masukkan ke dalam penyaringan kaca masir. Ekstraksi dua kali tiap kali dengan 1 ml kloroform *P*, kemudian dua kali, tiap kali dengan 1 ml metanol *P*. Kumpulkan filtrat dalam tabung sentrifuga. Uapkan filtrat dengan aliran gas nitrogen pada suhu ruang hingga kering. Larutkan residu dalam 2,0 ml kloroform *P* dan sentrifus, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis C lorazepam BPFI*, *Senyawa sejenis D lorazepam BPFI* dan *Senyawa sejenis E lorazepam BPFI*, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar masing-masing 1,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran dari *Larutan baku* dalam kloroform *P*, hingga diperoleh larutan dengan kadar 40 μ g, 20 μ g dan 10 μ g per ml.

Prosedur Tidak lebih dari 30 menit setelah pembuatan, tolakan secara terpisah masing-masing 50 μ l *Larutan uji*, *Larutan identifikasi*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku A* dan *Enceran larutan baku B* pada *Penjerap* dan biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 2 - 3 cm dari batas atas lempeng. Angkat lempeng tandai batas rambat dan biarkan mengering selama 30 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku* dan *Enceran Larutan baku* [*Catatan Harga R_f dan intensitas bercak Senyawa sejenis C lorazepam BPFI dalam Larutan baku mendekati meskipun tidak perlu terlalu tepat dengan salah satu dari bercak lain selain bercak utama dari Larutan uji.*] Jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 4,0%.

B. Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 25,0 mg lorazepam, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml, tambahkan 2,5 ml aseton *P*, tutup tabung dan sentrifus, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Lorazepam BPFI*, larutkan dalam aseton *P* hingga kadar 100 μ g per ml.

Prosedur Tolakan secara terpisah 50 μ l *Larutan uji* dan 10 μ l *Larutan baku* pada *Penjerap*. biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat tidak kurang dari 10 cm di atas titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot tipis dengan asam sulfat 2 *N*, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit dan semprot berturut-turut dengan larutan natrium nitrit *P* (1 dalam 1000), larutan amonium sulfamat *P* (1 dalam 200) dan larutkan *N*-

(1-naftil) etilendiamina dihidroklorida P (1 dalam 1000), keringkan lempeng dengan aliran udara setiap kali setelah penyemprotan. Amati lempeng di bawah cahaya tampak. Bercak dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau tidak lebih intensif dari bercak utama dari *Larutan baku* pada harga R_f yang sesuai, yang menunjukkan tidak lebih dari 0,1% Senyawa sejenis B lorazepam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-asam asetat glasial P (55:45:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Lorazepam BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml air dan kocok hingga tablet hancur. Tambahkan 30 ml metanol P, kocok selama lebih kurang 20 menit, encerkan dengan metanol P sampai tanda, kocok dan sentrifus. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan yang diukur saksama (V_s ml) dengan metanol P hingga diperoleh larutan (V_A ml) dengan kadar lebih kurang 0,1 mg lorazepam per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan masing-masing 10 mg lorazepam dan senyawa sejenis E lorazepam dalam 100 ml metanol P.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi LI. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak lorazepam dan senyawa sejenis E lorazepam tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif lorazepam dan senyawa sejenis E lorazepam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$, dalam masing-masing tablet yang digunakan dengan rumus:

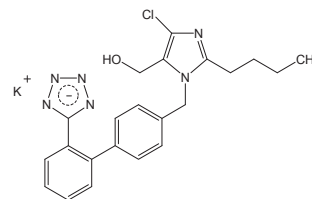
$$100 \left(\frac{C}{20} \right) \left(\frac{V_A}{V_s} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Lorazepam BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

LOSARTAN KALIUM

Losartan Potassium



2-Butil-4-kloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil]imidazol-5-metanol, garam monokalium [124750-99-8]
 $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ BM 461,00

Losartan Kalium mengandung $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat, bebas pelarut.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam isopropil alkohol; sukar larut dalam asetonitril.

Baku pembanding Losartan Kalium BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam minyak mineral P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Losartan Kalium BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 μ g per ml dalam metanol P, menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada Losartan Kalium BPFI.

C. Menunjukkan reaksi Kalium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Sikloheksan dan isopropil alkohol Sikloheksan tidak lebih dari 0,1%; dan isopropil alkohol tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah volume sikloheksan dan isopropil alkohol, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan dimetilformamida P hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 5 ml dimetilformamida P, larutkan dengan menggunakan vorteks dan encerkan dengan dimetilformamida P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 30 m x 0,53 mm berisi bahan pengisi G27 dengan tebal lapisan 1,5 μ m. Gunakan

helium P sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 6 ml per menit. Kromatograf diatur sebagai berikut: pertahankan suhu kolom pada 50° selama 5 menit kemudian tingkatkan dengan kecepatan 30° per menit hingga 200° dan pertahankan selama 5 menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 220°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sikloheksan dan puncak isopropil alkohol tidak kurang dari 4,0; waktu retensi isopropil alkohol dan sikloheksan berturut-turut lebih kurang 2 menit dan 4 menit; dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 8,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sikloheksan dan isopropil alkohol dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{l} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar sikloheksan atau isopropil alkohol dalam mg per ml *Larutan baku*; *l* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak sikloheksan atau isopropil alkohol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Asam fosfat 0,1%.

Larutan B Asetonitril P

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI* dan trifenilmetanol, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,3 mg per ml dan 2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	75	25	Kesetimbangan
0-25	75→10	25→90	Gradien linier
25-35	10	90	Isokratik
35-45	10→75	90→25	Gradien linier
45-50	75	25	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif losartan dan trifenilmetanol berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,9; faktor ikutan puncak losartan tidak lebih dari 1,6. [*Catatan Waktu retensi trifenilmetanol lebih kurang 20 menit.*]

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; *r_s* adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A dan Larutan B Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5600 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg losartan kalium, C₂₂H₂₂ClKN₆O, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

TABLET LOSARTAN KALIUM

Losartan Potassium Tablet

Tablet Losartan Kalium mengandung Losartan Kalium, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Losartan Kalium BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air, awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan dan encerkan jika perlu bertahap dalam *Media disolusi* hingga kadar $L/1000$ mg per ml, L adalah kadar dalam mg seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikuot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 μm .

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 256 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{C_S}{L} \right) 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah kadar dalam mg yang tertera pada etiket; 900 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; 100 adalah faktor konversi ke persen.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 2,72 g kalium fosfat monobasa P dalam air, encerkan dengan air hingga 2000 ml. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P dan saring.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P -*Dapar* (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 17,42 g kalium fosfat dibasa P dalam 900 ml air. Atur pH hingga 8,0 dengan penambahan asam fosfat P . Encerkan dengan air hingga 1000 ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji persediaan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 65 ml *Pengencer*, kocok secara mekanik lebih kurang 30 menit. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume *Larutan uji persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. Saring dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi $L7$ dengan ukuran partikel 10 μm ; laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase losartan kalium, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar losartan kalium dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dalam *Larutan A* hingga kadar 0,0025 mg per ml.

Larutan batas kuantisasi Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *Larutan A* (1 dalam 10).

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Sistem kromatografi* dalam *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*:

simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku kuantisasi* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” puncak losartan pada penyuntikan pertama tidak lebih kecil dari 10, apabila tidak memenuhi, perbandingan “*signal to noise*” harus lebih besar dari 3 dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan lebih kecil dari 25%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Identifikasi puncak menggunakan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Losartan Kalium BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar losartan kalium dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak losartan dalam *Larutan baku*. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel		
Senyawa	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Losartan	1,0	-
1- <i>H</i> -Dimer ¹	2,4	0,5
2- <i>H</i> -Dimer ²	2,9	0,5
Total cemaran ³	-	1,0

¹ Garam kalium 5-[4'-({2-Butil-5-[(5-{4'-[(2-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1*H*-imidazol-1-il)metil]bifenil-2-il}-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-4-kloro-1*H*-imidazol-1-il)metil]bifenil-2-il]tetrazol.

² Garam kalium 5-[4'-({2-Butil-5-[(5-{4'-[(2-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1*H*-imidazol-1-il)metil]bifenil-2-il}-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-4-kloro-1*H*-imidazol-1-il)metil]bifenil-2-il]tetrazol.

³ Jumlah semua cemaran termasuk semua cemaran spesifik dan semua cemaran tidak spesifik yang setara atau lebih besar dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7,0 Larutkan 2,5 g kalium fosfat monobasa *P* dan 3,0 g natrium fosfat dibasa *P* dalam air, encerkan hingga 2000 ml. pH larutan ini mendekati 7,0. Saring melalui membran dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan.

Larutan A Campuran *Dapar pH 7,0-asetonitril P* (17:3).

Larutan B Asetonitril *P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama 12 mg *Losartan Kalium BPFi* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml air dan 5 ml

asam klorida 0,1 N. Masukkan labu tentukur pada oven 105° selama 1-2 jam, dan dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam klorida 0,1 N* atau *natrium hidroksida 0,1 N*. [Catatan *Larutan mengandung 1-H-dimer dan 2-H-dimer sehingga larutan mungkin keruh.*]

Larutan kesesuaian sistem Tambahkan 3 ml *asetonitril P* ke dalam 7 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan* untuk menjernihkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFi* larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml dan saring melalui membran dengan porositas 0,45 µm.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan *Larutan A* hingga 50% volume labu. Sonikasi selama 15 menit dengan sesekali dikocok. Sonikasi kembali selama 10 menit. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume *Larutan uji persediaan* secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Saring melalui penyaring PTFE atau yang setara dengan porositas 0,45 µm, gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	<i>Larutan A</i> (ml)	<i>Larutan B</i> (ml)	Eluasi
0-10	80→40	20→60	Gradien linier
10-11	40→80	60→20	Gradien linier
11-15	80	20	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak 1-*H*-dimer dan 2-*H*-dimer lebih besar dari 2,0; dan faktor ikutan puncak dari Losartan, 1-*H*-dimer dan 2-*H*-dimer lebih kecil dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Faktor ikutan dari puncak losartan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom lebih besar dari 3000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama lebih kurang lima kali waktu retensi losartan, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase losartan kalium, C₂₂H₂₂ClKN₆O, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

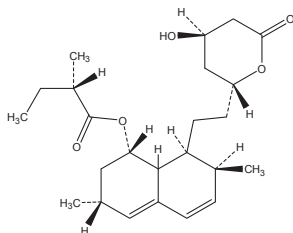
$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar losartan kalium dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

LOVASTATIN

Lovastatin



(*S*)-2-Asam metilbutirat, 8-ester dengan (4*R*, 6*R*)-6-[2-[(1*S*, 2*S*, 6*R*, 8*S*, 8*aR*)-1, 2, 6, 7, 8-8*a*-heksahidro-8-hidroksi-2, 6-dimetil-1-naftil]etil]tetrahidro-4-hidroksi-2*H*-piran-2-on [75330-75-5]

$C_{24}H_{36}O_5$

BM 404,54

Lovastatin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{24}H_{36}O_5$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Lovastatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku dengan aliran nitrogen. *Senyawa Sejenis A Lovastatin BPFI*, asam butanoat, 2-metil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-oktahidro-3,7-dimetil-8[2-(tetra-hidroksi-6-okso-2*H*-piran-2-il)etil]-1-naftalenil ester, [1*S* - [1*α* (*R**), 3*α*, 7*β*, 8*β*, (2*S**, 4*S**)- 8*αβ*]], $C_{24}H_{38}O_5$ BM 406,56; tidak boleh dikeringkan. Zat higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih, praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; larut dalam aseton, dalam asetonitril dan dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam heksan; tidak larut dalam air.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lovastatin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 μ g per ml dalam *asetonitril P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Lovastatin BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +324° dan +338°. Gunakan larutan 5 mg per ml dalam *asetonitril P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa Sejenis A Lovastatin Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-*asam fosfat* 0,01 *M* (13:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Lovastatin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lovastatin BPFI* dalam *asetonitril P* dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar masing-masing 2,0 μ g per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah tertentu *Lovastatin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap, hingga kadar lebih kurang 2,0 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dalam *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200-nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 μ m. Pertahankan suhu kolom pada 40°, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk lovastatin dan senyawa sejenis A lovastatin berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3; dan resolusi, *R*, antara lovastatin dan senyawa sejenis A lovastatin tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A lovastatin dalam lovastatin, dengan rumus :

$$2,5 F \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

F adalah faktor respons senyawa sejenis A lovastatin yang sama dengan 1,6; *C* adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot lovastatin dalam mg, dalam *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak

senyawa sejenis A lovastatin pada *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak lovastatin pada *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Tiap cemaran tidak lebih dari 0,2%; dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%.

Larutan A Buat larutan asam fosfat 0,001 M, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 M.

Larutan B Gunakan asetonitril P.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah tertentu Lovastatin BPFI dan “compactin”, larutkan dalam asetonitril P dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan asetonitril P hingga kadar masing-masing 2,0 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah tertentu Lovastatin BPFI, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan asetonitril P hingga kadar masing-masing 2,0 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dalam asetonitril P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 12,5 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 - 2	60	40	Isokratik
2 - 5	60 → 45	40 → 55	Gradien linier
5 - 8	45	55	Isokratik
8 - 16	45 → 10	55 → 90	Gradien linier
16- 25	10	90	Isokratik
25- 27	10 → 60	90 → 40	Gradien linier
27- 36	60	40	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk lovastatin dan “compactin” berturut turut lebih kurang 1,00 dan 0,85; resolusi, R , antara lovastatin dan “compactin” tidak kurang dari 3,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam lovastatin, dengan rumus:

$$2,5 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right) F$$

C adalah kadar Lovastatin BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot lovastatin dalam mg, dalam *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak lovastatin pada *Larutan baku*; F adalah faktor respons tiap cemaran yang sama dengan 1,4 untuk cemaran dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,73 dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya. Abaikan puncak yang kurang dari 0,04%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-asam fosfat 0,1% P (65:35), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Lovastatin BPFI, larutkan dalam asetonitril P hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Lovastatin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dengan aliran nitrogen. Simpan di tempat dingin.

TABLET LOVASTATIN

Lovastatin Tablet

Tablet Lovastatin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{24}H_{36}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lovastatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku dengan aliran nitrogen.

Identifikasi

A. Masukkan 1 tablet ke dalam tabung sentrifus, tambahkan 1 ml air dan 4,0 ml *asetonitril P*, kocok secara mekanik untuk menghancurkan tablet. Sonikasi selama 4 menit dan sentrifus selama 4 menit untuk memperoleh *Larutan uji*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku*, yang mengandung *Lovastatin BPFI* dengan kadar yang sama dengan *Larutan uji*, pada lempeng kromatografi dan lakukan prosedur seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281> dengan menggunakan campuran *sikloheksan P-kloroform P-isopropil alkohol P* (5:2:1) sebagai larutan pengembang.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Dapar Larutkan 1,38 g *natrium fosfat P monobasa* dan 20 g *natrium lauril sulfat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml, campur.

Media disolusi: 900 ml *Dapar*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{36}O_5$ terlarut dengan menggunakan metode seperti pada *Penetapan kadar*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{36}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 3,45 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml, campur.

Pelarut Isi gelas piala 1 liter dengan 900 ml air, tambahkan 3,0 ml *asam asetat glasial P*, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 20%, campur. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Campur larutan dengan *asetonitril P* (20:80).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar-metanol P* (5:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lovastatin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga diperoleh kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 40 mg *lovastatin*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan lebih kurang 150 ml *Pelarut*, dan sonikasi selama 20 menit. Dinginkan, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, campur. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Sentrifus sebagian dari larutan ini, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,5 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 45°, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 3,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *lovastatin*, $C_{24}H_{36}O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan di tempat terlindung cahaya, di tempat dingin atau pada suhu ruang terkendali.

MAGNESIUM HIDROKSIDA Magnesium Hydroxide

Magnesium hidroksida [1309-42-8]

$Mg(OH)_2$

BM 58,32

Magnesium Hidroksida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% $Mg(OH)_2$ yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Pemerian Serbuk putih, ringan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam encer.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) dalam *asam klorida 3 N* menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <1111> Antara 30,0% dan 33,0%; lakukan pemijaran pada suhu 800°, kenaikan suhu dilakukan secara bertahap hingga bobot tetap.

Garam larut Didihkan 2,0 g zat dengan 100 ml air dalam gelas piala bersumbat, selama 5 menit, saring saat masih panas, dinginkan dan encerkan filtrat dengan air hingga 100 ml. Titrasi 50 ml filtrat dengan *asam sulfat 0,10 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP*: diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml asam. Uapkan 25 ml filtrat encer hingga hampir kering dan keringkan pada suhu 105° selama 3 jam; bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Karbonat Didihkan campuran 0,10 g zat dengan 5 ml air, dinginkan dan tambahkan 5 ml *asam asetat 6 N*: terbentuk sedikit gelembung.

Kalsium Tidak lebih dari 1,5%.

Asam klorida encer, Larutan lantanum, Larutan baku, Blangko Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*.

Larutan uji Timbang saksama 250 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 30 ml *asam klorida encer*, jika perlu panaskan. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 200-ml berisi 4 ml *Larutan lantanum*, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; pengujian dilakukan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 1,0 g zat dalam 15 ml *asam klorida 3 N*, dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Mendekati akhir penguapan, residu sering diaduk, gerus hingga terbentuk serbuk kering. Larutkan serbuk dalam 20 ml air dan saring. Ke dalam filtrat yang menunjukkan reaksi netral terhadap *lakmus P*, tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan melarutkan 1 g dalam 20 ml *asam klorida 3 N*. Gunakan 10 ml *Enceran larutan baku timbal* (10 µg Pb) sebagai pembanding.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*, goyang hingga larut. Tambahkan 100 ml air, atur pH larutan hingga 7 (gunakan indikator kertas pH) dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 5 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 0,15 ml *hitam*

eriokrom T LP, dan titrasi menggunakan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga titik akhir berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg Mg(OH)₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MAGNESIUM KARBONAT

Magnesium Carbonate

Magnesium karbonat (1:1) Hidrat [23389-33-5]

Anhidrat [546-93-0]

BM 84,31

Magnesium Karbonat adalah magnesium karbonat basa hidrat atau magnesium karbonat hidrat, mengandung tidak kurang dari 40,0% dan tidak lebih dari 43,5% Magnesium Oksida (MgO).

Pemerian Serbuk putih, ruah, rapuh; tidak berbau dan stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, tetapi menimbulkan reaksi sedikit basa; larut dalam asam encer dengan menimbulkan gelembung; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larut seperti efervesen dalam *asam klorida 3 N*, menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 4 bpj; lakukan penetapan menggunakan 750 mg zat yang dilarutkan dalam 25 ml *asam klorida 3 N*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Kalsium Tidak lebih dari 0,45%; [*Catatan Larutan baku kalsium untuk absorpsi serapan atom menggunakan larutan baku kalsium persediaan seperti tertera dibawah. Kadar Larutan baku dan Larutan uji dapat dimodifikasi agar masuk dalam daerah rentang kerja alat.*]; lakukan pengujian sebagai berikut:

Asam klorida encer Encerkan 100 ml *asam klorida P* dengan air hingga 1000 ml.

Larutan lantanum Larutkan 58,65 g lantanum oksida ke dalam 400 ml air, tambahkan 250 ml *Asam klorida encer* perlahan sambil diaduk sampai larut, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Keringkan 249,7 mg kalsium karbonat pada suhu 300° selama 3 jam, masukkan ke dalam desikator selama 2 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dengan sedikit *Asam klorida encer*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml; 5 ml; 10 ml; dan 15 ml masing-masing ke dalam labu tentukur 1000-ml, berisi 20 ml *Larutan lantanum* dan 40 ml *Asam klorida encer*, tambahkan air sampai tanda. *Larutan baku*

berturut-turut mengandung 1,0; 5,0; 10,0; 15,0 µg kalsium per ml.

Blangko Pipet 4 ml *Larutan lantanum* dan 10 ml *Asam klorida encer* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 250 mg zat ke dalam gelas piala, tambahkan 30 ml *Asam klorida encer*, aduk sampai larut, jika perlu panaskan. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 200-ml yang berisi 4 ml *Larutan lantanum*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara spektrofotometri serapan atom dilengkapi dengan lampu tabung katoda kalsium dan pembakar nitro oksida-asetilen pada garis emisi kalsium 422,7 nm. Lakukan penetapan *Blangko*. Tetapkan kadar kalsium dalam µg per ml dalam *Larutan uji* menggunakan kurva kalibrasi. Hitung persentase kalsium dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{0,001 CV}{W} \right)$$

C adalah kadar; 0,001 adalah konversi dari µg per ml menjadi mg per ml; *V* adalah volume *Larutan uji* dalam ml; dan *W* adalah jumlah zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 30 bpj; pengujian dilakukan sebagai berikut: larutkan 0,67 g zat dengan 10 ml *asam klorida 3 N* dalam krus yang sesuai, uapkan larutan di atas tangas air sampai kering. Pijarkan pada 550±25° sampai semua bahan karbonat terpakai. Larutkan residu dalam 15 ml air dan 5 ml *asam klorida P*, uapkan sampai kering. Mendekati akhir penguapan, residu sering diaduk, gerus hingga terbentuk serbuk kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, dan uapkan dengan cara yang sama seperti sebelum kering. Larutkan kembali residu dalam 20 ml air, saring jika perlu dan tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan air hingga 25 ml.

Besi Tidak lebih dari 200 bpj; pengujian dilakukan sebagai berikut: didihkan 50 mg zat dengan 5 ml *asam nitrat 2 N* selama 1 menit. Dinginkan, larutkan dengan air hingga 45 ml, tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan campur.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 30,0 ml *asam sulfat 1 N LV*, tambahkan *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Catat pemakaian *natrium hidroksida 1 N LV*, dalam ml (*V_A*). Lakukan titrasi terhadap *blangko*, catat volume pemakaian *natrium hidroksida 1 N LV* dalam ml (*V_B*). Hitung volume pemakaian *asam sulfat 1 N*, *V_S* dalam ml, yang digunakan dengan rumus:

$$(V_B - V_A) \times N_{NaOH}$$

N_{NaOH} adalah normalitas larutan natrium hidroksida. Hitung pemakaian *asam sulfat 1 N*, dalam ml (*V_{Ca}*), untuk penetapan kadar dengan rumus:

$$\frac{(W \times L_{Ca})}{(100 \times 20,04)}$$

W adalah bobot magnesium oksida dalam mg; *L_{Ca}* adalah kadar kalsium dalam persen; seperti ditetapkan pada *Kalsium*.

Tiap ml asam sulfat 1 N setara dengan 20,04 mg Ca

Hitung jumlah MgO dalam persen, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20,15 \left(\frac{V_S - V_{Ca}}{W} \right) 100$$

Tiap ml asam sulfat 1 N setara dengan 20,15 mg MgO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MAGNESIUM OKSIDA Magnesium Oxide

Magnesium Oksida [1309-48-4]

MgO

BM 40,30

Magnesium Oksida mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 100,5% MgO setelah dipijarkan.

Pemerian Serbuk atau serbuk granul putih; sangat ruah atau relatif padat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam asam encer; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan dalam *asam klorida encer P*, menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <1111> Tidak lebih dari 10%; penetapan dilakukan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, di dalam krus platina yang telah ditara, lakukan pemijaran pada suhu 800±25° hingga bobot tetap.

Alkali bebas dan Garam larut Tidak lebih dari 2,0%; penetapan dilakukan sebagai berikut: didihkan 2,0 g zat dalam 100 ml air selama 5 menit dalam gelas piala bersumbat, saring dalam keadaan panas. Pada 50 ml filtrat dingin tambahkan *merah metil LP* dan titrasi dengan *asam sulfat 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml. Uapkan 25 ml sisa filtrat hingga hampir kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 0,1%; penetapan dilakukan sebagai berikut: Campur 2 g zat dengan 75 ml

air, tambahkan sedikit *asam klorida P*, kocok sampai larut sempurna, didihkan selama 5 menit. Jika diperoleh zat tidak larut, saring, cuci dengan air, hingga air cucian bebas dari klorida, pijarkan.

Kalsium Tidak lebih dari 1,1%.

Asam klorida encer, Larutan lantanum, Larutan baku, Blangko Lakukan seperti tertera pada *Kalsium dalam Magnesium Karbonat*.

Larutan uji Masukkan 250 mg zat yang baru dipijarkan ke dalam gelas piala, tambahkan 30 ml *Asam klorida encer*, aduk hingga larut, jika perlu panaskan. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 200-ml yang berisi 4 ml *Larutan lantanum*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kalsium dalam Magnesium Karbonat*. Hitung persentase kalsium dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{0,001CV}{W} \right)$$

C adalah kadar; 0,001 adalah konversi dari µg per ml ke mg per ml; *V* adalah volume *Larutan uji* dalam ml; *W* adalah jumlah magnesium oksida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; pengujian dilakukan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 35 ml *asam klorida 3 N*, uapkan larutan di atas tangas uap sampai kering. Menjelang akhir penguapan, aduk sering untuk menghancurkan residu hingga diperoleh serbuk kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, uapkan hingga kering dengan cara yang sama. Larutkan kembali residu dalam 20 ml air, jika perlu saring dan encerkan dengan air hingga 40 ml. Pada 20 ml larutan tambahkan air hingga 25 ml.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,05%; pengujian dilakukan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Didihkan 40 mg zat dengan 5 ml *asam nitrat 2 N* selama 1 menit. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 50 ml. Encerkan 25 ml larutan dengan air hingga 45 ml dan tambahkan 2 ml *asam klorida P*.

Kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat <891>
Metode I Lakukan seperti tertera pada prosedur *Kerapatan serbuk ruahan*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, pijarkan di dalam krus platina yang telah ditara hingga bobot tetap. Timbang saksama residu, larutkan dalam 30,0 ml *asam sulfat 1 N LV*, tambahkan *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Volume *asam sulfat 1 N* yang bereaksi dikurangi dengan volume asam sulfat yang setara dengan kalsium yang terdapat dalam zat adalah volume *asam sulfat 1 N* yang setara dengan MgO di dalam zat yang digunakan. Catat pemakaian *natrium*

hidroksida 1 N LV, dalam ml (*V_A*). Lakukan titrasi terhadap blangko, catat volume pemakaian *natrium hidroksida 1 N LV* dalam ml (*V_B*). Hitung volume pemakaian *asam sulfat 1 N*, *V_S* dalam ml, yang digunakan dengan rumus:

$$(V_B - V_A) \times N_{NaOH}$$

N_{NaOH} adalah normalitas larutan natrium hidroksida. Hitung pemakaian *asam sulfat 1 N*, dalam ml (*V_{Ca}*), untuk penetapan kadar dengan rumus:

$$\frac{(W \times L_{Ca})}{(100 \times 20,04)}$$

W adalah bobot magnesium oksida dalam mg; *L_{Ca}* adalah kadar kalsium dalam persen seperti diperoleh pada *Kalsium*.

Tiap ml asam sulfat 1 N setara dengan 20,04 mg Ca

Hitung persentase MgO dalam zat dengan rumus:

$$20,15 \left(\frac{V_S - V_{Ca}}{W} \right) 100$$

Tiap ml asam sulfat 1 N setara dengan 20,15 mg MgO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Etiket menunjukkan kerapatan ruahan. Kepadatan dapat ditunjukkan dalam bentuk kisaran.

MAGNESIUM STEARAT

Magnesium Stearate

Magnesium stearat [557-04-0]

Magnesium Stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari Magnesium Stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO.

Pemerian Serbuk halus, putih dan voluminus; bau lemah khas; mudah melekat di kulit; bebas dari butiran.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Identifikasi

A. Campur 25 g zat dengan 200 ml air panas, tambahkan 60 ml *asam sulfat 2 N*, panaskan sambil sering diaduk hingga asam lemak terpisah sempurna sebagai suatu lapisan jernih. Pisahkan lapisan air, dan simpan

untuk *Identifikasi B*. Cuci lapisan asam lemak dengan air mendidih hingga bebas sulfat, kumpulkan dalam gelas piala kecil, hangatkan di atas tangas uap hingga air memisah dan asam lemak menjadi jernih. Biarkan dingin, dan buang lapisan air. Kemudian lelehkan asam lemak. Saring panas-panas ke dalam gelas piala kering, dan keringkan pada suhu 100° selama 20 menit, suhu beku padatan asam lemak tidak kurang dari 54°.

B. Lapisan air yang diperoleh dari pemisahan asam lemak pada *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba<51> Angka lempeng total tidak lebih dari 1000 per g dan tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: pijarkan 500 mg zat pada suhu 475° - 500° selama 15 - 20 menit. Dinginkan, tambahkan 3 tetes *asam nitrat P*, uapkan di atas api kecil hingga kering dan pijarkan kembali pada suhu 475° - 500° selama 30 menit. Larutkan residu dalam 1 ml campuran volume sama *asam nitrat P* dan air, cuci beberapa kali dengan air ke dalam corong pisah. Tambahkan 3 ml *Larutan ammonium sitrat* dan 0,5 ml *Larutan hidroksilamin hidroklorida* dan basakan dengan *ammonium hidroksida P* terhadap *merah fenol LP*. Tambahkan 10 ml larutan *kaliun sianida LP*. Segera ekstraksi berturut-turut dengan 5 ml *Larutan pengestraksi ditizon*. Alirkan setiap ekstrak ke dalam corong pisah lainnya, hingga larutan ditizon terakhir tetap berwarna hijau. Kocok campuran ekstrak selama 30 detik dengan 20 ml *asam nitrat 0,2 N*, dan buang lapisan kloroform. Tambahkan ke dalam larutan asam 4,0 ml *Larutan ammonia sianida* dan 2 tetes *Larutan hidroksilamin hidroklorida*. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku ditizon*, kocok selama 30 detik. Saring lapisan kloroform melalui kertas saring yang telah dicuci dengan asam ke dalam tabung pembanding warna dan bandingkan warna yang terjadi dengan larutan baku yang disiapkan sebagai berikut: ke dalam 20 ml *asam nitrat 0,2 N*, tambahkan 5 ug timbal, 4 ml *Larutan ammonia sianida* dan 2 tetes *larutan hidroksilamin hidroklorida*, kocok dengan 10,0 ml *Larutan baku ditizon* selama 30 detik. Saring melalui kertas saring yang dicuci dengan asam ke dalam tabung pembanding warna. Warna dari larutan uji tidak lebih gelap dari larutan baku.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, dididihkan dengan 50 ml *asam sulfat 0,1 N* selama lebih kurang 30 menit atau hingga lapisan asam lemak terpisah jernih, jika perlu tambahkan air untuk mempertahankan volume. Dinginkan, saring dan cuci penyaring dan labu dengan air hingga air cucian terakhir tidak bereaksi asam terhadap *lakmus P*. Netralkan filtrat terhadap *lakmus P* dengan *natrium hidroksida 1 N*. Sambil diaduk dengan

pengaduk magnetik, titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sebagai berikut: tambahkan lebih kurang 30 ml melalui buret 50 ml kemudian tambahkan 5 ml *dapar ammonia-amonium klorida LP* dan 0,15 ml *hitam eriokrom LP* dan lanjutkan titrasi hingga berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,015 mg MgO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MAGNESIUM SULFAT

Garam Inggris

Magnesium Sulfate



MgSO ₄ ·H ₂ O	BM 138,36
MgSO ₄ ·7H ₂ O [10034-99-8]	BM 246,48
Anhidrat [7487-88-9]	BM 120,37

Magnesium Sulfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% MgSO₄ yang dibuat anhidrat dengan pemijaran.

Pemerian Hablur halus; tidak berwarna, biasanya berbentuk jarum; rasa dingin, asin dan pahit. Merekah dalam udara kering dan hangat.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut dalam air; mudah larut secara perlahan dalam gliserin; agak sukar larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* dan *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 9,2; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan pengujian menggunakan 1,0 g zat; kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Susut pengeringan <1021> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <1111> Antara 13,0% dan 16,0% untuk bentuk anhidrat; 22,0% dan 28,0% untuk bentuk monohidrat; 40,0% dan 52,0% untuk bentuk heptahidrat; lakukan penetapan dengan menimbang saksama lebih kurang 1 g zat dalam krus, panaskan pada suhu 105° selama 2 jam, pijarkan dalam tanur pada suhu 450±25° hingga bobot tetap.

Besi <331>

Magnesium Sulfat Untuk Penggunaan Sediaan Non Parenteral Tidak lebih dari 20 bpj. Larutkan 500 mg zat dalam 40 ml air dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Batas Besi* <331>.

Magnesium Sulfat Untuk Penggunaan Sediaan Parenteral Tidak lebih dari 0,5 bpj. [Catatan Bilas semua alat gelas yang digunakan dalam pengujian ini dengan Asam klorida encer.]

Asam klorida encer Encerkan 1 ml asam klorida P, hingga 1000 ml air.

Larutan amonium asetat Masukkan 250 g amonium asetat P ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dengan air sampai tanda.

Larutan asam askorbat Masukkan 1,34 g asam askorbat P ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan air sampai tanda. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

Pereaksi warna Masukkan 380 mg garam dinatrium 3-(2-piridil)-5,6-di-(2-furil)-1,2,4-triazin-5',5''-asam disulfonat, ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan Larutan ammonium asetat, jika perlu kocok secara mekanik, encerkan dengan Larutan ammonium asetat sampai tanda. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

Enceran larutan baku besi Pipet 5 ml Larutan baku besi ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Asam klorida encer sampai tanda. Larutan ini mengandung besi lebih kurang 1,0 µg per ml.

Larutan baku Pipet Enceran larutan baku besi 2 ml; 5 ml dan 10 ml ke dalam masing-masing labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Asam klorida encer hingga 35 ml. Larutan masing-masing mengandung besi lebih kurang 2,0; 5,0 dan 10,0 µg besi.

Larutan uji Masukkan 10,0 g zat ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan Asam klorida encer hingga 35 ml dan jika perlu sonikasi agar zat larut sempurna.

Blangko Gunakan 35 ml Asam klorida encer dalam labu tentukur 50-ml.

Prosedur Pada masing-masing labu tentukur yang berisi Larutan baku, Larutan uji, Blangko, tambahkan 5 ml Larutan asam askorbat dan 5 ml Pereaksi warna. Encerkan masing-masing dengan Asam klorida encer sampai tanda. Diamkan selama 10 menit. Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 594 nm dengan spektrofotometer yang sesuai, gunakan Blangko sebagai pengaturan alat ke angka nol. Plot nilai serapan larutan baku terhadap kandungan besi dalam µg per 50 ml dan tarik garis lurus terbaik yang melalui tiga titik yang diplot. Dari grafik tersebut tetapkan kandungan besi dari Larutan uji dalam µg per 50 ml (C). Hitung jumlah besi dalam bpj dalam zat yang digunakan dengan mengalikan C dengan 0,1.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan pengujian menggunakan 2 g zat dalam 25 ml air.

Selenium <391> Tidak lebih dari 0,003%; lakukan pengujian menggunakan 200 mg zat dalam 50 ml asam nitrat 0,25 N.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg residu yang diperoleh pada penetapan Sisa pemijaran, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan sedikit asam klorida 3 N hingga larut sempurna. Atur pH hingga 7 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N menggunakan kertas indikator pH, tambahkan 5 ml dapar

amonias-amonium klorida LP dan 0,15 ml hitam erikrom LP, titrasi dengan dinatrium edetat 0,05 M LV sampai berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 6,018 mg MgSO_4

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk kering, monohidrat atau heptahidrat. Magnesium sulfat untuk penggunaan parenteral atau tidak untuk penggunaan parenteral harus tertera pada etiket. Sebagai tambahan pada etiket dapat dicantumkan tujuan penggunaan untuk sediaan non parenteral.

INJEKSI MAGNESIUM SULFAT Magnesium Sulfate Injection

Injeksi Magnesium Sulfat adalah larutan steril Magnesium Sulfat dalam Air untuk Injeksi. Mengandung Magnesium Sulfat, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, yang setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Menunjukkan reaksi Magnesium cara A dan Sulfat cara A, B dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,09 unit Endotoksin FI per mg magnesium sulfat.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi volume kecil.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg magnesium sulfat anhidrat, masukkan ke dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Atur pH hingga 7 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N (menggunakan kertas indikator pH), tambahkan 5 ml dapar amonias-amonium klorida LP dan 0,15 ml hitam erikrom T LP, titrasi dengan dinatrium edetat 0,05 M LV sampai berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 12,32 mg $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Etiket menunjukkan kadar osmolar total dalam mol per liter. Jika kemasan mengandung kurang dari 100 ml atau jika pada etiket tertera bahwa injeksi tidak digunakan langsung, tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, pada etiket dapat tertera kadar osmolar total dalam mOsmol per ml.

MAGNESIUM TRISILIKAT

Magnesium Trisilicate

Magnesium silikat hidrat

($\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$) [39365-87-2]

BM 278,88

2MgO.3SiO₂[14987-04-3]

BM 260,86

Magnesium Trisilikat adalah senyawa magnesium oksida dan silikon dioksida dengan berbagai perbandingan kandungan air. Mengandung tidak kurang dari 20,0% magnesium oksida (MgO) dan tidak kurang dari 45,0% silikon dioksida (SiO₂).

Pemerian Serbuk halus; putih; tidak berbau, tidak berasa, tanpa butiran.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; terurai oleh asam mineral.

Identifikasi

A. Campur lebih kurang 500 mg zat dengan 10 ml *asam klorida 3 N*, saring, dan netralkan filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N*, menggunakan kertas lakmus. Filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Buat butiran dengan melebur sejumlah hablur *natrium amonium fosfat P* pada sengkeli platina pada pembakar Bunsen. Satukan butiran panas yang transparan tersebut dengan zat dan lebur kembali, silika yang mengapung di sekitar butiran, sewaktu pendinginan, membentuk butiran buram dengan bentuk seperti jala.

Air <1031> *Metode III* Antara 17,0% dan 34,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam krus platina bertutup yang telah ditara. Panaskan krus secara bertahap, kemudian pijarkan hingga bobot tetap.

Garam larut Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengujian sebagai berikut: didihkan 10,0 g zat dengan 150 ml air selama 15 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, diamkan selama 15 menit, saring dengan penghisapan. Masukkan filtrat ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Uapkan 50,0 ml larutan tersebut yang setara dengan 2,5 g trisilikat dalam cawan platina yang telah ditara sampai kering, pijarkan perlahan-lahan sampai bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 38,0 mg.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,055%; pengujian dilakukan menggunakan 20 ml filtrat yang telah diencerkan seperti tertera pada *Garam larut* yang setara dengan 1 g magnesium trisilikat: larutan uji tidak lebih keruh dari larutan yang mengandung 0,75 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengujian sebagai berikut: tambahkan 2 ml *asam fluorida P* pada residu yang diperoleh pada *Garam larut*, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Campur residu dengan air, pindahkan ke dalam penyaring, dan cuci dengan lebih kurang 50 ml air. Didihkan filtrat, tambahkan 0,1 ml *asam klorida P* dan 5 ml *barium klorida LP*. Pertahankan suhu campuran mendekati titik didih selama 1 jam, saring, cuci endapan dengan air, keringkan dan pijarkan sampai bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 30 mg.

Alkali bebas Tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* ke dalam 20 ml filtrat yang telah diencerkan seperti tertera pada *Garam larut* yang setara dengan 1 g trisilikat: jika terjadi warna merah muda, diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml *asam klorida 0,10 N* untuk menghilangkan warna.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan pengujian sebagai berikut: didihkan 2,67 g zat dengan campuran 50 ml air dan 5 ml *asam klorida P* selama 20 menit, tambahkan air untuk mempertahankan volume selama pendidihan. Tambahkan *amonium hidroksida P* hingga campuran hanya bereaksi dengan sedikit asam terhadap kertas lakmus. Saring dengan pengisapan, cuci dengan 15-20 ml air, kumpulkan air cucian dengan filtrat. Tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih. Hilangkan warna merah muda dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), dan tambahkan 8 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100). Encerkan dengan air hingga 100 ml dan gunakan 25 ml sebagai *Larutan uji*.

Kapasitas penetralan asam Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca. Tambahkan 30,0 ml *asam klorida 0,1 N LV* dan 20 ml air. Letakkan labu dalam tangas dan pertahankan pada suhu 37°. Kocok campuran sesekali selama 4 jam pemanasan, tetapi diamkan tanpa dikocok pada 15 menit terakhir. Dinginkan sampai suhu ruang. Tambahkan *merah metil LP* pada 25,0 ml bening, titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*: 1 g magnesium trisilikat dihitung sebagai zat anhidrat, memerlukan tidak kurang dari 140 ml dan tidak lebih dari 160 ml *asam klorida 0,10 N*.

Penetapan kadar magnesium oksida Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Tambahkan 50,0 ml *asam sulfat 1 N LV* dan digesti di atas tangas uap selama 1 jam. Dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan *jingga metil LP*, titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap ml asam sulfat 1 N
setara dengan 20,15 mg MgO

Penetapan kadar silikon dioksida Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, masukkan ke dalam cawan platina kecil. Tambahkan 10 ml *asam sulfat 1 N*, panaskan di atas tangas uap hingga kering tanpa ditutup. Tambahkan 25 ml air pada residu, dan digesti di atas tangas uap selama 15 menit. Enaptuangkan beningan melalui kertas saring bebas abu dengan penghisapan, cuci endapan tiga kali dengan air panas, enaptuangkan tiap kali melalui kertas saring. Pindahkan endapan ke penyaring, cuci dengan air panas. Masukkan kertas penyaring dan isinya ke dalam cawan platina yang telah digunakan sebelumnya. Panaskan hingga kering, pijarkan selama 30 menit, dinginkan, dan timbang. Basahi residu dengan air, tambahkan 6 ml *asam fluorida P* dan 3 tetes *asam sulfat P*. Uapkan sampai kering, pijarkan selama 5 menit, dinginkan dan timbang; kehilangan bobot menunjukkan bobot SiO₂.

Perbandingan SiO₂ terhadap MgO Antara 2,10 dan 2,37; lakukan perhitungan dengan cara membagi persentase SiO₂ yang diperoleh pada *Penetapan kadar silikon dioksida* dengan persentase MgO yang diperoleh pada *Penetapan kadar magnesium oksida*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MALAM KUNING

Cera Flava

Malam Kuning adalah hasil pemurnian malam dari sarang madu lebah *Apis mellifera* Linne (Familia *Apidae*).

[Catatan Untuk memenuhi spesifikasi monografi ini, malam lebah mentah yang digunakan untuk pembuatan Malam kuning harus memenuhi Uji kekeruhan penyabunan.]

Pemerian Padatan; kuning sampai coklat keabuan; berbau enak seperti madu. Agak rapuh bila dingin, dan bila patah membentuk granul, patahan non-hablur. Menjadi lunak oleh suhu tangan. Bobot jenis lebih kurang 0,95.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dingin. Etanol mendidih melarutkan asam serotat dan sebagian dari mirisin, yang merupakan kandungan malam kuning. Larut sempurna dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak atsiri. Larut sebagian dalam benzen dan karbon disulfida dingin; pada suhu lebih kurang 30° larut sempurna dalam benzen, dan dalam karbon disulfida.

Syarat lain Memenuhi syarat untuk *Jarak lebur*, *Uji kekeruhan penyabunan*, *Lemak atau asam lemak*, *Malam*

Jepang, *Rosin dan sabun*, *Bilangan asam*; dan *Bilangan ester* seperti yang tertera pada *Malam Putih*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MALAM PUTIH

Cera Alba

Malam Putih adalah hasil pemurnian dan pengelantangan *Malam Kuning* yang diperoleh dari sarang lebah madu *Apis mellifera* Linné (Familia *Apidae*) dan memenuhi syarat *Uji kekeruhan penyabunan*.

Pemerian Padatan putih kekuningan, sedikit tembus cahaya dalam keadaan lapisan tipis; bau khas lemah dan bebas bau tengik. Bobot jenis lebih kurang 0,95.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dingin. Etanol mendidih melarutkan asam serotat dan bagian dari mirisin, yang merupakan kandungan malam putih. Larut sempurna dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan minyak atsiri. Sebagian larut dalam benzen dingin dan dalam karbon disulfida dingin. Pada suhu lebih kurang 30° larut sempurna dalam benzen, dan dalam karbon disulfida.

Jarak lebur <1021> *Metode IV* Antara 62° dan 65°.

Uji kekeruhan penyabunan Masukkan 3,0 g zat dalam labu didih alas bulat 100 ml yang dipasang dengan sambungan kaca. Tambahkan 30 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: larutkan 40 g *kalium hidroksida P* dalam lebih kurang 900 ml *etanol bebas aldehida P* dan suhu diatur tidak lebih dari 15°, setelah larut sempurna hangatkan hingga suhu kamar dan tambahkan lagi *etanol bebas aldehida P* sampai 1000 ml. Refluks campuran perlahan-lahan selama 2 jam. Pada akhir tahap ini, buka labu, masukkan termometer ke dalam larutan dan letakkan labu ke dalam wadah berisi air dengan suhu 80°. Putar labu dalam tangas sampai larutan mendingin: larutan tidak boleh menunjukkan kekeruhan atau bentuk tetesan sebelum suhu mencapai 65°.

Lemak atau asam lemak, malam Jepang, rosin, dan sabun Timbang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 35 ml *natrium hidroksida 3,5 N*, dididihkan selama 30 menit. Pertahankan volume dengan sesekali menambahkan air, dan biarkan campuran mendingin pada suhu kamar selama lebih kurang 2 jam: malam akan memisah, meninggalkan cairan jernih, keruh atau tembus cahaya, tetapi tidak buram. Saring campuran dingin dan asamkan filtrat jernih dengan *asam klorida P*: cairan tetap jernih atau menunjukkan tidak lebih dari sedikit kekeruhan atau endapan.

Bilangan asam <491> Antara 17 dan 24; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 3 g zat, masukkan dalam labu 200 ml,

tambahkan 25 ml *etanol mutlak P* netral, hangatkan sampai lebur, kocok campuran, tambahkan 1 ml *fenoltalein LP* dan titrasi dengan cairan hangat *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* sampai warna merah muda tetap.

Bilangan ester <491> Antara 72 dan 79; lakukan penetapan sebagai berikut: pada larutan hasil dari penetapan *Bilangan asam* tambahkan 25,0 ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* dan 50 ml *etanol bebas aldehida P*, refluks selama 4 jam dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blanko.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MANGAN SULFAT

Manganese Sulfate

Mangan (2+)sulfat (1:1)monohidrat [10034-96-5]
 $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ BM 169,02
Anhidrat [7785-87-7] BM 151,00

Mangan Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Pemerian Hablur; merah pucat sedikit merekah atau serbuk lembayung; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Mangan* dan *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <1111> Antara 10,0% dan 13,0%; lakukan pemijaran pada suhu 450° hingga bobot tetap.

Senyawa tidak diendapkan oleh amonium sulfida Tidak lebih dari 0,5%; pengujian dilakukan sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam 90 ml air, tambahkan 5 ml *amonium hidroksida P*, hangatkan larutan dan alirkan *hidrogen sulfida P* ke dalamnya selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan air hingga 100 ml, campur, biarkan sampai mengendap sempurna. Enaptuangkan beningan melalui penyaring, masukkan 50 ml filtrat ke dalam cawan yang telah ditara, uapkan sampai kering dan mula-mula pijarkan perlahan dan akhirnya pada suhu 800°±25°: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

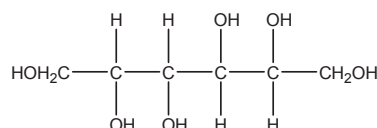
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, larutkan dalam 200 ml air. Tambahkan lebih kurang 10 mg *asam askorbat P*, tambahkan dari buret *dinatrium edetat 0,05 M LV* lebih kurang 25 ml, kemudian tambahkan 10 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan lebih kurang 0,15 ml *hitam eriokrom T LP*. Lanjutkan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 8,451 mg $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

MANITOL

Mannitol



D-Manitol [69-65-8]

C₆H₁₄O₆

BM 182,17

Manitol mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 101,5% C₆H₁₄O₆, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Total gula, polihidrat alkohol lain, heksitol anhidrat, jika terdeteksi tidak termasuk dan tidak dihitung sebagai cemaran lain.

Pemerian Serbuk hablur putih atau granul mengalir bebas; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam larutan basa; sukar larut dalam piridin; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Manitol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Manitol BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 165° dan 169°.

Rotasi jenis <1081> Antara +137° dan +145°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 1 g zat yang ditimbang saksama ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml larutan *amonium molibdat P* (1 dalam 10), jika perlu saring terlebih dahulu. Tambahkan 20 ml *asam sulfat 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Keasaman Larutkan 5,0 g zat dalam 50 ml *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 3 tetes *fenoltalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV* sampai titik akhir warna merah muda; diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml *natrium hidroksida 0,020 N* untuk menetralkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,007%; pengujian dilakukan menggunakan 2,0 g zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,01%; pengujian dilakukan menggunakan 2,0 g zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 1 bpj.

Gula mereduksi Tambahkan 1 ml larutan jenuh manitol (lebih kurang 200 mg) ke dalam 5 ml *tembaga(II) sitrat alkali LP*. Panaskan dalam tangas air mendidih selama 5 menit: hanya terbentuk sedikit sekali endapan. Jumlah yang ditetapkan dalam uji ini tidak termasuk yang ditetapkan dalam cemarkan lain.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Air yang telah diawaudarkan.

Larutan resolusi Larutkan sorbitol dan *Manitol BPFI* dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 4,8 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Manitol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 4,8 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 10 ml air dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias yang dipertahankan pada suhu tetap dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L19*. Atur suhu kolom antara 30° - 85°, pertahankan $\pm 2^\circ$ dari suhu yang dipilih, laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Pada kondisi yang sama lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sorbitol dan manitol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg, manitol, $C_6H_{14}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Manitol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI MANITOL

Mannitol Injection

Injeksi Manitol adalah larutan steril atau larutan lewat jenuh Manitol dalam *Air untuk Injeksi*. Bila terjadi penghabluran perlu dilakukan penghangatan atau pemanasan dalam otoklaf sebelum digunakan. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_6H_{14}O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Tidak mengandung zat antimikroba.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Uapkan sejumlah residu injeksi di atas tangas uap sampai kering, keringkan sisa pada suhu 105° selama 4 jam. Residu memenuhi uji berikut, pada 3 ml larutan *katekol P* dalam air (1 dalam 10) yang dibuat segar, tambahkan 6 ml *asam sulfat P* dengan pendinginan. Masukkan masing-masing 3 ml larutan ini ke dalam 2 tabung reaksi. Pada salah satu tabung tambahkan 0,3 ml air (pereaksi blangko) dan pada tabung yang lain tambahkan 0,3 ml larutan residu (manitol) dalam air (1 dalam 10). Panaskan tabung di atas api langsung selama lebih kurang 30 detik: larutan dalam tabung yang berisi manitol berwarna merah muda gelap atau merah anggur dan larutan dalam tabung berisi pereaksi blangko berwarna merah muda terang.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan secara potensiometrik menggunakan larutan sebagai berikut: Pada sejumlah larutan injeksi tambahkan 0,3 ml larutan *kalium klorida P* jenuh untuk setiap 100 ml dan jika perlu encerkan dengan air hingga kadar manitol 5%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Rotasi jenis <1081> Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g manitol seperti tertera pada *Penetapan kadar*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutan ini memenuhi syarat penetapan *Rotasi jenis* pada *Manitol*.

Endotoksin bakteri Tidak lebih dari 0,04 unit Endotoksin FI per mg manitol apabila jumlah yang tertera pada etiket injeksi 10% atau kurang, dan tidak lebih dari 2,5 unit *Endotoksin FI* per g manitol apabila jumlah yang tertera pada etiket injeksi lebih dari 10%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri* <201>.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, jika perlu encerkan dengan *Air untuk Injeksi* hingga kadar tidak lebih dari 10% C₆H₁₄O₆.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan resolusi, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Manitol*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Manitol BPFI*, larutkan dalam air dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 500 mg manitol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Manitol*. Hitung jumlah dalam mg per ml manitol, C₆H₁₄O₆, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

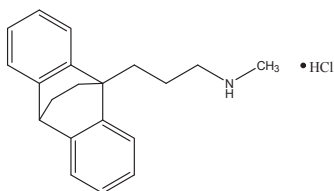
$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *C* adalah kadar *Mannitol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca atau plastik, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

MAPROTILIN HIDROKLORIDA

Maprotiline Hydrochloride



N-Metil-9,10-entanoantrasena-9(10H)-propilamina hidroklorida [10347-81-6]

C₂₀H₂₃N.HCl

BM 313,86

Maprotilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₀H₂₃N.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam isooktan.

Baku pembanding *Maprotilin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Maprotilin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Maprotilin Hidroklorida BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm dan 272 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 200) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291> untuk alkaloid hidroklorida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran 2-butanol *P* -etil asetat *P*-amonium hidroksida 2 *N* (6:3:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang telah dicuci dengan kloroform dengan cara mengalirkan kloroform di seluruh permukaan lempeng, dan dikeringkan pada suhu 100° selama 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Maprotilin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg; 0,08 mg; 0,06 mg; 0,04 mg; 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada *Penjerap*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang sebelumnya telah dijenuhkan selama 1 jam dengan meletakkan gelas piala berisi 25 ml *amonium hidroksida P* pada dasar bejana. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Paparkan lempeng

dengan uap *asam klorida P* selama 30 menit, dan pada lampu ultraviolet intensitas tinggi (1000 - 1600 watt) hingga bercak dari *Enceran larutan baku* 0,02 mg per ml tampak jelas. Bandingkan kromatogram di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* dan jumlah intensitas seluruh bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dibandingkan dengan bercak utama *Larutan baku* dan semua *Enceran larutan baku*, tidak lebih dari 1,0%. [Perhatian Lampu ultraviolet memancarkan radiasi ultraviolet yang berbahaya bagi mata dan kulit.]

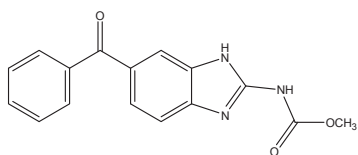
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 25 ml *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel berisi *litium klorida P* jenuh dalam *asam asetat glasial P* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 31,39 mg $C_{20}H_{23}N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MEBENDAZOL

Mebendazole



Metil 5-benzil-2-benzimidazolkarbamat [31431-39-7]
 $C_{16}H_{13}N_3O_3$ BM 295,29

Mebendazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih sampai agak kuning; hampir tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 290°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam larutan asam mineral encer, dalam etanol, dalam eter dan dalam kloroform; mudah larut dalam asam format.

Baku pembanding *Mebendazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mebendazol BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpi.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-asam format 96% P (90:5:5)*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mebendazol BPFI* lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Enceran larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan campuran *kloroform P-asam format 96% P (9:1)* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam 1,0 ml *asam format 96% P* dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama, pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Biarkan totolan mengering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* dan tidak ada bercak lain dari *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 225 mg zat, larutkan dalam 30 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan sistem elektrode kaca-kalomel. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 29,53 mg $C_{16}H_{13}N_3O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SUSPENSI ORAL MEBENDAZOL

Mebendazole Oral Suspension

Suspensi Oral Mebendazol adalah mebendazol dalam pembawa air. Mengandung Mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mebendazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah volume suspensi oral setara dengan 200 mg mebendazol dengan 20 ml campuran *kloroform P-asam format 96 % (19:1)*.

Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Tablet Mebendazol*, dimulai dari "panaskan suspensi diatas tangas air selama beberapa menit." Hasil memenuhi persyaratan.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,0.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Mebendazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, dan tambahkan 90 ml *kloroform P*, 7 ml *isopropil alkohol P* dan 2 ml *asam format 96%*. Kocok sampai larut, tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml ke dua, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Larutan mengandung mebendazol lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan uji 1 Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 1000 mg mebendazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam format 96%* sampai tanda dan campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, tambahkan 40 ml *asam format 96%* dan panaskan di dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Dinginkan, tambahkan air sampai tanda, kocok dan saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang. Pipet 10 ml filtrat ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 50 ml air dan 50 ml *kloroform P*, kocok selama lebih kurang 2 menit. Biarkan memisah dan pindahkan lapisan kloroform ke dalam corong pisah 250 ml kedua, cuci lapisan air dua kali tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, tambahkan cucian kloroform ke dalam corong pisah kedua, buang lapisan air. Cuci gabungan lapisan kloroform dengan campuran 4 ml *asam klorida 1 N* dan 50 ml larutan *asam format 96%* dalam air (1:10), dan pindahkan lapisan kloroform ke dalam labu tentukur 100-ml. Ekstraksi air cucian dua kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, tambahkan ekstrak gabungan kloroform ke dalam labu tentukur di atas, tambahkan 2 ml *asam format 96%* dan 7 ml *isopropil alkohol P*, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda, kocok. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Larutan uji 2 (bila suspensi oral dikemas dalam siring yang terkalibrasi untuk pemberian mebendazol dengan dosis meningkat) Ukur sejumlah volume tertentu suspensi oral ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *asam format 96%* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml *asam format 96%* dan panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji 1* dimulai dari "Dinginkan, tambahkan air sampai tanda".

Larutan blangko Campur 90 ml *kloroform P* dengan 2 ml *asam format 96%* dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda dan kocok. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang kedua, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 247 nm, menggunakan *Larutan blangko*. Hitung jumlah dalam mg mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam suspensi oral yang digunakan pada *Larutan uji 1* dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Mebendazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku*.

Bila diperlukan, hitung jumlah dalam mg mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam suspensi oral yang digunakan pada *Larutan uji 2* dengan rumus:

$$20.000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml labu tentukur yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji 2*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*.

TABLET MEBENDAZOL

Mebendazole Tablet

Tablet Mebendazol mengandung Mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mebendazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *kloroform P*-metanol *P*-*asam format 96% P* (90:5:5).

Pelarut Campuran *kloroform P*-*asam format 96% P* (19:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mebendazol BPFI* larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan uji Serbuk haluskan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 200 mg mebendazol, campur dengan 20 ml *Pelarut*, hangatkan di atas tangas air selama beberapa menit, dinginkan dan saring melalui penyaring kaca masir ukuran medium.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml larutan *natrium lauril sulfat* 1,0% dalam asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 120 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{13}N_3O_3$ terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 8,0 g *natrium hidroksida P* dalam 2000 ml air, tambahkan 3,0 g *natrium lauril sulfat P*, campur. Tambahkan 20 ml *asam fosfat P*, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P–Dapar* (3:7) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Mebendazol BPFI* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *asam format P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sama dengan alikuot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, dan kolom 3 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{13}N_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Mebendazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 4 ml *asam format 96% P*. Tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Pipet 0,5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Larutan uji Campur 1 tablet dengan 20 ml *asam format 96% P* di dalam labu tentukur 100-ml, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit. Dinginkan, tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda, dan saring melalui penyaring kaca masir ukuran medium. Masukkan sejumlah filtrat yang setara dengan 1 mg *mebendazol* yang diukur saksama ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 310 nm, menggunakan larutan *asam format 96% P* dalam

isopropil alkohol P (1 dalam 500) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg *mebendazol*, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah mg *mebendazol* dalam tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Mebendazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar *mebendazol* dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P–kalium fosfat monobasa 0,05 M* (60:40) atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *asam fosfat 0,1 M* atau *natrium hidroksida 1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Mebendazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml *asam format P*, panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Kocok secara mekanik selama 5 menit, tambahkan 90 ml *metanol P* dan biarkan dingin. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg *mebendazol*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *asam format P*, panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Kocok secara mekanik selama 1 jam, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *asam format P* dalam *metanol P* (1:9) sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 247 nm, pra-kolom berisi bahan pengisi *L1* dan kolom analitik 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dan pertahankan suhu pada lebih kurang 30°, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *mebendazol*,

$C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

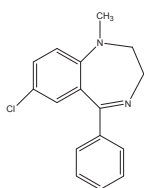
$$10.000 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Mebendazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak mebendazol *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MEDAZEPAM

Medazepam



7-kloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzo diazepin [2898-12-6]

$C_{16}H_{15}ClN_2$

BM 270,8

Medazepam mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{15}ClN_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kekuningan; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam 8 bagian etanol, dalam 1 bagian kloroform dan dalam 5 bagian eter.

Baku pembanding *Medazepam BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Medazepam BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,001% dalam *asam klorida 0,1 N* pada panjang gelombang antara 230 - 320 nm menunjukkan maksimum hanya pada 254 nm; serapan pada 254 nm lebih kurang 0,86.

C. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,004% dalam *asam klorida 0,1 N* pada panjang gelombang antara 360 - 550 nm menunjukkan maksimum hanya pada 458 nm; serapan pada 458 nm lebih kurang 0,64.

Suhu lebur <1021> 101° sampai 104°.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-etil asetat *P* (75:25)

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl larutan zat uji dalam *etil asetat P* yang mengandung (1) 2,5% dan (2) 0,0035%, pada lempeng kromatografi *silika gel 60 F254*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak. Angkat lempeng biarkan menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama dari larutan (1) tidak lebih intensif dari bercak utama dari larutan (2).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° pada tekanan tidak lebih dari 5,2 mmHg selama 4 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

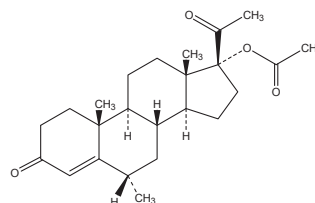
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 75 ml *anhidrida asetat P*. Lakukan penetapan dengan *Metode 1* seperti tertera pada *Titrasi Bebas Air* dalam *Titrimetri* <711>. Tentukan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 27,08 $C_{16}H_{15}ClN_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MEDROKSIPROGESTERON ASETAT

Medroxyprogesterone Acetate



17-Hidroksi-6a-metilpregn-4-en-3,20-dion asetat [71-58-9]

$C_{24}H_{34}O_4$

BM 386,53

Medroksiprogesteron Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{24}H_{34}O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 205°; stabil di udara.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam aseton dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; tidak boleh

dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 241 nm: berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara + 45° dan + 51°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Senyawa sejenis A medroksiprogesteron asetat Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksan P-tersier butil metil eter P-tetrahidrofuran P* (45:45:10).

Larutan baku Timbang masing-masing sejumlah *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Medroksiprogesteron Asetat BPFI*, larutkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 20 mg per ml dan 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Penampak bercak Timbang 20 g *asam p-toluen sulfonat P*, larutkan dalam 100 ml *etanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 120° selama 10 menit. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan lempeng pada suhu 120° selama 10 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 365 nm: tiap bercak yang memberikan fluoresensi berwarna biru dengan harga R_f lebih tinggi dari bercak utama *Medroksiprogesteron Asetat* dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dibandingkan dengan fluoresensi biru bercak dari *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (3:2), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah megestrol asetat dan *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 62,5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak megestrol asetat dan medroksiprogesteron asetat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot zat dalam mg untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (60:40), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° - 30°.

SUSPENSI MEDROKSIPROGESTERON ASETAT UNTUK INJEKSI

Medroxyprogesterone Acetate Injectable Suspension

Suspensi Medroksiprogesteron Asetat untuk Injeksi adalah suspensi steril Medroksiprogesteron Asetat dalam media berbasis air yang sesuai. Mengandung medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Masukkan sejumlah suspensi setara dengan lebih kurang 50 mg medroksiprogesteron asetat ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus, enaptuankan beningan dan cuci padatan dua kali, tiap kali dengan 15 ml air, buang air cucian. Larutkan padatan dalam 10 ml *kloroform P*, pindahkan ke dalam gelas piala kecil, uapkan kloroform di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105° selama 3 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 700 ml *butil klorida P* dan 300 ml *heksan P*, yang keduanya telah dijenuhkan dengan

air dan 80 ml *asetonitril P*. Kadar asetonitril boleh bervariasi untuk memenuhi syarat *Kesesuaian sistem* dan untuk mendapatkan waktu eluasi masing-masing lebih kurang 12 menit untuk progesteron dan lebih kurang 15 menit untuk medroksiprogesteron asetat. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil.

Larutan baku internal Buat larutan progesteron dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 8 mg *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*, larutkan dalam 20,0 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 50 mg medroksiprogesteron asetat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 25,0 ml *kloroform P* ke dalam wadah, kocok selama lebih kurang 20 menit dan sentrifus. Pipet 4 ml lapisan kloroform ke dalam wadah yang sesuai, uapkan sampai kering. Pipet 20 ml *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam wadah untuk melarutkan residu.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 2 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak progesteron dan medroksiprogesteron tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Medroksiprogesteron asetat*. Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam tiap ml suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$125 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml suspensi yang digunakan; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak medroksiprogesteron asetat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET MEDROKSIPROGESTERON ASETAT

Medroxyprogesterone Acetate Tablet

Tablet Medroksiprogesteron Asetat mengandung Medroksiprogesteron Asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Gerus sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 25 mg medroksiprogesteron asetat dengan 15 ml *kloroform P*, saring, uapkan kloroform di atas tangas uap dan keringkan residu pada 105° selama 3 jam; residu menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi A* dalam *Medroksiprogesteron Asetat*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *natrium lauril sulfat 0,5%*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{34}O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (60:40). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium lauril sulfat persediaan Timbang 180 g *natrium lauril sulfat P* ke dalam labu tentukur 2000-ml. Tambahkan 1500 ml air dan aduk hingga larut. [Catatan Diperlukan pengadukan dalam beberapa jam agar dapat larut.] Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 70 mg *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dalam 140 ml *Larutan natrium lauril sulfat persediaan* [Catatan Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* sebelum diencerkan dengan air, buat segar setiap hari.] dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 40 ml *Larutan natrium lauril sulfat persediaan* dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan stabil dalam 7 hari.

Larutan uji Pipet 15 ml alikuot, saring dan buang 5 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 8 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L7*, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{24}H_{34}O_4$, terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 50% (Q) $C_{24}H_{34}O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Medroksiprogesteron asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *etanol P-air* (3:1) hingga kadar lebih kurang 15 µg per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan campuran *etanol P-air* (3:1) sampai volume dan kocok selama 15 menit, saring. Encerkan sejumlah filtrat secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 15 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$C \left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *T* adalah jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat dalam tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar medroksiprogesteron asetat dalam µg per ml *Larutan uji*, *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Medroksiprogesteron Asetat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg medroksiprogesteron asetat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml. Tambahkan 25,0 ml *asetonitril P*, kocok sampai semua serbuk terbasahi. Sonikasi tidak kurang 10 menit dan sentrifus, gunakan beningan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Medroksiprogesteron Asetat*. Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

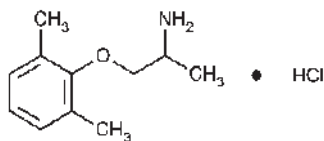
$$25 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MEKSILETIN HIDROKLORIDA

Mexiletine Hydrochloride



(±)-1-Metil-2-(2,6-sililoksi)etilamina hidroklorida [5370-01-04]

C₁₁H₁₇NO.HCl

BM 215,72

Meksiletin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₁H₁₇NO.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol kering; agak sukar larut dalam asetonitril; praktis tidak larut dalam eter. Tidak optis aktif (larutan 1 dalam 20).

Baku pembanding Meksiletin Hidroklorida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Meksiletin Hidroklorida BPFI.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (425:70:50).

Penampak bercak 1 Buat larutan garam fast blue BB P (1 dalam 500) dalam metanol P.

Penampak bercak 2 Buat larutan kalium hidroksida P (1 dalam 5) dalam metanol P.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Meksiletin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak setengah jenuh, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan Penampak bercak 1, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit. Amati bercak pada lempeng dengan menyemprotkan Penampak bercak 2: harga R_f bercak utama pada kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

C. Pada 3 ml larutan (1 dalam 60) tambahkan 1 ml amonium hidroksida 6 N saring dan asamkan filtrat dengan 2 ml asam nitrat P. Tambahkan 1 ml perak nitrat LP: terbentuk endapan putih seperti dadih, larut dalam amonium hidroksida 6 N berlebih (adanya klorida).

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Enceran larutan baku Pipet 10 ml Larutan baku ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Larutan mengandung Meksiletin Hidroklorida BPFI lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar, kecuali suntikan Enceran larutan baku simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang Enceran larutan baku tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Meksiletin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Enceran larutan baku; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak meksiletin dari Enceran larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar natrium asetat Larutkan 11,5 g natrium asetat anhidrat P dalam 500 ml air, tambahkan 3,2 ml asam asetat glasial P, campur dan biarkan dingin. Atur pH hingga 4,8±0,1 dengan penambahan asam klorida P, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran metanol P-Dapar natrium asetat (600:400), saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meksiletin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan 2-feniletilamin hidroklorida dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap 20 µl *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak 2-feniletilamin dan meksiletin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif 2-feniletilamin dan meksiletin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg meksiletin hidroklorida, $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

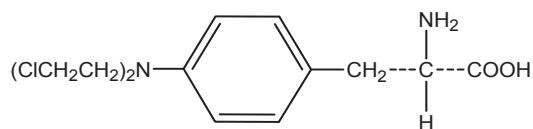
$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Meksiletin hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak meksiletin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MELFALAN

Melfalan



L-3-[*p*-[Bis(2-kloroetil)amino]fenil]alanina [148-82-3]
 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ BM 305,2

Melfalan mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dan bebas klor terionisasi.

[Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel melfalan dan hindari kontak dengan kulit.]

Pemerian Serbuk; hampir putih sampai kekuningan; bau lemah. Melebur pada suhu lebih kurang 180° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam kloroform, dan dalam eter; larut dalam asam mineral encer; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol.

Baku pembanding *Melfalan Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Lakukan koreksi *Susut pengeringan* untuk analisis kuantitatif dengan mengeringkan sebagian kecil baku pembanding pada suhu 105° sampai bobot tetap. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Melfalan Hidroklorida BPFI*.

B. Pada 1 ml larutan (1 dalam 10.000) dalam *etanol P* di dalam tabung reaksi bersumbat kaca, tambahkan 1 ml *dapar asam fialat pH 4,0*, 1 ml larutan 4-(*p*-nitrobenzil)piridin *P* dalam *aseton P* (1 dalam 20) dan 1 ml larutan *natrium klorida P 0,9%*. Panaskan di atas tangas air pada suhu 80° selama 20 menit dan segera dinginkan. Tambahkan 10 ml *etanol P* dan 1 ml *kalsium hidroksida 1 N*: terjadi warna lembayung hingga merah-lembayung.

C. Panaskan 100 mg dengan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N* di atas tangas air selama 10 menit: larutan yang diperoleh, setelah diasamkan dengan *asam nitrat 2 N*, menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -30° dan -36°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 70 mg per 10 ml, yang dibuat dengan pemanasan secara hati-hati.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Klor terionkan Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 75 ml air dan 2 ml *asam nitrat P*, biarkan selama 2 menit. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*; tentukan titik akhir secara potensiometrik: tidak lebih dari 1,0 ml *perak nitrat 0,1 N* diperlukan per 500 mg zat.

Kandungan nitrogen <581> *Metode II* Tidak kurang dari 8,90% dan tidak lebih dari 9,45% N, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan

menggunakan lebih kurang 325 mg zat yang ditimbang saksama dan *asam sulfat 0,1 N LV* sebagai titran.

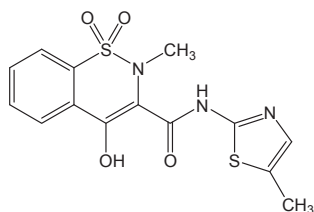
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 20 ml *natrium hidroksida 0,5 N*. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, dididihkan selama 30 menit, jika perlu tambahkan air untuk mengganti air yang menguap. Dinginkan, netralkan terhadap *fenolftalein LP* dengan *asam asetat P*, tambahkan 1 ml *asam asetat P* berlebih. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*; tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode perak dan kalomel. Elektrode kalomel telah dimodifikasi dan berisi larutan jenuh *kalium sulfat P*. Dari hasil yang diperoleh pada penetapan klor terionkan, hitung volume dalam ml *perak nitrat 0,1 N* yang setara dengan klor terionkan dalam sejumlah zat yang digunakan pada penetapan kadar; kurangkan dari volume titran.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 15,26 mg C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

MELOKSİKAM

Meloxicam



*4-Hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2,-
benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida* [71125-38-7]
C₁₄H₁₃N₃O₄S₂ BM 351,40

Meloksikam mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₄H₁₃N₃O₄S₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; kuning pucat.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam aseton; sangat sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis A Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis C Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis D Meloksikam BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meloksikam BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* pada panjang gelombang antara 240 - 450 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Meloksikam BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metoda III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lakukan Uji 1 atau Uji 2 tergantung pada proses produksi yang digunakan.]

Uji 1

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,1%* atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan B *Metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 4 mg *Meloksikam BPFI*, *Senyawa Sejenis A Meloksikam BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 5 ml *metanol P* dan 0,3 ml *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dalam 5 ml *metanol P* dan 0,3 ml *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dalam 5 ml *metanol P* dan 0,3 ml *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang dengan deteksi pada panjang gelombang 260-350 nm; kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 45°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 2	60	40	Isokratik
2 – 10	60 → 30	40 → 70	Gradien linier
10 – 15	30	70	Isokratik
15 – 15,1	30 → 60	70 → 40	Gradien linier
15,1 – 18	60	40	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap puncak meloksikam pada lebih kurang 7 menit seperti tertera pada *Tabel 1*. Pada 350 nm: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A meloksikam dan meloksikam tidak kurang dari 3,0; pada 260 nm: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B meloksikam dan meloksikam tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram pada panjang

gelombang 260 nm dan 350 nm, dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Meloksikam BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar meloksikam dalam mg per ml *Larutan uji*; F adalah faktor respons relatif (lihat *Tabel 1*); r_U adalah respons puncak untuk masing-masing senyawa sejenis pada *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak meloksikam pada 350 nm dari *Larutan baku*. [Catatan Untuk senyawa sejenis yang tertera pada *Tabel 1*, hitung persentase masing-masing cemaran menggunakan respons puncak pada panjang gelombang yang tertera pada *Tabel 1*. Untuk cemaran yang tidak diketahui, respons puncak yang digunakan adalah respons puncak pada panjang gelombang yang memberikan respons lebih besar.] Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Perkiraan Retensi Relatif	Panjang gelombang (nm)	Faktor Respons Relatif (F)	Batas cemaran (w/w, %)
4-Hidroksi-2-metil-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazin-3-asam karboksilat etilester 1,1-dioksida (senyawa sejenis A meloksikam)	1,4	350	0,5	0,1
2-Amino-5-metil-tiazol (senyawa sejenis B meloksikam)	0,4	260	1,0	0,1
4-Hidroksi-2-metil- <i>N</i> -(<i>N</i> '-etil-5-metil-2-tiazolil)-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida	1,9	350	1,0	0,05
4-Hidroksi-2-metil- <i>N</i> -(<i>N</i> '-metil-5-metil-2-tiazolil)-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida	1,7	350	1,0	0,05
Cemaran individu yang tidak diketahui	-	260 / 350	1,0	0,1
Jumlah semua cemaran	-	-	-	0,3

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer A Campuran *Pengencer B*-natrium hidroksida 0,4 *N* (50:3).

Pengencer B Campuran air-metanol *P* (60:40).

Larutan persediaan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Meloksikam BPFi* larutkan dalam *Pengencer A* hingga kadar 50 µg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Larutan persediaan baku 2 Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Senyawa sejenis B Meloksikam BPFi*, *Senyawa Sejenis C Meloksikam BPFi* dan *Senyawa Sejenis D Meloksikam BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 6 ml *natrium hidroksida* 0,4 *N*, sonikasi selama 2 menit. Tambahkan 40 ml *metanol P*, sonikasi selama 2 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet masing-masing 1 ml *Larutan persediaan baku 1* dan *Larutan persediaan baku 2* ke

dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Larutan persediaan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung *Meloksikam BPFi* 2 mg per ml dalam *Pengencer A*.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 5 ml *Larutan persediaan kesesuaian sistem* dan 1 ml *Larutan persediaan baku 2* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dengan 10 ml *Pengencer A*, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 2 panjang gelombang dengan deteksi pada panjang gelombang 260 nm dan 350 nm; kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 45°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 25	45	55	Isokratik
25 – 30	45 → 30	55 → 70	Gradien linier
30 – 40	30	70	Isokratik
40 – 45	30 → 45	70 → 55	Gradien linier
45 – 50	45	55	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap puncak meloksikam pada lebih kurang 5 menit seperti tertera pada *Tabel 2*; dan resolusi, *R*, antara senyawa sejenis D meloksikam dan meloksikam pada 350 nm tidak kurang dari 5,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang pada panjang gelombang 350 nm untuk senyawa sejenis C meloksikam dan senyawa sejenis D meloksikam tidak lebih dari 5,0%; dan pada panjang gelombang 260 nm senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram pada panjang gelombang 260 nm dan 350 nm, dan ukur respons

puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Senyawa sejenis BPFI* yang ditetapkan dalam mg per ml *Larutan baku* [Catatan Gunakan kadar *Meloksikam BPFI* untuk menghitung total cemaran yang tidak diketahui]; C_U adalah kadar meloksikam dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak yang menunjukkan senyawa sejenis yang diperoleh dari *Larutan baku*. [Catatan Gunakan respons puncak *Meloksikam BPFI* untuk menghitung total cemaran yang tidak diketahui; untuk cemaran yang ditetapkan, hitung persentase kandungan masing-masing cemaran menggunakan respons puncak *Larutan uji* seperti tertera pada *Tabel 2*. Untuk cemaran yang tidak diketahui, hitung jumlah persentase menggunakan respons puncak yang direkam pada panjang gelombang yang memberikan respons paling besar.] Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2* sebagai berikut:

Tabel 2

Cemaran	Perkiraan Retensi Relatif	Panjang gelombang (nm)	Batas cemaran (w/w, %)
2-Amino-5-metil-tiazol (senyawa sejenis B meloksikam)	0,8	260	0,1
Isopropil-4-hidroksi-2-metil-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazin-3-karboksilat-1,1-dioksida (senyawa sejenis C meloksikam)	3,2	350	0,1
4-Metoksi-2-metil- <i>N</i> -(5-metil-1,3-tiazol-2il)-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida (senyawa sejenis D meloksikam)	2,4	350	0,1
Cemaran individu yang tidak diketahui	-	260 / 350	0,1
Jumlah semua cemaran	-	-	0,3

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *amonium asetat* 0,1% atur pH hingga 9,1 dengan penambahan larutan *amonium* 10%.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (58:42). Saring dan awaudarkan, Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 4 mg *Meloksikam BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 25 ml *metanol P* dan 0,1 ml *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml *metanol P* dan 0,2 ml *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama 20 mg zat, masukkan ke *metanol P*. Tambahkan 0,2 ml *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 360 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 45°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A meloksikam dan meloksikam berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak meloksikam. Hitung jumlah dalam mg meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

SUSPENSI ORAL MELOKSIKAM Meloxicam Oral Suspension

Suspensi Oral Meloksikam mengandung Meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Meloksikam BPFI*. *Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Masukkan sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 2,5 mg meloksikam ke dalam labu tentukur 10-ml. Encerkan dengan *aseton P* sampai tanda dan kocok selama 10 menit. Jika perlu, saring melalui kertas saring berlipat.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Meloksikam BPFI* dalam 1 ml air dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:1).

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara, amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f dari bercak gelap utama yang diperoleh dari *Larutan uji* (lebih kurang 0,45) sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5.

Kekentalan <1051> Antara 40 dan 100 sentipois; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan "*shear rate programmable rotational viscometer*".

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,5*.

Alat tipe 2: 25 rpm.

Waktu: 15 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S$ yang terlarut menggunakan metode sebagai berikut:

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20,83 mg *Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 5 ml *metanol P* dan 1 ml *natrium hidroksida 0,1 M*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 8,3 µg per ml.

Larutan uji Kocok masing-masing sejumlah 6 sampel selama 15 menit. Timbang saksama sejumlah suspensi oral setara dengan 7,5 mg meloksikam, masukkan ke dalam gelas piala 10 ml yang telah ditara, catat bobot. Lakukan hal yang sama untuk 5 sampel berikutnya. Masing-masing sampel tuang tepat di bagian tengah labu disolusi, dan bilas masing-

masing gelas piala dengan lebih kurang 20 ml media yang diambil dari labu disolusi.

Turunkan dayung secara hati-hati hingga mencapai tinggi yang dipersyaratkan dan alat mulai dioperasikan. Setelah 15 menit, ambil 20 ml alikuot, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 3 ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 362 nm dengan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung jumlah meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_s d}{W_U L} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right) 100$$

900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; C_s adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; d adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral; W_U adalah bobot suspensi oral dalam mg; L adalah kadar meloksikam yang tertera pada etiket dalam mg per ml; 100 adalah faktor konversi persentase; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Batas mikroba <51> Jumlah total angka mikroba aerob tidak lebih dari 100 cfu per g atau 100 cfu per ml. Angka jamur dan kapang tidak lebih dari 50 cfu per g atau 50 cfu per ml. Memenuhi persyaratan uji *Escherichia coli*.

Kemurnian kromatografi Senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 0,15%; masing-masing produk degradasi tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua produk degradasi tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan senyawa sejenis, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan *Larutan baku persediaan senyawa sejenis* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,08 µg per ml.

Larutan baku senyawa sejenis Encerkan *Larutan baku persediaan senyawa sejenis* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang maksimum 260 nm seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 10%. Lakukan kromatografi berturut-turut terhadap *Larutan baku senyawa sejenis*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang maksimum 260 nm seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku senyawa sejenis* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang 260 nm dan 360 nm. Lakukan kromatografi selama lebih kurang 20 menit atau dua kali waktu retensi meloksikam. Hitung persentase senyawa sejenis B meloksikam dengan rumus:

$$\left(\frac{5000}{L} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah kadar meloksikam yang tertera pada etiket dalam mg per ml; C adalah kadar *Senyawa sejenis B Meloksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku senyawa sejenis*; V adalah volume dalam ml suspensi oral yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B meloksikam yang diperoleh dari *Larutan uji* pada panjang gelombang 260 nm dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B meloksikam yang diperoleh dari *Larutan baku senyawa sejenis* pada panjang gelombang 260 nm. Hitung persentase masing-masing produk degradasi yang tidak diketahui dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing produk degradasi pada panjang gelombang 360 nm; r_S adalah jumlah respons puncak meloksikam dan semua cemaran yang diperoleh dari *Larutan uji* pada panjang gelombang 360 nm.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 2 g *asam sitrat monohidrat P* dan 2 g *asam borat P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 2,9 dengan penambahan *trinatrium sitrat dihidrat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P-asetonitril P* (565:260:200). Ambil 1000 ml larutan ini tambahkan 200 mg *natrium dodesil sulfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 3 g *asam borat P* dan 1,5 g *trinatrium sitrat dihidrat P* ke dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 8,3 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N*. Campur 420 ml larutan ini dengan 420 ml *metanol P* dan 160 ml *asetonitril P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 67 mg *Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 3,0 ml *dimetilformamida P*. Kocok hingga larut dan biarkan selama lebih kurang 5 menit. Tambahkan 15 ml *metanol P*, encerkan dengan *Pengencer* hingga dibawah garis tanda. Sonikasi selama 30 menit dan kocok sampai

larut. Biarkan sampai suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,27 mg per ml.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis Timbang saksama lebih kurang 21 mg *Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 3,0 ml *dimetilformamida P*, kocok dan biarkan selama 5 menit, tambahkan 15 ml *metanol P*, dan lebih kurang 60 ml *Pengencer*. Sonikasi dan campur hingga larut, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 8,4 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 15 mg meloksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 3,0 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis*, tambahkan 3,0 ml *dimetilformamida P*, kocok dan biarkan selama lebih kurang 5 menit, tambahkan 15 ml *metanol P*, tambahkan *Pengencer* sampai dibawah tanda. Sonikasi selama 30 menit, kocok kuat setiap 5 menit, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Kocok dan biarkan mengendap, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm melalui pra-penyaring serat kaca.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 15 mg meloksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 3,0 ml *dimetilformamida P*, kocok dan biarkan selama lebih kurang 5 menit, tambahkan 15 ml *metanol P*, tambahkan *Pengencer* hingga di bawah tanda. Sonikasi selama 30 menit, kocok kuat tiap 5 menit, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Kocok dan biarkan mengendap, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm melalui pra-penyaring serat kaca.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan 360 nm, kolom 12,5 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 40°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* selama lebih kurang 20 menit atau dua kali waktu retensi meloksikam, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: pada panjang gelombang 360 nm resolusi antara meloksikam dan puncak lain yang terdekat tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera dalam *Prosedur*: pada panjang gelombang 360 nm; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang 360 nm.

Hitung jumlah dalam mg meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dalam mg per ml suspensi oral dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml suspensi oral yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak meloksikam *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 360 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° - 30°.

TABLET MELOKSİKAM

Meloxicam Tablet

Tablet Meloksikam mengandung Meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-*metanol P*-*amonia* 25% (80:20:1).

Larutan natrium hidroksida metanol 0,1 N Encerkan 100 ml *natrium hidroksida 1 N* dengan *metanol P* hingga 1000 ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan sejumlah tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg meloksikam, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan lebih kurang 5 ml *Larutan natrium hidroksida metanol 0,1 N*, tambahkan 20 ml *metanol P*, aduk selama lebih kurang 15 menit. Saring campuran dan gunakan filtrat.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 2 ml *Larutan natrium hidroksida metanol 0,1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml, Dapar fosfat pH 7,5 yang dibuat dengan melarutkan 6,81 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 800 ml air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,5 N* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut dengan cara sebagai berikut:

Larutan baku 1 (Untuk tablet yang mengandung 7,5 mg meloksikam) Timbang saksama lebih kurang 33,3 mg *Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *metanol P*; 1,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku 2 (Untuk tablet yang mengandung 15 mg meloksikam) Timbang saksama lebih kurang 33,3 mg *Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *metanol P*; 1,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan alikuot yang disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 10 μm . Buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji*, dan serapan *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 362 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_s}{L} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right) 100$$

900 adalah volume *Media disolusi*; C_s adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah dalam mg meloksikam tiap tablet seperti yang tertera pada etiket; 100 adalah faktor konversi persentase; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi: Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 0,15%; masing-masing cemaran lainnya tidak lebih dari 0,2%; total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 4 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera dalam *Penetapan kadar*, kecuali lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%; dan perbandingan "signal to noise" puncak meloksikam dalam kromatogram *Larutan kesesuaian sistem* tidak kurang dari 10,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Tetapkan waktu retensi relatif untuk puncak cemaran terhadap puncak meloksikam. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{5000}{3} \right) \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{A}{L} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif untuk masing-masing senyawa sejenis dan setara dengan 2,7 untuk senyawa sejenis dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,5 (senyawa sejenis B meloksikam [2-amino-5-metiltiazol]) dan 1,0 untuk semua cemaran lain; C adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg, tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; A adalah bobot rata-rata tablet; L adalah jumlah dalam mg meloksikam dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak meloksikam dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 2,0 g amonium fosfat dibasa P dalam 1000 ml air, dan atur pH hingga 7,0 $\pm$ 0,1 dengan penambahan asam fosfat P .

Larutan B Campuran *metanol P-isopropanol P* (650:100).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A-Larutan B* (63:37). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan [Catatan *Larutan baku persediaan* dibuat dengan kadar akhir dalam mg per ml lebih kurang setara dengan kadar *Larutan uji persediaan*]. Timbang saksama sejumlah *Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 1 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 30 ml *metanol P*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 15 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml *natrium hidroksida 1 N*, kocok untuk mendispersikan tablet, dan tambahkan 800 ml *metanol P*. Sonikasi selama

lebih kurang 15 menit, kemudian aduk selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan dan gunakan filtrat.

Larutan uji Pipet 15 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *LI*, kolom 10 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *LI*, laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit, pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

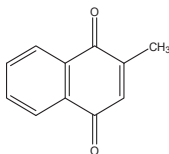
$$5000 \left(\frac{C}{3} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

MENADION

Menadione



2-Metil-1,4-naftokuinon [58-27-5]

$C_{11}H_8O_2$

BM 172,18

Menadion mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_8O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Serbuk menadion menyebabkan iritasi pada saluran pernapasan dan kulit, dan larutan dalam etanol dapat menyebabkan bengkak.]

Pemerian Serbuk atau hablur, kuning cerah; praktis tidak berbau; dipengaruhi oleh cahaya matahari.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam minyak nabati; agak sukar larut dalam kloroform dan dalam etanol.

Baku pembanding *Menadion BPFI* [Perhatian Hindari kontak dan hindarkan dari paparan cahaya]; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Menadion BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 5 µg per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Menadion BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 105° dan 107°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Gunakan pelarut *kloroform P*.

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu 150 ml. Tambahkan 15 ml *asam asetat glasial P* dan 15 ml *asam klorida 3 N*, putar labu hingga zat larut. Tambahkan lebih kurang 3 g serbuk zink, tutup labu dengan penutup yang dilengkapi dengan katup Bunsen, kocok, dan diamkan di tempat gelap selama 1 jam, sambil sering dikocok. Enaptuangkan dengan cepat melalui penyaring kapas ke dalam labu lain, cuci segera labu reduksi tiga kali tiap kali dengan 10 ml air yang baru dididihkan dan telah didinginkan, tambahkan 0,1 ml *ortofenantrolin LP*, titrasi segera kumpulkan filtrat dan air cucian dengan *serium (IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *serium(IV) sulfat 0,1 N*
setara dengan 8,609 mg $C_{11}H_8O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI MENADION

Menadione Injection

Injeksi Menadion adalah larutan steril menadion dalam minyak. Mengandung menadion, $C_{11}H_8O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Menadion BPFI* [Perhatian Hindari kontak dan hindarkan dari paparan cahaya]; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Endotoksin Bakteri <201> Mengandung tidak lebih 58,3 unit Endotoksin FI per mg menadion.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar [Perhatian Selama penetapan hindarkan menadion dan larutannya dari pengaruh cahaya.]

Pelarut Campuran etanol *P*-eter *P* (1:1).

Amonia alkohol Campuran volume sama amonium hidroksida *P* dan etanol *P*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Menadion BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Simpan larutan dalam wadah tertutup rapat di tempat gelap, dingin, dan gunakan dalam waktu 7 hari.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg menadion, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, campur.

Prosedur Masukkan 1,0 ml *Larutan baku* dan 1,0 ml *Larutan uji* masing-masing ke dalam dua labu tentukur 50-ml, tambahkan masing-masing 4 ml etanol *P*, campur. Kemudian ke dalam masing-masing labu tambahkan 1,0 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg 2,4-dinitrofenilhidrazin *P* dalam 20 ml campuran asam klorida 3 *N*-air (2:1). Letakkan labu dalam tangas air; pertahankan suhu pada 70°-75° selama 15 menit, kocok kuat tiap 2-3 menit. Segera setelah pemanasan, dinginkan hingga suhu lebih kurang 25°, tambahkan ke dalam masing-masing labu, 5 ml *Amonia alkohol*. Kocok, tambahkan etanol *P* sampai tanda, campur, biarkan selama 15 menit, dan enaptuangkan dari minyak yang memisah. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 635 nm menggunakan pereaksi tanpa zat sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg menadion, $C_{11}H_8O_2$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

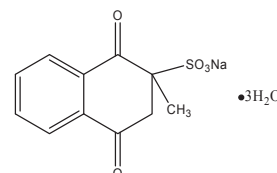
$$0,1 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Menadion BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *A_u* dan *A_s* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

MENADION NATRIUM BISULFIT

Menadione Sodium Bisulphite



1,2,3,4-Tetrahidro-2-metil-1,4-diokso-2-naftalena sulfonat garam natrium asam trihidrat [130-37-0]

$C_{11}H_9NaO_5S \cdot 3H_2O$

BM 324,24

Menadion Natrium Bisulfit adalah campuran yang terdiri dari Menadion Natrium Bisulfit dan Natrium Bisulfit. Mengandung tidak kurang dari 63,0% dan tidak lebih dari 75,0% $C_{11}H_9NaO_5S \cdot 3H_2O$, dan tidak kurang dari 30,0% dan tidak lebih dari 38,0% $NaHSO_3$.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; praktis tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding *Menadion Natrium Bisulfit BPFI*.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg dengan 10 ml air dalam corong pisah, tambahkan 3 ml larutan *natrium karbonat monohidrat P* (1 dalam 10). Ekstraksi endapan dua kali, tiap kali dengan 5 ml *kloroform P*. Saring lapisan kloroform melalui penyaring yang telah dicuci dengan *kloroform P*, uapkan filtrat dengan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dalam beberapa ml etanol *P*, uapkan hingga kering; jarak lebur sisa antara 104° dan 107°.

B. Pada 50 mg endapan yang diperoleh pada *Identifikasi A*, tambahkan 5 ml air dan 75 mg *natrium bisulfit P*, panaskan di atas tangas uap sambil dikocok kuat-kuat hingga larut, larutan hampir tidak berwarna. Encerkan dengan air secukupnya hingga 50 ml, campur. Pada 2 ml tambahkan 2 ml campuran etanol *P* dan amonium hidroksida *P* volume sama, kocok. Tambahkan 3 tetes etil sianasetat *P*: terjadi warna biru keunguan yang dengan penambahan 1 ml larutan *natrium hidroksida P* 33,3% berubah menjadi hijau kemudian kuning.

C. Pada 2 ml larutan 4% tambahkan beberapa tetes *asam klorida encer P*, hangatkan: tercium bau belerang dioksida.

Natrium Bisulfit Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 ml, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 25,0 ml *iodum 0,1 N*, tutup, campur, biarkan selama 5 menit. Tambahkan hati-hati 1 ml *asam klorida P*, titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan indikator *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml iodium 1,0 N
setara dengan 5,203 mg NaHSO₃*

Selenium <391> Tidak lebih dari 3 bpj.

Air <1031>Metode I Antara 9,0% dan 13,0%.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Menadion BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 2 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml ke dalam corong pisah, tambahkan 40 ml *kloroform P* dan 5 ml larutan *natrium karbonat monohidrat P* (1 dalam 10), kocok kuat-kuat selama 30 detik, biarkan memisah. Saring lapisan kloroform melalui kapas yang telah dibasahi dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 200-ml. Bilas segera penyaring dengan 40 ml *kloroform P*. Campur bilasan ke dalam ekstrak yang terdapat dalam labu tentukur. Ekstraksi lapisan air dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, saring tiap ekstrak, cuci segera penyaring tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Campur semua filtrat dan cairan cucian ke dalam ekstrak yang terdapat dalam labu tentukur. Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 2 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm terhadap blangko campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (1:50). Hitung jumlah dalam mg $C_{11}H_9NaO_5S_3H_2O$, menadion natrium bisulfit dengan rumus:

$$100 \left(\frac{330,28}{172,18} \right) \left(C \frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Menadion Bisulfit BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*: A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

DAUN MENTA

Menthae Piperitae Folium

Daun Menta adalah daun yang dikeringkan dari *Mentha piperita* Linné (Familia *Labiatae*). Kadar minyak atsiri tidak kurang dari 1,2% v/b.

Makroskopik Daun, utuh maupun tidak, tipis, mudah remuk, sering kali mengkerut, hijau hingga hijau kecoklatan dan beberapa varietas mempunyai urat daun ungu kecoklatan; helaian daun panjang 3 - 9 cm, lebar 1 - 3 cm, bulat telur atau bulat telur memanjang, ujung meruncing, tepi bergigi tajam, pangkal asimetris; pertulangan daun menyirip, menonjol dari permukaan bawah, urat daun lateral yang keluar dari ibu tulang daun membuat sudut lebih kurang 45°, permukaan bawah sedikit berbulu dan mempunyai rambut kelenjar yang di bawah kaca pembesar dengan pembesaran enam kali terlihat sebagai bintik mengkilap kekuningan; tangkai daun berlekuk, panjang 5 - 10 mm.

Mikroskopik Sel epidermis bawah dilihat dari permukaan berbentuk isodiametrik dengan dinding antiklinal berombak dan bernoktah, kutikula bergaris di atas urat daun, stomata diasitik, banyak terdapat di permukaan bawah, sedangkan di permukaan atas tidak ada atau jarang; rambut penutup, pendek, membulat, bersel satu atau dua, atau memanjang dan berangkai bersel 3-8, dengan kutikula bergaris; rambut kelenjar ada dua tipe. Tipe pertama pangkal bersel satu dengan sel kepala kecil, bulat, bersel satu, diameter 15-25 µm, tipe kedua pangkal bersel satu dengan sel kepala bulat telur melebar, diameter 55-70 µm, tersusun oleh 8 sel yang terlihat bersinar; sel epidermis atas mempunyai dinding antiklinal berombak dan bernoktah. Di bagian lebih dalam terdapat satu lapis sel jaringan palisade dan 4-6 lapisan mesofil berupa jaringan bunga karang. Ibu tulang daun mempunyai berkas pengangkut kolateral dengan jari-jari empulur sempit dan kolenkim di bawah epidermis. Tidak ditemukan hablur kalsium oksalat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *toluen P-etil asetat P* (95:5)

Larutan 1 Tambahkan 2 ml *diklorometan P* pada 200 mg serbuk daun, kocok beberapa menit, saring, uapkan filtrat sampai kering pada suhu 40° dan larutkan residu dalam 0,1 ml *toluen P*.

Larutan 2 Larutkan 50 mg (-)-mentol, 20 µl sineol, 10 ml timol dan 10 µl metil asetat dalam *toluen P* hingga diperoleh 10 ml larutan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan 1* dan 10 µl *Larutan 2* pada lempeng kromatografi silika gel GF 254. Biarkan kering di udara hingga bau cairan *Fase gerak* tidak terdeteksi lagi, kemudian amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Pada kromatogram *Larutan 1* tidak terdeteksi bercak dengan R_f sedikit lebih rendah dari bercak timol pada kromatogram *Larutan 2*, yang menunjukkan tidak adanya karvon dan

pulegon. Semprot lempeng dengan larutan *anisaldehida LP* panaskan pada suhu 100° - 105° selama 5 - 10 menit dan amati kromatogram, *Larutan 2* memperlihatkan bercak-bercak, mulai dari harga R_f terendah, bercak biru tua hingga ungu (mentol), bercak biru ungu hingga coklat (sineol), bercak merah muda (timol) dan bercak ungu kebiruan (metil asetat). Kromatogram *Larutan 1* memperlihatkan bercak intensif sesuai dengan mentol, bercak yang kurang jelas sesuai sineol; bercak ungu kebiruan sesuai dengan mentil asetat dan bercak dengan R_f sedikit lebih rendah terdapat bercak kehijauan sesuai dengan menton. Kromatogram *Larutan 1* tidak memperlihatkan bercak intensif warna hijau keabuan atau bercak abu-abu kebiruan lemah pada daerah R_f antara sineol dan timol dari kromatogram *Larutan 2*, yang menunjukkan tidak adanya karvon, pulegon dan isomenton. Kromatogram *Larutan 1* memperlihatkan bercak ungu kemerahan intensif di dekat batas rambat yang menunjukkan hidrokarbon dan sebuah bercak kuning kecoklatan pada daerah R_f sedikit lebih rendah yang menunjukkan mentofuran. Bercak lain dengan warna yang kurang intensif dapat juga terlihat.

Bahan organik asing Tidak lebih dari 5% yang berupa bagian batang dengan diameter tidak lebih dari 1 mm dan tidak lebih dari 2% bahan organik asing lain. Mengandung tidak lebih dari 10% daun yang memberi warna coklat yang menunjukkan adanya *Puccinia menthae*. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>, menggunakan 10 g contoh.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 1,5%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>, menggunakan 1 g serbuk.

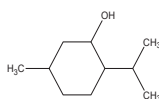
Air <1031> *Metode II* Tidak lebih dari 11%; lakukan penetapan menggunakan 20 g.

Penetapan kadar Lakukan penetapan *Kadar Minyak Atsiri* dengan *Alat 1* seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>, menggunakan 20 g bahan, 200 ml air sebagai cairan destilasi labu bulat 500 ml; destilasi pada kecepatan rata-rata 2-4 ml per menit selama 2 jam.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

MENTOL

Menthol



Sikloheksanol, 5-Metil-2-(1-metiletil) [1490-04-6]

$C_{10}H_{20}O$

BM 156,27

Mentol adalah alkohol yang diperoleh dari bermacam-macam minyak permen atau yang dibuat secara sintetik, berupa mentol-levorotari (*l*-mentol) atau mentol rasemik (*dl*-mentol).

Pemerian Hablur heksagonal atau serbuk hablur; tidak berwarna; biasanya berbentuk jarum, atau massa yang melebur; bau enak seperti minyak permen.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam heksan; mudah larut dalam asam asetat glasial, dalam minyak mineral, dalam minyak lemak dan dalam minyak atsiri.

Baku pambanding *Mentol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk *l*-mentol. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi Bila digerus dengan kamfer, atau kloral hidrat atau fenol sama berat, campuran akan mencair.

Jarak lebur *l*-mentol <1021> Antara 41° dan 44°.

Jarak beku *dl*-mentol <1101> Lakukan penetapan sebaiknya dalam ruangan dengan suhu di bawah 30° dan kelembaban relatif di bawah 50%. Masukkan lebih kurang 10 g mentol rasemik, yang sebelumnya telah dikeringkan dalam desikator di atas silika gel selama 24 jam, ke dalam tabung reaksi kering dengan diameter dalam 18 - 20 mm, dan lelehkan isinya pada suhu lebih kurang 40°. Masukkan tabung reaksi dalam air dengan suhu antara 23° - 25°, dan aduk isi tabung terus menerus dengan termometer, atur ujung termometer tetap terendam dalam cairan. Mentol rasemik membeku pada suhu antara 27° - 28°. Setelah suhu beku stabil, tambahkan beberapa mg mentol rasemik yang telah dikeringkan ke dalam massa yang membeku, dan lanjutkan pengadukan: setelah beberapa menit suhu naik dengan cepat menjadi 30,5° - 32,0°.

Rotasi jenis <1081> Antara -51° dan -45° untuk *l*-mentol; antara -2° dan +2° untuk *dl*-mentol; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 100 mg per ml.

Residu tidak mudah menguap Tidak lebih dari 0,05%. Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, uapkan dalam cawan porselen terbuka yang telah ditara, di atas tangas uap, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Senyawa mudah teroksidasi dalam *dl*-mentol Masukkan 500 mg zat ke dalam tabung reaksi yang bersih dan kering, tambahkan 10 ml larutan kalium permanganat, yang dibuat dengan mengencerkan 3 ml *kalium permanganat 0,1 N* dengan air hingga 100 ml dan tempatkan tabung reaksi dalam gelas piala yang berisi air

dengan suhu antara 45° - 50°. Angkat tabung dari tangas air pada selang waktu 30 detik, campur cepat dengan pengocokan: warna ungu kalium permanganat masih tampak setelah 5 menit.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan dekanol dan mentol dalam *eter P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, larutkan dalam 50 ml *eter P* dan campur. Encerkan 25 ml larutan dengan *eter P* hingga 100 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 10% fase diam G16 pada partikel penyangga *SLAB*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing lebih kurang pada 260°, 240° dan 170°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 50 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif mentol terhadap dekanol lebih kurang 0,7; resolusi, *R*, antara kedua puncak tersebut tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif dari perbandingan respons puncak antara mentol dan dekanol tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan 2 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak mentol tidak kurang dari 97% dari jumlah semua puncak respons, kecuali respons puncak eter.

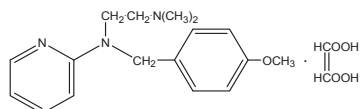
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus tertera mentol rasemik atau mentol-levorotatori.

MEPIRAMIN MALEAT

Pirilamin Maleat

Mepyramin Maleat



2-[[2-(Dimetilamino)etil](p-metoksibenzil)-amino]-piridin maleat (1:1)[59-33-6]

C₁₇H₂₃N₃O₄ · C₄H₄O₄ BM 401,46

Mepiramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₇H₂₃N₃O₄ · C₄H₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida selama 5 jam.

Pemerian Serbuk hablur; putih; biasanya berbau lemah. Larutan bersifat asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Mepiramin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mepiramin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *asam sulfat 0,5 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mepiramin Maleat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 236 nm dan 312 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Suhu lebur <1021> *Metode I* Antara 99° dan 103°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0%.

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etilasetat P*-*dietilamina P*-*heksan P*-*metanol P* (93:7:1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mepiramin Maleat BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P*-*amonium hidroksida P* (200:1) hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Encerkan dengan pelarut sama hingga diperoleh *Larutan baku A*, *B* dan *C* dengan komposisi sebagai berikut:

Larutan baku	Pengenceran	Kadar baku pembanding mg per ml	Persentase (%), untuk pembanding dengan Larutan uji)
A	(1 dalam 4)	0,1	0,5
B	(3 dalam 20)	0,06	0,3
C	(1 dalam 20)	0,02	0,1

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *metanol P*-*amonium hidroksida P* (200:1) hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing terpisah 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku A, B dan C* pada lempeng kromatografi campuran silika gel [Catatan Lempeng telah dicuci dengan fase gerak selama 2 jam dan dikeringkan.] Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi hingga *Fase gerak* merambat tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng dan biarkan kering di udara, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama pada kromatogram dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau intensif dari bercak utama *Larutan baku A* (0,5%) dan jumlah semua bercak lain kecuali bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

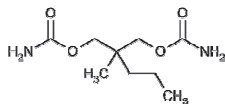
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial *P*. Tambahkan 1 tetes kristal violet *LP* dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV* sampai warna hijau biru.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 20,07 mg $C_{17}H_{23}N_3O_4 \cdot C_4H_4O_4$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

MEPROBAMAT

Meprobamate



2-metil-2-propil-1,3-propandiol dikarbamat
[57-53-4]

$C_9H_{18}N_2O_4$

BM 218,25

Meprobamat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_9H_{18}N_2O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih; bau khas; rasa pahit.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Meprobamat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*

(lebih kurang 1 mg dalam 200 mg), menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meprobamat BPFI*. Jika terjadi perbedaan, larutkan masing-masing zat dan baku pembanding dalam aseton *P* hingga kadar lebih kurang 8 mg per ml. Encerkan 0,1 ml dengan 1 ml *n-heptan P* dan uapkan pelarut di bawah aliran gas nitrogen *P* pada suhu lebih kurang 30°. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu ruang selama 30 menit; ulangi pengujian terhadap residu.

B. Harga R_f bercak utama *Enceran larutan uji* sesuai dengan bercak yang diperoleh dari *Larutan baku* 1,0 mg per ml, seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

Jarak lebur <1021> Antara 103° dan 107°, jarak antara suhu awal dan suhu akhir melebur tidak lebih dari 2°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran heksan *P*-aseton *P*-piridin *P* (7:3:1).

Penampak bercak Larutkan 1 g vanilin *P* dalam campuran asam sulfat *P*-etanol *P* (160:40) yang telah didinginkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meprobamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan etanol *P*, hingga satu seri enceran dengan kadar lebih kurang 1,0 mg; 0,8 mg; 0,6 mg; 0,4 mg; dan 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam etanol *P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Enceran larutan uji Encerkan sejumlah *Larutan uji*, dengan etanol *P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji*, *Enceran larutan uji* dan satu seri enceran *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan kering di udara selama 15 menit. Panaskan lempeng pada suhu 100° selama 15 menit, dinginkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 - 20 menit, dinginkan dan diamkan lempeng pada suhu ruang sampai terbentuk bercak biru-ungu. [Catatan Warna terjadi setelah lebih kurang 30-60 menit.] Amati lempeng dan bandingkan intensitas setiap bercak lain dari kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*. Tidak ada bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku* 1,0 mg per ml (cemaran 1,0%) dan jumlah intensitas semua cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Metil karbamat Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan air yang telah disaring dan diawaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah metil karbamat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat yang telah diserbukkan, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 5,0 ml air, aduk hingga serbuk basah dan terbentuk bubur. Saring melalui wol kaca; gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 25 - 30 cm x 3,9 - 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak metil karbamat. Respons puncak *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan baku*.

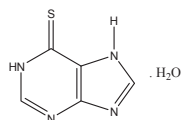
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 40 ml *asam klorida P* dan beberapa batu didih, refluks selama 90 menit. Lepaskan kondensor, dan lanjutkan pendidihan hingga volume 5 - 10 ml. Dinginkan labu hingga suhu ruang, tambahkan 50 ml air dan 1 tetes *merah metil LP*, sambil didinginkan netralkan hati-hati dengan *natrium hidroksida 10 N* sampai terjadi perubahan warna indikator. Jika perlu tambahkan *asam klorida 1 N* untuk mengembalikan warna merah muda, dan secara hati-hati netralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Tambahkan campuran 15 ml *formaldehida LP* dan 15 ml air yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *fenolftalein LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai warna kuning. Tambahkan 0,2 ml *fenolftalein LP* dan lanjutkan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai warna merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N yang digunakan setelah penambahan formaldehida LP setara dengan 10,91 mg C₉H₁₈N₂O₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MERKAPTOPURIN

Mercaptopurine



Purin-6-tiol monohidrat [6112-76-1]

C₅H₄N₄S.H₂O

BM 170,19

Anhidrat [50-44-2]

BM 152,17

Merkaptopurin mengandung tidak kurang dari 97,0 % dan tidak lebih dari 102,0% C₅H₄N₄S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; warna kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau. Melebur pada suhu tidak lebih dari 308°, disertai peruraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam aseton dan dalam eter; larut dalam etanol panas dan dalam larutan alkali encer; sukar larut dalam *asam sulfat 2 N*.

Baku pembanding *Merkaptopurin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (5µg/ml) dalam larutan *asam klorida 0,1 N*. Daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang 325 nm berbeda tidak lebih dari 3%. Perbandingan serapan pada 255 nm dan 325 nm tidak lebih dari 0,06.

B. Pada larutan 600 mg zat dalam 6 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 33) tambahkan perlahan-lahan sambil digoyang 0,5 ml *metil iodida P*. Biarkan campuran selama 2 jam pada suhu ruang, dinginkan dalam tangas es, atur pH hingga lebih kurang 5 dengan penambahan *asam asetat P*. Kumpulkan hablur yang terbentuk, lakukan pengabluran kembali dari air panas; metil merkaptopurin trihidrat yang diperoleh dikeringkan pada suhu 120° selama 30 menit, melebur pada suhu antara 218° dan 222° disertai penguraian.

Air <921> *Metode I* Tidak lebih dari 12,0%.

Fosfor Tidak lebih 0,010%; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 200 mg zat dengan 2 ml *asam sulfat 15 N* dalam tabung reaksi besar, secara berkala tambahkan *asam nitrat P* tetes demi tetes secara hati-hati. Lanjutkan pemanasan hingga semua cairan praktis menguap dan residu tidak berwarna. Pindahkan residu ke dalam labu tentukur 25-ml dengan bantuan sedikit air, tambahkan 1 ml *asam sulfat 15 N*, 0,5 ml *asam nitrat P*, 0,75 *amonium molibdat LP* dan 1 mL *asam aminonaftholsulfonat LP*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda. Biarkan campuran selama 5 menit, ukur serapan larutan pada panjang gelombang 750 nm. Lakukan penetapan blangko. Serapan larutan ini tidak lebih besar dari serapan 2 ml *Larutan baku fosfat* yang diperlakukan sama mulai dari “tambahkan 1 ml *asam sulfat 15 N*”. *Larutan baku fosfat* mengandung 43,96 µg *kalium fosfat monobasa P* kering per ml, setara dengan 10 µg P (0,010%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 80 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 5 tetes larutan *biru timol P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 100), titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV*, menggunakan pengaduk magnetik. Hati-hati terhadap penyerapan karbondioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 N setara dengan 15,22 mg C₅H₄N₄S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET MERKAPTOPURIN

Mercaptopurine Tablet

Tablet Merkaptopurin mengandung Merkaptopurin, C₅H₄N₄S.H₂O, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket

Baku pembanding Merkaptopurin BPFI; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 325 nm±2 nm dan perbandingan serapan pada panjang gelombang 255 nm dan 325 nm tidak lebih dari 0,09.

B. Sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 600 mg merkaptopurin. Gerus tiga kali, tiap kali dengan 25 ml *etanol P* panas. Saring ekstrak *etanol P* panas, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga kering. Pada residu tambahkan 5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 33) goyang kuat dan saring, tambahkan hati-hati 0,5 ml *metil iodida P* sambil dikocok. Biarkan campuran selama 2 jam pada suhu ruang, dinginkan dalam tangas es, atur pH hingga lebih kurang 5 dengan penambahan *asam asetat P*. Kumpulkan hablur yang terbentuk, lakukan penghabluran kembali dari air panas; metil merkaptopurin trihidrat yang diperoleh dikeringkan pada suhu 120° selama 30 menit, melebur pada suhu antara 218° dan 222° disertai peruraian.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi : 900 ml *asam klorida 0,1 N*

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 60 menit

Lakukan penetapan jumlah C₅H₄N₄S.H₂O yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fasa gerak Larutan *asam asetat* 0,1% dalam air.

Larutan baku Larutan Merkaptopurin BPFI dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Aliquot diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar setara dengan *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair dilengkapi detektor 230 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi tidak kurang dari 4 menit; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah C₅H₄N₄S.H₂O yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₅H₄N₄S dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket tertera memenuhi *Uji 2 Disolusi FI*.

Media disolusi, *Alat*, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu 120 menit.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₅H₄N₄S.H₂O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Larutkan Merkaptopurin BPFI dalam campuran 10 ml air dan 1 ml *Natrium hidroksida 0,1 N* dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan lagi dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg merkaptopurin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 20 ml air dan 1,5 ml *natrium hidroksida 1 N*, aduk tidak lebih dari 5 menit. Encerkan dengan air sampai tanda dan saring, buang 20 ml filtrat pertama. Encerkan secara kuantitatif dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1 cm dengan panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 325 nm menggunakan *asam klorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung persentase merkaptopurin, C₅H₄N₄S.H₂O, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{170,19}{152,18} \right) \left(\frac{C_U}{C_S} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

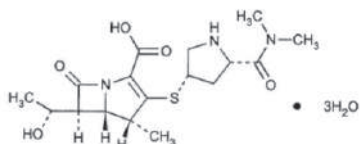
170,19 dan 152,18 berturut-turut adalah bobot molekul merkaptopurin monohidrat dan merkaptopurin; C_S adalah kadar Merkaptopurin BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar merkaptopurin dalam µg per ml *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan, kecuali jika tidak dilakukan *Uji 1*.

MEROPENEM

Meropenem



Asam(4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-(Dimetilkarbamoyl)-3-pirolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroksietil]-4-metil-7-okso-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-ene-karboksilat trihidrat
[119478-56-7]

$C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

BM 437,52

Anhidrat [96036-03-2]

BM 383,47

Meropenem mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Meropenem BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Pemerian Hablur tidak berwarna sampai putih.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida dan dalam larutan kalium fosfat dibasa 5%; agak larut dalam air dan dalam larutan kalium fosfat monobasa 5%; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam eter.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meropenem BPFI*.

B. Spektrum serapan larutan 30 µg per ml dalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Meropenem BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara -17° dan -21°; lakukan penetapan pada 20° menggunakan larutan 5 mg per ml.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 100.

Air <1031> *Metoda I* Antara 11,4% dan 13,4%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 500±50°, gunakan desikator berisi silika gel.

Logam berat Tidak lebih dari 10 bpj.

Pereaksi natrium sulfida Larutkan 5 g *natrium sulfida P* dalam campuran 10 ml air dan 30 ml *gliserin P*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam botol terlindung cahaya, dapat digunakan selama 3 bulan.

Larutan uji Pindahkan 1,0 g zat ke dalam cawan porselen, tutup, lakukan pengarangkan dengan perlahan. Setelah didinginkan, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan dengan hati-hati hingga terbentuk asap putih dan panaskan pada suhu 500° - 600°. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan uapkan di atas tangas air hingga kering. Tetesi residu dengan 3 tetes *asam klorida P*, tambahkan 10 ml air panas dan hangatkan selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenoltalein LP*, tambahkan *amonias LP* tetes demi tetes, sampai larutan berwarna merah muda dan tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N*. Jika perlu saring, untuk mendapatkan larutan yang jernih, cuci penyaring dengan 10 ml air. Pindahkan filtrat dan bilasan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml dan tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Uapkan campuran 2 ml *asam nitrat P*, 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 ml *asam klorida P* di atas tangas air, kemudian uapkan hingga kering di atas tangas pasir dan tetesi residu dengan 3 tetes *asam klorida P*. Lakukan seperti pada *Larutan uji*, dimulai dari "tambahkan 10 ml air panas", kecuali tambahkan air hingga volume 49 ml. Tambahkan 1,0 ml *Larutan baku Pb* seperti tertera pada *Logam berat* <371>.

Prosedur Ke dalam tabung yang mengandung *Larutan uji* dan *Larutan baku*, tambahkan 1 tetes *Pereaksi natrium sulfida*, aduk dan biarkan selama 5 menit. Warna di dalam tabung yang mengandung *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna dalam tabung yang mengandung *Larutan baku*.

Aseton Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *etilasetat P* dalam *dimetilformamida P* hingga kadar lebih kurang 0,05 µl per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg aseton, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda, kocok. Pipet 1 ml larutan, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 0,2 ml *dimetilformamida P* dan tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 3 mm yang mengandung penyangga *S2*. Pertahankan suhu

kolom pada 150°, suhu injektor diatur pada lebih kurang 170°. Gas pembawa adalah nitrogen, dengan laju alir yang diatur hingga waktu retensi aseton lebih kurang 3 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak aseton dan puncak baku internal. Hitung persentase aseton dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{W_A}{5W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W_A adalah bobot dalam mg aseton dalam *Larutan baku*; W_U adalah jumlah dalam mg meropenem dalam *Larutan uji*; R_U dan R_S adalah perbandingan respons puncak aseton terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Dua cemaran utama masing-masing tidak lebih dari 0,3%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,3% dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Asam fosfat encer Encerkan 10 ml *asam fosfat P* dengan air hingga volume larutan 100 ml.

Pelarut Pipet 1 ml *trietilamin P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 900 ml air. Atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat encer*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Pipet 1 ml *trietilamin P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 900 ml air. Atur pH 5,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat encer*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur larutan ini dengan 70 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPF*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml. [Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat dan larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml. Gunakan segera.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40°, laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit, atur hingga waktu retensi meropenem antara 5 dan 7 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak cemaran utama lebih kurang 0,45 dan 1,9 relatif terhadap waktu retensi meropenem; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis;

faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, selama lebih kurang tiga kali waktu retensi meropenem dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dengan rumus:

$$P \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

P adalah persentase meropenem yang tertera pada etiket dalam *Meropenem BPF* dihitung terhadap zat anhidrat; C_S adalah kadar *Meropenem BPF* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar meropenem dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera *Meropenem steril*, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas <71>* dan *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera pada *Meropenem untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera meropenem harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera pada *Meropenem untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Asam fosfat encer, *Pelarut* Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian Kromatografi*.

Fase gerak Buat campuran *Pelarut-metanol P* (5:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Meropenem BPF*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Pelarut*, goyang hingga larut. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml dan tambahkan *Pelarut*, goyang hingga larut. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Gunakan segera.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit, atur hingga waktu retensi meropenem lebih kurang 6 - 8 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg meropenem, $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$P \left(\frac{W_s}{W_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

P adalah persentase meropenem yang tertera pada etiket dalam *Meropenem BPFI* dihitung terhadap zat anhidrat; *W_s* adalah bobot dalam mg *Meropenem BPFI* dalam *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *W_u* adalah bobot dalam mg zat dalam *Larutan uji*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak meropenem dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat. Simpan serbuk kering pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

MEROPENEM UNTUK INJEKSI

Meropenem For Injection

Meropenem untuk Injeksi adalah campuran kering steril Meropenem dan Natrium Karbonat, mengandung Meropenem, $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Meropenem BPFI*; tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,125 unit Endotoksin FI per mg meropenem.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran dalam Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 7,3 dan 8,3; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 20.

Susut pengeringan <1121> Antara 9,0% dan 12,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 6 jam.

Bahan pertikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Kemurnian kromatografi Cemaran dengan waktu retensi lebih kurang 0,45 relatif terhadap meropenem tidak lebih dari 0,8%; cemaran dengan waktu retensi 1,9 relatif terhadap meropenem tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam fosfat encer, Pelarut, Fase gerak, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Meropenem*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,029 mg per ml. [Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan 50 mg meropenem berdasarkan yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut*, sampai tanda. Gunakan segera.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Meropenem*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam meropenem untuk injeksi dengan rumus:

$$10C \left(\frac{P}{m} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah jumlah dalam mg *Meropenem BPFI* dalam *Larutan baku*; *P* adalah persentase meropenem yang tertera pada etiket dalam *Meropenem BPFI* dihitung terhadap zat anhidrat; *m* adalah jumlah dalam mg meropenem untuk membuat *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*.

Natrium Antara 80% dan 120% dari jumlah natrium yang tertera pada etiket.

Larutan kalium klorida Timbang saksama 38,1 g kalium klorida *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku natrium Timbang saksama 25,42 mg natrium klorida *P*, yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 25,42 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu

tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, setara dengan lebih kurang 25 mg meropenem, ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan blangko Pipet 5 ml *Larutan kalium klorida*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku natrium*, *Larutan uji* dan *Larutan blangko* secara berurutan pada garis emisi 589,6 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu "hollow" katoda natrium dan "single-slot burner", menggunakan nyala asetilen-udara. Hitung jumlah dalam mg natrium, Na, dalam meropenem untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{22,99}{58,44} \right) C \left(\frac{2000 V}{vM} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

22,99 dan 58,44 adalah bobot atom natrium dan bobot molekul natrium klorida; *C* adalah kadar natrium klorida dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml dari *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2*; *v* adalah volume dalam ml dari *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2* yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *M* adalah jumlah total dalam mg meropenem dari *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2* berdasarkan hasil *Penetapan kadar*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku natrium*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Encerkan 15 ml larutan tetrabutylamonium hidroksida *P* 25% dengan air hingga 750 ml. Atur pH hingga 7,5±0,1 dengan penambahan larutan asam fosfat *P* encer (1 dalam 10). Tambahkan 150 ml asetonitril *P* dan 100 ml metanol *P*, campur dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Meropenem *BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. [Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam.]

Larutan uji persediaan 1 (untuk sediaan dosis tunggal) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air, yang diukur saksama sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan sedapat mungkin menggunakan

jarum suntik hipodermik yang sesuai, ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 1 Encerkan sejumlah volume *Larutan uji persediaan 1* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Biarkan *Larutan uji 1* selama 2 jam pada suhu 25° ± 1° sebelum digunakan.

Larutan uji persediaan 2 (Jika pada etiket tercantum meropenem diberikan dalam volume tertentu larutan terkonstitusi) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi, setara dengan lebih kurang 100 mg meropenem, ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan 2*, ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Biarkan *Larutan uji 2* selama 2 jam pada suhu 25°±1° sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 300 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit, atur hingga waktu retensi meropenem lebih kurang 6 - 8 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg meropenem, C₁₇H₂₅N₃O₅S, dari wadah atau larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$100 CP \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

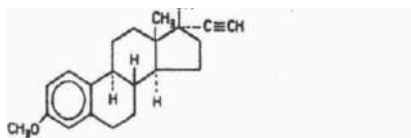
C adalah kadar Meropenem *BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat; *P* adalah persentase meropenem dalam Meropenem *BPFI* dihitung terhadap zat anhidrat; *L* adalah jumlah dalam mg meropenem yang terdapat dalam wadah atau dalam larutan konstitusi yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar meropenem dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau dalam bagian larutan terkonstitusi yang digunakan; *r_U* adalah respons puncak meropenem dari *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dan *r_S* adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*. Pada etiket harus tertera jumlah natrium (Na) dalam mg, pada dosis pemberian meropenem.

MESTRANOL

Mestranol



3-Metoksi-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-17-ol
[72-33-3]
 $C_{21}H_{26}O_2$ BM 310,43

Mestranol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{26}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform, larut dalam dioksan; agak larut dalam etanol mutlak; sukar larut dalam metanol.

Baku pembeding *Mestranol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mestranol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) dalam *metanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mestranol BPFI*.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-etanol mutlak *P* (29:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mestranol BPFI*, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Asam sulfat-metanol* seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit dan amati di

bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_F bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Jarak lebur <1021> Antara 146° dan 154°, jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4°.

Rotasi jenis <1081> Antara +2° dan +8°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 200 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Penetapan kadar

Asam sulfat-metanol Pipet 30 ml *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, letakkan dalam tangas es. Tambahkan perlahan-lahan dan hati-hati lebih kurang 65 ml *asam sulfat P* sambil terus diaduk. Pertahankan agar suhu tetap di bawah 15°. Biarkan larutan hingga suhu kamar, encerkan dengan *asam sulfat P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mestranol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 5 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, *tambahkan kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 4 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml bersumbat kaca. Uapkan larutan di bawah aliran udara lambat, tanpa pemanasan sampai kering. Larutkan residu dalam 0,3 ml *metanol P*. Masukkan labu dalam tangas air, pertahankan suhu pada 25°, pipet 10 ml *Asam sulfat-metanol*, masukkan ke dalam labu, goyang-goyangkan, tutup labu. Tepat 6 menit setelah penambahan *Asam sulfat-metanol*, ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 545 nm, terhadap *Asam sulfat-metanol* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg mestranol, $C_{21}H_{26}O_2$, dengan rumus:

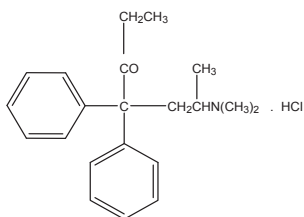
$$4C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Mestranol BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

METADON HIDROKLORIDA

Methadone Hydrochloride



6-(Dimetilamino)-4,4-difenil-3-heptanon hidroklorida
[1095-90-5]

$C_{21}H_{27}NO.HCl$

BM 345,91

Metadon Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{21}H_{27}NO.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; tidak berwarna atau putih; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter dan dalam gliserin.

Baku pembanding *Metadon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metadon Hidroklorida BPFI*.

B. Filtrat menunjukkan reaksi Klorida cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <791> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 100.

Susut pengeringan <731> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam, menggunakan lebih kurang 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481> Jumlah intensitas semua bercak sekunder tidak lebih dari 1,0%

Larutan uji, Larutan baku Gunakan pelarut etanol P.

Fase gerak Campuran metanol P-amonium hidroksida P (100:1,5)

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 3.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 10 ml asam asetat glasial P dan 10 ml raksa(II) asetat LP, jika perlu hangatkan hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 10 ml dioksan P dan kristal violet LP, titrasikan

secara cepat dengan asam perklorat 0,1 N LV. Lakukan penetapan blangko

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 34,59 mg $C_{21}H_{27}NO.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LARUTAN ORAL METADON HIDROKLORIDA

Methadone Hydrochloride Oral Solution

Larutan Oral Metadon Hidroklorida mengandung Metadon Hidroklorida, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metadon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 5 mg metadon hidroklorida, dengan 5 ml natrium karbonat LP dan ekstraksi dengan 5 ml kloroform P: ekstrak memenuhi uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>, menggunakan fase gerak campuran etanol P-asam asetat glasial P-air (5:3:2) dan penampak bercak *iodoplatinat LP*.

B. Menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 1,0 dan 4,0.

Etanol <1041> *Metode II* (jika pada etiket dinyatakan mengandung etanol) Antara 90,0% dan 115,0% C_2H_5OH dari jumlah yang tertera pada etiket; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas-cair* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, menggunakan aseton sebagai baku internal.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-kalium fosfat monobasa 0,033 M LP (40:60), atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan pirilamin maleat dalam air dengan kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metadon Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 20 mg metadon hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml. Ekstraksi larutan dua kali, tiap kali dengan 50 ml *eter P*, kumpulkan fase eter ke dalam corong pisah kedua. Masukkan fase air ke dalam labu tentukur 25-ml. Ekstraksi fase eter dengan 2 ml air dan buang fase eter. Masukkan ekstrak air ke dalam labu tentukur 25-ml yang telah berisi fase air, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 5 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *LII*, laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi baku internal dan metadon hidroklorida berturut-turut lebih kurang 5,5 menit dan 9 menit; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg metadon hidroklorida, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, dalam tiap ml larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$25 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Metadon Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml larutan oral yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metadon hidroklorida terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

TABLET METADON HIDROKLORIDA

Methadone Hydrochloride Tablet

Tablet Metadon Hidroklorida mengandung Metadon Hidroklorida, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metadon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg metadon hidroklorida, tambahkan sejumlah air, kocok dengan 5 ml *natrium karbonat LP* dan ekstraksi dengan 5 ml *kloroform P*. Ekstrak yang diperoleh menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>* dengan fase gerak campuran *etanol P-asam asetat glasial P-air (5:3:2)* dan penampak bercak *iodoplatina LP*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe I: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Saring sejumlah alikuot dan pipet sejumlah volume filtrat setara dengan lebih kurang 400 µg metadon hidroklorida ke dalam corong pisah. Tambahkan 1 ml *asam asetat glasial P* dan 20 ml larutan ungu *bromokresol P* yang dibuat dengan melarutkan 200 mg ungu *bromokresol P* dalam 1000 ml larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 50), campur dan ekstraksi dengan 20,0 ml *kloroform P*. Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{27}NO.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan ekstrak *kloroform* larutan baku *Metadon Hidroklorida BPFI* dalam air yang diperlakukan sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 405 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{27}NO.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *kalium fosfat monobasa 0,03 M* dan *asetonitril P (60:40)*, saring dan awaudarkan. Atur pH hingga 3,2 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metadon Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg metadon hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 10 ml *Fase gerak* dan sonikasi sebentar. Kocok secara mekanik selama 15 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *LII*, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih

dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg metadon hidroklorida, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

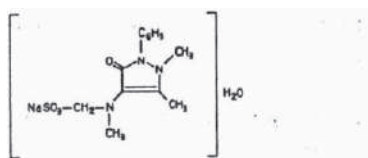
C adalah kadar *Metadon Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METAMPIRON

Antalgin

Methampyrone



Natrium 2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolon-4-metilamino metanasulfonat

$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$

BM 351,37

Metampiron mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih kekuningan.

Identifikasi

A. Pada 3 ml larutan 10% tambahkan 1 ml - 2 ml *asam klorida P* dan 1 ml *besi(III) klorida P* 5%; terjadi warna biru yang jika dibiarkan berubah menjadi merah, kemudian tidak berwarna.

B. Panaskan 2 ml larutan 10% yang telah diasamkan dengan *asam klorida P* 25%; terjadi gas belerang dioksida.

Natrium bisulfit Larutkan 100 mg dalam 10 ml air; larutan jernih, tambahkan *biru bromotimol LP*; larutan berwarna hijau.

Arsen<321> Tidak lebih dari 2 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 5,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap menggunakan 250 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 5 ml air. Tambahkan 5 ml *asam klorida 0,02 N* dan segera titrasi dengan *iodium 0,1 N LV*, menggunakan *indikator kanji LP*, dengan sekali-sekali dikocok hingga terjadi warna biru mantap selama 2 menit.

Tiap ml iodium 0,1 N setara dengan 16,67 $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET METAMPIRON

Tablet Antalgin

Methampyrone Tablet

Tablet Metampiron mengandung Metampiron, $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tidak tertera pada etiket.

Identifikasi Kocok 600 mg serbuk tablet dengan 10 ml air, saring. Filtrat memenuhi *Identifikasi* pada *Metampiron*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Tablet*.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400 mg metampiron, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 4 ml air, kocok. Saring melalui penyaring kaca masir ke dalam labu 50 ml. Cuci labu dan penyaring dua kali, tiap kali dengan 2 ml air. Titrasi kumpulkan filtrat dan cairan cucian dengan *iodum 0,1 N LV*.

Tiap ml iodium 0,1 N setara dengan 17,57 mg $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METAPROTERENOL SULFAT

Metaproterenol Sulfate

3,5-Dihidroksi-α-[(isopropilamino)metil] benzil alkohol sulfat (2:1) [5874-97-5]
($C_{11}H_{17}NO_3$)₂.H₂SO₄ BM 520,59

Metaproterenol Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% ($C_{11}H_{17}NO_3$)₂.H₂SO₄, dihitung terhadap zat anhidrat, bebas isopropanol dan bebas metanol.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Metaproterenol Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metaproterenol Sulfat BPFI*.

B. Pada larutan 10 ml per ml tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*; terjadi warna ungu.

C. Menunjukkan reaksi Sulfat cara A,B dan C seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Kromatogram *Larutan uji* menunjukkan puncak utama metaproterenol dan waktu retensi yang sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Besi <331> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g dalam 45 ml air dan tambahkan 2 ml *asam klorida P*.

Metaproteronon sulfat Tidak lebih dari 0,1%; lakukan *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>: daya serap larutan 9,0 mg per ml dalam *asam klorida 0,01 N* pada panjang gelombang 328 nm, tidak lebih dari 0,0079.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

Isopropanol dan metanol Tidak lebih dari 0,3% isopropanol dan tidak lebih dari 0,1% metanol. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku isopropanol Timbang saksama lebih kurang 300 mg isopropanol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 10 ml air dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 85 ml *piridin P*, campur dan biarkan selama 1 jam. Encerkan dengan *piridin P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *piridin P* sampai tanda, larutan mengandung lebih kurang 30 µg per ml.

Larutan baku metanol Buat seperti yang tertera pada *Larutan baku isopropanol* menggunakan lebih kurang 100 mg *metanol P* yang ditimbang saksama, larutan mengandung lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 2 ml air dan encerkan dengan *piridin P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 0,1% fase diam *G25* pada partikel penyangga *S7*, dengan ukuran 80 - 100 mesh. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada lebih kurang 150° dan 250°. Suhu kolom diatur pada suhu 40° selama 2 menit, naikan lebih kurang 15° per menit hingga 200° dan pertahankan suhu pada 200° selama 10 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 15 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku isopropanol* dan *Larutan baku metanol* ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak isopropanol dan metanol. Hitung jumlah dalam mg isopropanol dan metanol dalam metaproterenol sulfat yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar isopropanol dalam µg per ml *Larutan baku isopropanol* atau kadar metanol dalam µg per ml *Larutan baku metanol*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak analit *Larutan uji* dan *Larutan baku isopropanol* atau *Larutan baku metanol*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 11,9 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air hingga 1000 ml (*Larutan A*). Larutkan 9,1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 ml (*Larutan B*). Buat campuran 735 ml *Larutan A* dan 140 ml *Larutan B*, tambahkan 125 ml *metanol P*, saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metaproterenol Sulfat BPFI*, larutkan dalam *asam klorida 0,01 N* hingga kadar 2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm, kolom pelindung 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* berukuran 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*, efisiensi kolom ditentukan dari

puncak analit, tidak kurang dari 500 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $(C_{11}H_{17}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dalam metaproterenol sulfat yang digunakan dengan rumus:

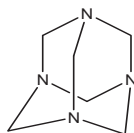
$$50C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Metaproterenol Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METENAMIN

Methenamine



Heksanmetilentetramin [100-97-0]

$C_6H_{12}N_4$

BM 140, 19

Metenamin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_{12}N_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam.

Pemerian Hablur mengkilap tidak berwarna atau serbuk hablur putih; praktis tidak berbau. Jika kontak dengan api segera memijar, terbakar dengan nyala tanpa asap. Menyublim pada suhu lebih kurang 260° tanpa peleburan. Larutan bereaksi basa terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Metenamin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metenamin BPFI*.

B. Panaskan larutan (1 dalam 10) dalam *asam sulfat 2 N*: terjadi bau formaldehida yang dapat menghitamkan kertas yang dibasahi dengan *perak amonium nitrat LP*. Pada larutan tambahkan *natrium hidroksida 1 N* berlebih: terjadi bau amoniak.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat Pada 10 ml larutan (1 dalam 50), asamkan dengan 5 tetes *asam klorida P*, tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan dalam 1 menit.

Garam amonium Pada 10 ml larutan (1 dalam 20), tambahkan 1 ml *kalium raksa(II)-iodida alkalis LP* (*Pereaksi Nessler*): warna campuran tidak lebih gelap dibandingkan dengan campuran 1 ml *pereaksi* dan 10 ml air.

Logam berat <371> *Metode 1* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat yang dilarutkan dalam 10 ml air, tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml. Sebagai pengatur pH gunakan *asam asetat glasial P*.

Penetapan kadar

Larutan asam kromotropat Suspensikan 100 mg *asam kromotropat P* dalam 2 ml air, tambahkan hati-hati 3 ml *asam sulfat P*, biarkan dingin, tambahkan 25 ml *asam sulfat P*, campur. [Catatan Bila terjadi panas berlebih selama pencampuran dan terjadi warna ungu pada larutan, buang larutan ini dan buat larutan baru.]

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 1 g zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 40,0 ml *asam sulfat 1 N LV*, panaskan hati-hati hingga mendidih, tambahkan air sedikit demi sedikit jika perlu, sampai bebas dari formaldehida. Untuk menguji tidak adanya formadehida lakukan dengan menambahkan 1 tetes larutan pada cakram penyaring serat kaca yang sebelumnya telah diberi 3 atau 4 tetes *Larutan asam kromotropat* dan letakkan di atas kaca arloji: formaldehida membentuk warna ungu dengan *pereaksi* ini. Ulangi lagi pengujian sampai tidak terjadi warna ungu dibandingkan dengan blangko cakram penyaring. Dinginkan, tambahkan 20 ml air dan *merah metil LP*. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam sulfat 1 N*
setara dengan 35,05 mg $C_6H_{12}N_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METENAMIN MANDELAT

Methenamine Mandelate

Heksanmetilentetramin monomandelat [587-23-5]

$C_6H_{12}N_4 \cdot C_8H_8O_3$

BM 292,33

Metenamin Mandelat mengandung tidak kurang dari 95,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$, dan mengandung tidak kurang dari 50% dan tidak lebih dari 53,0% asam mandelat, $C_8H_8O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; rasa asam dan praktis tidak berbau. pH larutan lebih kurang 4. Melebur pada suhu lebih kurang 127° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Metenamin Mandelat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metenamin Mandelat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g dalam 10 ml air, tambahkan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P* sedikit demi sedikit. Uapkan hingga kering, pijarkan residu dengan panas sedang. Tambahkan 20 ml *asam nitrat P*, aduk perlahan-lahan dan saring; kekeruhan yang terjadi pada filtrat tidak lebih keruh dari 0,15 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat Larutan 200 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 5 tetes *asam klorida 3 N*, dan 5 tetes *barium klorida LP*; tidak terbentuk kekeruhan dalam waktu 1 menit.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,3 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Asam mandelat Timbang saksama lebih kurang 90 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml yang berisi 50 ml air. Bila telah larut sempurna, titrasi, dengan *serium(IV) amonium nitrat 0,05 N LV* sambil diaduk dengan pengaduk magnetik. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml serium(IV) amonium nitrat 0,05 N LV setara dengan 3,804 mg $C_8H_8O_3$

Penetapan kadar

Perak nitrat 0,05 N dalam etanol mutlak Larutkan dengan pengadukan lebih kurang 8,5 g *perak nitrat P* dalam 1000 ml *etanol mutlak P*. Timbang saksama lebih

kurang 100 mg *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 110° selama 2 jam, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, dan larutkan dalam 50 ml air. Titrasi dengan *Perak nitrat 0,05 N* dalam etanol mutlak secara potensiometrik menggunakan elektrode indikator batang perak dan elektrode sambungan ganda perak-perak klorida mengandung jembatan garam kalium nitrat. Hitung normalitas titran.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 15 ml *etanol mutlak P*, aduk sampai larut dan tambahkan 40 ml *kloroform P*. Titrasi dengan *Perak nitrat 0,05 N* dalam etanol mutlak, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode indikator batang perak dan elektrode acuan sambungan ganda perak-perak klorida mengandung jembatan garam kalium nitrat.

Tiap ml perak nitrat 0,05 N setara dengan 7,308 mg $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET METENAMIN MANDELAT Methenamine Mandelate Tablet

Tablet Metenamin Mandelat mengandung Metenamin Mandelat, $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metenamin Mandelat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg metenamin mandelat dengan 5 ml *kloroform P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas $0,45 \mu m$. Uapkan pelarut, biarkan kering di udara; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metenamin Mandelat BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$ dengan mengukur serapan alikuot yang disaring menggunakan penyaring dengan porositas $0,45 \mu m$, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Metenamin Mandelat BPFI* pada media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg metenamin mandelat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Metenamin Mandelat*, mulai dari “tambahkan 15 ml etanol mutlak P”

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METFORMIN HIDROKLORIDA

Metformin Hydrochloride

N,N-dimetilimidodikarbonimidik diamida [1115-70-4]
 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ BM 165,6

Metformin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Metformin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari es. Hindarkan dari alkali.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metformin Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi Klorida cara A seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <731>Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <281> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <231>Metode I Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A metformin hidroklorida tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0.5%.

Fase gerak Siapkan larutan dalam air, mengandung 17 g dari amonium fosfat basa (amonium dihidrogen fosfat) per L, tambahkan asam fosfat mono sampai didapat pH 3,0 dan homogenkan.

Larutan baku Siapkan larutan dari senyawa sejenis *Metformin BPFI* dalam air yang telah diketahui

konsentrasinya 0,2 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. [Catatan *Senyawa sejenis metformin A adalah 1-sianoguanidin*.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*.

Enceran larutan uji Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan fase gerak sampai tanda, dan homogenkan. Pipet 1,0 ml larutan tersebut dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan fase gerak sampai tanda, dan homogenkan.

Larutan resolusi Siapkan larutan dalam air yang mengandung 0,25 mg *metformin hidroklorida*, 0,1 mg melamin per ml. Pipet 1.0 ml larutan tersebut ke dalam labu tentukur 50 ml, encerkan dengan fase gerak dan homogenkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L9. Laju alir 1 ml sampai 1,7 ml per menit. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara melamin dan metformin tidak lebih dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi metformin dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Metformin BPFI* dalam µg per ml dalam *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons senyawa sejenis A metformin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran dalam zat dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respon peak kemurnian masing-masing yang didapatkan dari larutan uji dan r_S respon peak dari *metformin* yang didapat dari Pengenceran larutan uji.

Penetapan kadar [Catatan Untuk menghindari pemanasan dari media pereaksi, homogenkan menyeluruh diseluruh proses titrasi, dan hentikan titrasi segera setelah titik akhir tercapai.] Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, larutkan dalam 4 ml asam format anhidrat. Tambahkan 50 ml asetat anhidrat. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 8,281 mg $C_4H_{11}N_5.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.
Simpan dalam suhu ruang.

TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA **Metformin Hydrochloride Tablet**

Tablet Metformin Hidroklorida mengandung Metformin Hidroklorida, $C_4H_{11}N_5$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%

Baku pembanding *Metformin hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari es. Hindarkan dari alkali.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara 20 mg *metformin hidroklorida* dengan 20 ml *etanol mutlak P*, saring uapkan filtrat sampai kering di atas tangas air dan keringkan filtrat pada 105° selama 2 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mestranol BPFI*.

B. Gerus sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 50 mg *metformin hidroklorida* dengan 10 ml air, saring. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1,5 ml *natrium hidroksida 5 N*, dan 1 ml *1-naphtol LP*, yang disiapkan dengan melarutkan 1 g 1-naphtol dalam larutan yang mengandung 6 g natrium hidroksida dan 16 g natrium karbonat anhidrat dalam 100 ml air. Tambahkan 0,5 ml *Natrium hipoklorit LP*, tetes demi tetes dan kocok: terbentuk warna jingga-merah jika diletakkan pada tempat gelap.

C. Gerus sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 50 mg *metformin hidroklorida* dengan 10 ml air, saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi : 1000 ml buffer fosfat pH 6.8

Alat tipe 1 : 100 rpm

Waktu : 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikuot, jika perlu diencerkan dengan media disolusi. Jika perlu, bandingkan dengan serapan larutan baku *Metformin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk sesuai dengan uji ini, terdapat dalam label sesuai dengan *Uji 2 Disolusi* pada USP.

Untuk produk yang beretiket mengandung 500 mg *Metformin*

Media disolusi : 1000 ml dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan media disolusi. Jika diperlukan, bandingkan dengan serapan larutan baku *metformin hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk produk yang beretiket mengandung 850 mg atau 1000 *Metformin*

Media disolusi : 1000 ml dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*. Jika diperlukan, bandingkan dengan serapan larutan baku *metformin hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 3 Jika produk sesuai dengan uji ini, terdapat dalam label sesuai dengan *Uji 3 Disolusi* pada FI

Media disolusi : 1000 ml dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe 2 : 100 rpm

Waktu : 60 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang dilarutkan mengikuti prosedur yang telah disebutkan sebelumnya.

0,05 M *Natrium fosfat* dengan 1-asam pentanasulfonat-Larutkan 1.38 g *natrium fosfat monobasa* dalam 1800 ml. Tambahkan 3.484 g *asam 1-pentansulfonat*, garam *natrium*, dan campur. Tambahkan dengan pengencer *asam fosfat* sampai pH 3.00±0.005. Tambahkan air sampai 2000 ml, dan campurkan.

Fase gerak Siapkan penyaring dan diawaudarkan campuran dari 0,05 *natrium fosfat* dengan larutan *asam 1-pentansulfonat* dan *asetonitril* (19:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang secara saksama 25 mg *Metformin Hidroklorida BPFI* dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan 50 ml pengencer. Sonik sampai larut dan encerkan dengan pengencer sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml larutan stok standar ke dalam labu tentukur 50 ml dan encerkan dengan pengencer sampai tanda.

Larutan uji ambil sebagian dari larutan yang akan diuji, dan lewatkan pada filter nylon 0,45 µm. Encerkan dengan pengencer, jika diperlukan, untuk mendapatkan konsentrasi mirip dengan *larutan baku*.

Sistem kromatografi peralatan kromatografi cair dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera *Prosedur*: faktor ikutan tidak boleh dari 2; efisiensi kolom tidak lebih dari 1500 plat teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume yang sama (sejumlah 40 µl) dari *larutan baku* dan *larutan uji* pada alat kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metformin yang terlarut dengan rumus:

$$100 \left(\frac{900}{D} \right) \left(\frac{C_s}{LC} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

r_U dan r_s adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*, secara berturut-turut. C_s adalah kadar metformin dalam mg per ml dari *larutan baku*, dalam volume 900 ml, dari media, 100 adalah faktor konversi ke persen, D adalah faktor pengencer dari larutan uji, dan LC adalah klaim dalam label tablet, dalam mg.

Toleransi Tidak kurang dari 70% (Q) dari jumlah dalam label $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang terlarut dalam 60 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan resolusi, Prosedur dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Metformin hidroklorida*.

Larutan uji Timbang dan gerus hingga serbuk halus tidak kurang dari 20 tablet. Ambil satu bagian dari serbuk, setara dengan 500 mg metformin hidroklorida, masukan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan *Fase gerak*, dengan pengocokan, Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan homogenkan. Saring dan gunakan filtrat.

Prosedur Hitung persentase dari masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak metformin dari pengencer *Larutan uji*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metformin BPFI* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak lebih dari 20 tablet. Timbang secara saksama serbuk tablet setara

dengan lebih kurang 100 mg metformin hidroklorida masukkan ke dalam Erlenmeyer 100 ml. Tambahkan 70 ml air, kocok dengan mesin selama 15 menit, encerkan sampai tanda, saring, buang 20 ml filtrat awal. Encerkan 10 ml filtrat dengan air hingga 100 ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1 cm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, metformin hidroklorida, $C_4H_{11}N_5.HCl$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

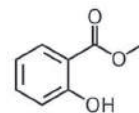
$$10C \left(\frac{A_U}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Metformin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_s berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkontrol.

Penandaan Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika hanya *Uji 1*.

METIL SALISILAT Methyl Salicylate



Metil salisilat [119-36-8]
 $C_8H_8O_3$

BM 152,15

Metil Salisilat diproduksi secara sintetik atau diperoleh dari maserasi dan dilanjutkan dengan destilasi uap daun *Gaultheria procumbens* Linné (Familia Ericaceae) atau kulit batang *Betula lenta* Linné. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_8H_8O_3$.

Pemerian Cairan, tidak berwarna, kekuningan atau kemerahan, berbau khas dan rasa seperti gandapura. Mendidih antara 219° dan 224° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air, larut dalam etanol, dan dalam asam asetat glasial.

Identifikasi Kocok 1 tetes dengan lebih kurang 5 ml air, dan tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: campuran berwarna ungu tua.

Kelarutan dalam etanol 70% Larutkan satu bagian volume metil salisilat sintetis dalam 7 bagian volume etanol 70%. Satu bagian volume salisilat alamiah larut dalam 7 bagian volume etanol 70%; larutan tidak lebih dari sedikit berkabut.

Bobot jenis <981> Jenis sintetis antara 1,180 dan 1,185; jenis alamiah antara 1,176 dan 1,182.

Rotasi jenis <1081> Metil salisilat sintetis dan yang berasal dari *betula* tidak optis aktif. Metil salisilat dari *gaultheria* memutar sedikit ke kiri, rotasi jenis tidak lebih dari -1,5 dalam tabung 100 mm.

Indeks bias <1001> Antara 1,535 dan 1,538, lakukan penetapan pada suhu 20°.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj.

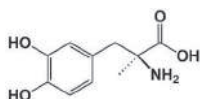
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g, masukkan ke dalam labu, tambahkan 40,0 ml *natrium hidroksida 1 N LV*, dan dididihkan perlahan-lahan dalam refluks selama 2 jam. Dinginkan, bilas kondensor, dengan beberapa ml air, tambahkan *fenolftalein LP*. Titrasi kelebihan basa dengan *asam sulfat 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 152,2 mg C₈H₈O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

METILDOPA

Methyldopa



L-3-(3,4-Dihidroksifenil)-2-metilalaninaseskuihidrat
[41372-08-1]

C₁₀H₁₃NO₄ · 1½H₂O BM 238,24

Anhidrat [555-30-6] BM 211,22

Metildopa mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₀H₁₃NO₄, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk halus, putih sampai putih kekuningan; tidak berbau; dapat mengandung gumpalan rapuh.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam *asam klorida 3 N*; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Metildopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. *3-O-Metilmetyldopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan; dapat langsung digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metildopa BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metildopa BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 10 mg tambahkan 0,15 ml larutan *triketohidriden hidrat P* dalam *asam sulfat P* (1 dalam 250); terjadi warna ungu tua dalam waktu 5 menit hingga 10 menit. Tambahkan 0,15 ml air; warna berubah menjadi kuning kecoklatan pucat.

Keasaman Larutkan 1,0 g dalam air bebas karbon dioksida *P*, dengan bantuan pemanasan, tambahkan 1 tetes *merah metil LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga warna kuning; diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml.

Rotasi jenis <1081> Antara -25° dan -28°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 440 mg per 10 ml pelarut yang dibuat sebagai berikut: Larutkan *aluminium klorida P* yang telah diperlakukan dengan arang jerap dalam air (2 dalam 3), saring, dan atur pH hingga 1,5 dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Antara 10,0% dan 13,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

3-O-Metilmetyldopa Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Fase gerak Buat campuran *butanol P-asam asetat glasial P-air* (65:15:25) yang dibuat segar.

Lempeng kromatografi Buat lempeng kromatografi lapis tipis dengan bahan selulose yang sesuai, setebal 250 µm, yang telah dicuci dengan *Fase gerak*. Cuci lempeng dengan meletakkan di dalam wadah berisi sistem pelarut, biarkan merambat hingga bagian atas lempeng keringkan dengan aliran udara kering.

Larutan penampak bercak 1 Buat larutan segar sesaat sebelum digunakan. Larutkan 300 mg *p-nitroanilina P* dalam 100 ml *asam klorida 10 N* (*Larutan A*). Larutkan 2,5 g *natrium nitrit P* dalam 50 ml air (*Larutan B*). Campur 90 ml *Larutan A* dan 10 ml *Larutan B*.

Larutan penampak bercak 2 Larutkan 25 g *natrium karbonat P* dalam 100 ml air.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, larutkan dalam *metanol P*, dan encerkan hingga 10,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama 5,0 mg 3-O-Metilmetildopa BPFI, larutkan dalam metanol P, dan encerkan hingga 50,0 ml.

Prosedur Totolkan dua kali, tiap kali dengan 10 µl *Larutan uji* dan 10 µl *Larutan baku* pada *Lempeng kromatografi*. Diameter bercak tidak lebih dari 0,5 cm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat sampai lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara kering hingga tidak lagi berbau asam asetat. Letakkan lempeng dengan posisi tegak dan semprot dengan *Larutan penampak bercak 1* hingga lempeng cukup basah dan merata (jangan berlebihan). Letakkan lempeng dengan posisi mendatar, dan keringkan dengan aliran udara hangat kering hingga tidak lagi berbau asam klorida. Letakkan lempeng dengan posisi tegak, semprot dengan *Larutan penampak bercak 2* hingga lempeng cukup basah dan merata (jangan berlebihan). Bercak utama metildopa berwarna hitam dengan latar belakang merah muda pucat atau jingga dengan harga R_f lebih kurang 0,50, dan bercak 3-O-metilmetildopa berwarna gelap dengan latar belakang yang sama seperti pada metildopa dengan harga R_f lebih kurang 0,65. Luas dan intensitas bercak 3-O-metilmetildopa dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 25 ml asam asetat glasial P dengan pemanasan. Dinginkan hingga suhu kamar, tambahkan 0,1 ml kristal violet LP dan 50 ml asetonitril P. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 21,12 mg $C_{10}H_{13}NO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET METILDOPA

Methyldopa Tablet

Tablet Metildopa mengandung Metildopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Metildopa BPFI; tidak boleh dikeringkan; Lakukan Penetapan Kadar Air <1031> Metode I sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Pada lebih kurang 10 mg serbuk halus tablet tambahkan 3 tetes larutan triketohidriden hidrat P (1 dalam 250) dalam asam sulfat P: terjadi warna ungu tua dalam waktu 5 menit hingga 10 menit. Tambahkan 3 tetes air: warna berubah menjadi kuning kecoklatan pucat.

B. Pada lebih kurang 10 mg serbuk halus tablet tambahkan 2 ml asam sulfat 0,1 N dan 2 ml *Larutan besi (II) tartrat* yang dibuat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, kemudian tambahkan 0,25 ml amonium hidroksida 6 N, dan campur: segera terjadi warna ungu tua.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}NO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku Metildopa BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{10}H_{13}NO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan besi(II) tartrat Larutkan 1 g besi(II)sulfat P, 2 g kalium natrium tartrat P, dan 100 mg natrium bisulfat P dalam air hingga 100 ml. Larutan dibuat segar.

Larutan dapar Larutkan 50 g amonium asetat P dalam 1000 ml etanol P 20%. Atur pH hingga 8,5 dengan amonium hidroksida 6 N.

Larutan baku Larutkan sejumlah Metildopa BPFI dalam asam sulfat 0,1 N hingga kadar metildopa anhidrat lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg metildopa, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml asam sulfat 0,1 N kocok kuat selama 15 menit, tambahkan asam encer tersebut sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam dua labu tentukur 100-ml yang terpisah. Ke dalam labu tentukur ketiga, masukkan 5 ml air sebagai blangko. Pada tiap labu tambahkan 5 ml *Larutan besi(II) tartrat* dan encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda. Ukur serapan kedua larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 520 nm. Lakukan penetapan blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{10}H_{13}NO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

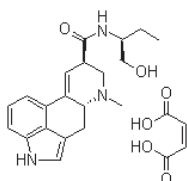
C adalah kadar Metildopa BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METILERGOMETRIN MALEAT

Metilergonovin Maleat

Methylergonovine Maleate



9,10-Didehidro-N-(S)-1-(hidroksimetilpropil)-6-metil-ergolin-8 β -karboksamida maleat (1:1) (garam)

[7054-07-1]

$C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 455,50

Metilergometrin Maleat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur mikro, putih sampai coklat merah muda; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilergometrin Maleat BPFI*.

B. Harga *R_f* bercak fluoresensi utama dan bercak biru utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada kromatogram seperti yang tertera pada *Uji Alkaloid Sejenis*.

Rotasi jenis <1081> Antara +44 dan +50, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 5 mg per ml.

pH <1071> Antara 4,4 dan 5,2; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 5000).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Alkaloid sejenis Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Alkaloid sejenis* dalam *Ergometrin Maleat*, menggunakan metilergometrin maleat sebagai pengganti ergometrin maleat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lakukan penetapan dengan pengaruh cahaya seminimal mungkin].

Fase gerak Buat campuran kalium fosfat monobasa 0,015 M dan asetonitril *P* (4:1), saring dan awaudarkan. Bila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut Masukkan 2,5 g asam tartrat *P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 500 ml air dan kocok. Encerkan dengan metanol *P* sampai tanda dan biarkan campuran dingin sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilergometrin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 150 ml *Campuran pelarut* dan kocok secara mekanik selama 15 menit, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Encerkan larutan ini dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 4 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 300 ml *Campuran pelarut*, kocok secara mekanik selama 15 menit atau hingga larut sempurna, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 4 μ g per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluoresensi dengan panjang gelombang eksitasi 315 nm dan panjang gelombang emisi nol, gunakan filter yang dapat melewatkan cahaya pada panjang gelombang 418 - 700 nm, dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7, pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metilergometrin Maleat BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan simpan di tempat sejuk.

INJEKSI METILERGOMETRIN MALEAT

Injeksi Metilergonovin Maleat

Methylergometrin Maleate Injection

Injeksi Metilergometrin Maleat adalah larutan steril Metilergometrin Maleat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Metilergometrin Maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*. [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari, Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Identifikasi A* dan *B* seperti tertera pada *Metilergometrin Maleat*.

Endotoksin Bakteri <201> Tidak lebih dari 1,7 unit Endotoksin FI per μg metilergometrin maleat.

pH <1071> Antara 2,7 dan 3,5.

Alkaloid sejenis Tidak lebih dari 5,0% [Catatan Lakukan penetapan terlindung dari pengaruh cahaya matahari dan sesedikit mungkin pengaruh cahaya lampu.]

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

.... *Fase gerak* Campuran kloroform *P*-metanol *P*-air (75:25:3)

Campuran pelarut Buat campuran etanol *P*-amonium hidroksida *P* (9:1).

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 5 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam corong pisah, dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 5 ml kloroform *P*. Buang ekstrak kloroform. Tambahkan amonium hidroksida 6 *N* hingga bereaksi alkalis terhadap lakmus *P*, dan ekstraksi tiga kali tiap kali dengan 5 ml kloroform *P*. Uapkan kumpulan ekstrak dengan aliran udara tanpa pemanasan. Hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 ml *Campuran pelarut*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilergometrin Maleat BPFI*, larutkan dalam *Campuran pelarut* hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Campuran pelarut* hingga kadar 0,50 mg; 0,20 mg; 0,10 mg dan 0,05 mg per ml.

Larutan penampak bercak Larutkan 1 g *p*-dimetilamino benaldehida *P* dalam campuran dingin 50 ml etanol *P* dan 50 ml asam klorida *P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μl *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan selama 30 menit dengan *Fase gerak*,

biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Larutan penampak bercak*: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Jika terdapat bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji*, perkirakan kadar masing-masing dengan membandingkan terhadap bercak *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari 0,50 mg; 0,20 mg; 0,10 mg dan 0,05 mg per ml *Enceran larutan baku* masing-masing setara dengan 5,0%; 2,0%; 1,0% dan 0,50% cemaran.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lakukan penetapan terlindung dari cahaya.]

Fase gerak Campur 800 ml larutan kalium fosfat monobasa *P* (1 dalam 500) dan 200 ml asetonitril *P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut pengekstraksi Larutkan 5 g asam tartrat *P* dalam 500 ml air. Tambahkan 500 ml metanol *P*, campur.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilergometrin Maleat BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 150 ml *Pelarut pengekstraksi* sampai tanda, hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 100 μg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Pelarut pengekstraksi* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L7*, suhu dipertahankan pada 30° . Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*: rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Metilergometrin BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET METILERGOMETRIN MALEAT
Tablet Metilergonovin Maleat
Methylergometrin Maleate Tablet

Tablet Metilergometrin Maleat mengandung Metilergometrin Maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Tablet menunjukkan reaksi *Identifikasi A* seperti pada *Metilergometrin Maleat*.

B. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 4 mg metilergometrin maleat ke dalam corong pisah, tambahkan 20 ml air. Tambahkan larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10) hingga bereaksi alkalis terhadap *lakmus P*. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, saring dan kumpulkan ekstrak kloroform ke dalam cawan penguap kecil, dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam campuran 6 ml air dan 0,3 ml *asam klorida P*, jika perlu saring; larutan yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi D* pada *Metilergometrin Maleat*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml larutan *asam tartrat P* (1 dalam 200).

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan mengukur intensitas fluoresensi alikuot dan larutan baku *Metilergometrin Maleat BPFI* yang mengandung lebih kurang 0,22 µg per ml dalam media yang sama, menggunakan fluorometer pada panjang gelombang eksitasi lebih kurang 327 nm dan panjang gelombang emisi lebih kurang 428 nm, menggunakan larutan *asam tartrat P* sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Alkaloid sejenis Tidak lebih dari 5,0%; lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lakukan penetapan terlindung dari pengaruh cahaya matahari dan sesedikit mungkin pengaruh cahaya lampu.]

Campuran pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (75:25:1).

Penampak bercak Larutkan dengan hati-hati 800 mg *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam campuran *etanol P-asam sulfat P* (101:11).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 5,0 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 ml *Campuran pelarut*, aduk dengan pengaduk magnetik selama 40 menit. Saring, bilas wadah dua kali, tiap kali dengan 10 ml *Campuran pelarut*. Uapkan kumpulan filtrat dalam hampa udara pada suhu 25° - 30°, dan larutkan residu dalam 2,0 ml *Campuran pelarut*.

Larutan baku Timbang saksama 25 mg *Metilergometrin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Campuran pelarut* hingga kadar 5,0%; 3,0%; 1,0% dan 0,5%.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Keringkan lempeng dengan aliran udara dingin. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Campuran pelarut* sebagai fase gerak, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak mengering dengan aliran udara dingin. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Tandai bercak utama dan bercak lain yang memberi fluoresensi. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, tandai bercak utama dan setiap bercak biru lainnya. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Enceran Larutan baku*: jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 5,0% senyawa sejenis.

Penetapan kadar [Catatan Lakukan penetapan terlindung dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campur 800 ml larutan *kalium fosfat monobasa P* (1 dalam 500) dan 200 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut Campur 300 ml larutan *kalium fosfat monobasa P* (1 dalam 500) dengan 700 ml *asetonitril P*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilergometrin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 75 ml *Campuran pelarut*, kocok secara mekanik selama 15 menit. Encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda, encerkan secara kuantitatif sebagian dari larutan ini dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara

dengan lebih kurang 2 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 75 ml *Campuran pelarut* dan kocok secara mekanik selama 60 menit. Encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda, campur. Saring sebagian melalui penyaring membran ukuran 0,45 µm, buang 5 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L7. Pertahankan pada suhu 30°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

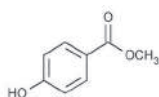
$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metilergometrin Maleat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*: r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METILPARABEN

Methyl paraben



Metil p-hidroksibenzoat [99-76-3]
 $C_8H_8O_3$

BM 152,15

Metilparaben mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_8O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kecil, tidak berwarna atau serbuk hablur, putih: tidak berbau atau berbau khas lemah; sedikit rasa terbakar.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam benzen dan dalam karbon tetraklorida; mudah larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Metilparaben BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilparaben BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 125 dan 128 .

Syarat lain Memenuhi syarat *Uji Keasaman*, *Susut pengeringan* dan *Sisa pemijaran* seperti tertera pada *Butilparaben*.

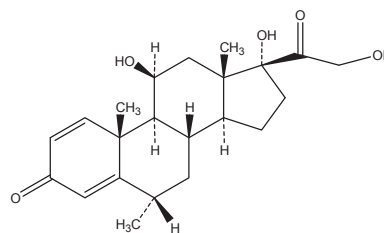
Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Butilparaben*.

*Tiap ml natrium hidroksida 1 N
setara dengan 152,2 mg $C_8H_8O_3$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METILPREDNISOLON

Methylprednisolone



11β,17,21-Trihidroksi-6α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion
[83-43-2]

$C_{22}H_{30}O_5$

BM 374,48

Metilprednisolon mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{30}O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih, tidak berbau. Melebur pada suhu 240° disertai penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam aseton dan dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Metilprednisolon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan

didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 5 mg dalam 2 ml *asam sulfat P*: terjadi warna merah.

Rotasi jenis <1081> Antara +79° dan +86°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* dengan kadar 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 1,0% untuk masing-masing cemaran dan tidak lebih dari 2,0% untuk total cemaran. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-tetrahidrofuran *P*-dimetilsulfoksida *P*-butanol *P* (149:40:10:1), saring dan awaudarakan. Bila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pengencer Buat campuran air-tetrahidrofuran *P*-asam asetat glasial *P* (72:25:3), saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilprednisolon BPFI* larutkan dalam *Larutan pengencer*. Bila perlu encerkan secara bertahap dengan *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Larutan pengencer* sampai tanda .

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah masing-masing cemaran dalam metilprednisolon dengan rumus:

$$20C \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; dan *r_s* adalah respons puncak dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P*-*butil klorida P* jenuh air-tetrahidrofuran *P*-metanol *P*-asam asetat glasial *P* (475:475:70:35:30).

Larutan baku internal Buat larutan prednison dalam campuran *asam asetat glasial P*-*kloroform P* (3:100) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilprednisolon BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 10 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak metilprednisolon dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama; waktu retensi relatif prednison dan metilprednisolon masing-masing lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, $C_{22}H_{30}O_5$, dengan rumus:

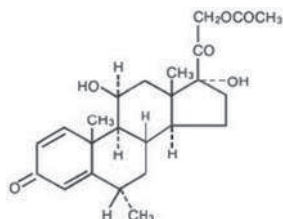
$$50C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_u* dan *R_s* masing-masing adalah perbandingan respons metilprednisolon dan puncak baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METILPREDNISOLON ASETAT

Methylprednisolone Acetate



11 β ,17,21-Trihidroksi-6 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-diona 21-asetat [53-36-1)

C₂₄H₃₂O₆

BM 416,51

Metilprednisolon Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₄H₃₂O₆, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 225° disertai penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam dioksan; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembandingan *Metilprednisolon Asetat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon Asetat BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 5 mg dalam 2 ml *asam sulfat P*: terjadi warna merah anggur.

D. Masukkan lebih kurang 5 mg dalam tabung reaksi, tambahkan 2 ml *kalium hidroksida etanol LP* dan panaskan di atas tangas air mendidih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 2 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 3,5) dan dididihkan hati-hati selama lebih kurang 1 menit: terjadi bau etil asetat.

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +105°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buar campuran *n*-butil klorida *P*-*n*-butil klorida *P* jenuh air-tetrahidrofuran *P*-metanol *P*-asam asetat glasial *P* (475:475:70:35:30).

Larutan baku internal Buat larutan prednison 6 mg per ml dalam campuran *kloroform P*-*asam asetat glasial P* (97:3) dengan cara sebagai berikut: Tambahkan seluruh *asam asetat glasial P* ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi prednison dan sonikasi. Tambahkan perlahan *kloroform P* sambil lakukan sonikasi dan pengocokan hingga larut. Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilprednisolon Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan uji Buat larutan zat uji dengan cara seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif prednison dan metilprednisolon asetat masing-masing adalah 1,3 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, C₂₄H₃₂O₆, dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*: *R_u* dan *R_s* berturut-turut adalah perbandingan respons tinggi puncak metilprednisolon asetat dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET METILPREDNISOLON

Methylprednisolone Tablet

Tablet Metilprednisolon mengandung Metilprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilprednisolon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Serbukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metilprednisolon, digesti dengan 25 ml *heksan P* selama 15 menit. Saring, buang filtrat. Digesti residu dengan 25 ml *kloroform P* selama 15 menit. Saring, uapkan filtrat hingga kering, dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam; residu memenuhi *Identifikasi cara A dan C* seperti tertera pada *Metilprednisolon*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{30}O_5$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, menggunakan spektrofotometer yang sesuai pada panjang gelombang 246 nm. Gunakan air sebagai blangko dan sel 1 cm. Gunakan air sebagai blangko dan gunakan kurva baku *Metilprednisolon BPFI* [*Catatan Timbang saksama lebih kurang 20 mg Metilprednisolon BPFI, larutkan dalam etanol P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat pengenceran larutan ini secara kuantitatif untuk digunakan sebagai kurva baku.*]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{22}H_{30}O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Metilprednisolon*.

Larutan uji Tempatkan 1 tablet dalam wadah yang sesuai. Untuk tablet dengan kadar 10 mg atau kurang, tambahkan 0,5 ml air. Untuk tablet dengan kadar lebih besar dari 10 mg, tambahkan 1,0 ml air. Diamkan tablet selama 2 menit, kemudian goyang wadah untuk mendispersikan tablet. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* untuk setiap mg kekuatan tablet, kocok selama 15 menit, saring atau sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Metilprednisolon*. Hitung jumlah, dalam mg, $C_{22}H_{30}O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$(FW_s) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

F adalah perbandingan volume *Larutan baku internal* dalam ml *Larutan uji* dengan *Larutan baku internal* dalam ml *Larutan baku*; *W_s* adalah bobot *Metilprednisolon BPFI* dalam mg; *R_u* dan *R_s* masing-masing adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon dan puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Metilprednisolon*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg metilprednisolon dan masukkan dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 2,5 ml air dan kocok hingga terbentuk massa seperti bubur yang halus. Tambahkan 50,0 ml *Larutan baku internal*, kocok selama 15 menit. Bila perlu saring atau sentrifus. Gunakan larutan beningan sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan seperti pada *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Metilprednisolon*. Hitung jumlah dalam mg $C_{22}H_{30}O_5$, dalam zat uji dengan rumus:

$$50C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_u* dan *R_s* masing-masing adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

METILSELULOSA

Methylcellulose

Selulosa metil eter [9004-67-5]

Metilselulosa adalah suatu metil eter dari selulosa. Jika dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, mengandung tidak kurang dari 27,5% dan tidak lebih dari 31,5% gugus metoksi (OCH_3).

Pemerian Serbuk berserat atau granul, berwarna putih. Suspensi dalam air bereaksi netral terhadap *lakmus P*; mengembang dalam air dan membentuk suspensi yang jernih hingga opalesen, kental, koloidal.

Kelarutan Tidak larut dalam etanol, dalam eter dan dalam kloroform; larut dalam asam asetat glasial dan

dalam campuran volume sama etanol dan dalam kloroform.

Identifikasi

A. Tambahkan dengan perlahan-lahan 1 g di atas permukaan 100 ml air dalam gelas piala, dan biarkan terdispersi, ketuk permukaan wadah untuk menjamin zat sudah terdispersi. Biarkan gelas piala hingga zat menjadi jernih dan berlendir (lebih kurang 5 jam) dan gerakkan gelas piala untuk membasahi zat tersisa dan aduk dengan batang pengaduk hingga larut sempurna: campuran tetap stabil jika ditambahkan sejumlah volume sama *natrium hidroksida 1 N* atau *asam klorida 1 N*.

B. Panaskan beberapa ml larutan yang diperoleh pada *Identifikasi A*: larutan menjadi keruh dan berbentuk kepingan endapan yang larut kembali jika larutan dingin.

C. Tuangkan beberapa ml larutan yang diperoleh pada *Identifikasi A* di atas lempeng kaca dan biarkan airnya menguap: terbentuk lapisan tipis.

Kekentalan Tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 120,0% seperti yang tertera pada etiket untuk tipe kekentalan hingga 100 cP atau kurang, tidak kurang dari 75,0% dan tidak lebih dari 140,0% seperti yang tertera pada etiket untuk tipe kekentalan lebih besar dari 100 cP. Timbang saksama setara dengan 2 g zat yang telah dikeringkan dalam tabung sentrifuga 250 ml yang telah ditara, tambahkan 98 g air yang telah dipanaskan pada suhu 80° - 90°. Aduk dengan pengaduk berputar selama 10 menit, letakkan tabung pada tangas es, lanjutkan pengadukan, dan biarkan tetap dalam tangas es selama 40 menit, hingga terjadi hidrasi dan larut dengan sempurna. Jika perlu sesuaikan berat larutan hingga 100 g, dan sentrifus larutan untuk menghilangkan udara. Atur suhu larutan hingga 20±0,1°, dan tentukan kekentalan larutan dengan viskosimeter yang sesuai tipe Ubbelohde pada *Prosedur* untuk turunan selulose seperti tertera pada *Penetapan kekentalan* <1051>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,5%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <321> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan menambahkan 1 ml larutan *hidrosilamina hidroklorida P* (1 dalam 5) pada larutan sisa.

Penetapan kadar [Perhatian Lakukan semua tahap yang menggunakan asam iodida secara hati-hati, dalam lemari asam. Gunakan kaca mata pelindung, sarung tangan tahan asam, dan perlengkapan pengamanan yang memadai lainnya. Hati-hati sekali jika menangani vial yang panas karena vial berada di bawah tekanan tinggi. Jika terkena asam iodida, segera cuci dengan air beberapa kali dan segera diobati.] Lakukan penetapan

dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam iodida Gunakan pereaksi dengan bobot jenis minimum 1,69, setara dengan 55% HI.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *toluen P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml berisi 10 ml *o-xilena P*, encerkan dengan *o-xilena P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang lebih kurang 135 mg *asam adipat P* dalam vial serum yang sesuai, tambahkan 4,0 ml *asam iodida P*, 4,0 ml *Larutan baku internal* dan tutup rapat vial dan isinya dengan saksama, tambahkan 90 µl *metil iodida P* menggunakan alat suntik melalui tutup vial, timbang kembali, dan hitung berat metil iodida, yang ditambahkan, berdasarkan selisih berat. Kocok, dan biarkan lapisan memisah.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 65 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam vial reaksi berdinding tebal 5 ml yang dilengkapi dengan penutup yang bertekanan, tambahkan sejumlah *asam adipat P* yang sama dengan bobot zat, dan pipet 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam vial. Pipet dengan hati-hati 2 ml *Asam iodida* ke dalam campuran, tutup segera vial, dan timbang saksama. Kocok vial selama 30 detik, panaskan pada suhu 150° selama 20 menit, menggunakan blok pemanas atau pembungkus panas terlindung, angkat vial, kocok dengan sangat hati-hati, dan panaskan pada suhu 150° selama 40 menit. Biarkan vial dingin selama lebih kurang 45 menit, dan timbang kembali. Bila kehilangan bobot lebih besar dari 10 mg, buang campuran tersebut, dan buat *Larutan uji* yang lain.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penghantar panas, kolom kaca 1,8 m x 4 mm berisi bahan pengisi 10% fase cair *G1* pada partikel penyangga *S1A* dengan ukuran partikel 100 - 120 mesh, pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 200°, 200° dan 100°, gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 20 ml per menit.

Kalibrasi Suntikkan lebih kurang 2 µl lapisan atas *Larutan baku* ke dalam kromatograf gas. Waktu retensi metil iodida, toluen, dan o-xilena lebih kurang 3 menit, 7 menit dan 13 menit. Hitung faktor respons relatif, F_{mi} , bobot yang sama toluen dan metil iodida yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{Q_{smi}}{A_{smi}}$$

Q_{smi} adalah perbandingan jumlah metil iodida terhadap toluen dalam *Larutan baku*, A_{smi} adalah perbandingan luas puncak metil iodida terhadap toluen dalam *Larutan baku*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 2 µl lapisan atas *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung persentase metoksi dalam metil selulosa yang digunakan dengan rumus:

$$2\left(\frac{31}{142}\right)F_{mi}A_{umi}\left(\frac{W_t}{W_u}\right)$$

$\frac{31}{142}$ adalah perbandingan bobot molekul metoksi dan

metil iodida, F_{mi} adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Kalibrasi*; A_{umi} adalah perbandingan luas puncak metil iodida terhadap toluen yang diperoleh dari *Larutan uji*, W_t adalah bobot toluen dalam g dalam *Larutan baku internal*; W_u adalah bobot metilselulosa dalam yang digunakan untuk *Penetapan kadar*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METILTESTOSTERON

Methyltestosterone

17 β -Hidroksi-17-metilandros-4-en-3-on [58-18-4]
 $C_{20}H_{30}O_2$ BM 302,46

Metiltestosteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{29}H_{30}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih atau putih krem; tidak berbau dan stabil di udara, tetapi agak higroskopis. Dipengaruhi cahaya.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol, dalam metanol, dalam eter dan dalam pelarut organik lain; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Metiltestosteron BPFI*: lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Testosteron BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metiltestosteron BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metiltestosteron BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 162° dan 167°.

Rotasi jenis <1081> Antara +79° dan +85°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Kemurnian kromatografi

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *butil asetat P-heksan P-asam asetat glasial P* (70:30:1)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metiltestosteron BPFI*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,20 mg dan 0,10 mg per ml setara dengan 1,0% dan 0,5% terhadap *Larutan uji*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Testosteron BPFI*, larutkan dalam 0,5 ml *Larutan baku*, encerkan dengan campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga 10,0 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Pengujian absah bila kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan jelas. Bandingan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku*: jumlah intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0% dan tidak ada satupun bercak lain yang lebih besar dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Metiltestosteron BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 8 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga kadar 20 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, pipet 8 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *testosteron*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 250 μ g per ml. Encerkan 4 ml larutan ini dengan *Larutan baku* hingga 50 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 241 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml

per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,7, resolusi, R , antara puncak testosteron dan metiltestosteron tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif testosteron dan metiltestosteron masing-masing lebih kurang 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg, $C_{20}H_{30}O_2$, dengan rumus:

$$2500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metiltestosteron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

METILTIONIN KLORIDA

Biru Metilen

Methylthionine Chloride

3,7 bis (Dimetilamino) fenotiazin 5-ium klorida, trihidrat [7220-79-3]

$C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$

BM 373,90

$C_{16}H_{18}ClN_3S$ [612-73-4]

BM 319,85

Biru Metilen mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{16}H_{18}ClN_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; hijau tua, berkilauan seperti perunggu, tidak berbau atau praktis tidak berbau. Stabil di udara; larutan dalam air dalam etanol berwarna biru tua.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Biru Metilen BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 75° selama 4 jam, sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah dari zat yang telah dikeringkan pada suhu 75° dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 4 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Biru Metilen BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Antara 8,0% dan 18,0%; lakukan pengeringan pada suhu 75° dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,2%.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: campur 375 mg dengan 10 ml air dalam labu generator arsin. Tambahkan 15 ml *asam nitrat P* dan 5 ml *asam perklorat P*, campur dan panaskan hati-hati hingga terbentuk asap tebal dari asam perklorat. Dinginkan, cuci dinding labu dengan air, panaskan kembali hingga terbentuk asap tebal. Dinginkan kembali dan cuci dinding labu, panaskan kembali hingga terbentuk asap. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 52 ml dan tambahkan 3 ml *asam klorida P*: larutan memenuhi *Uji Batas Arsen* <321> tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur*.

Tembaga atau Zink Tidak lebih dari 0,02% Cu dan 0% Zn; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 1,0 g zat dalam krus porselen pada suhu pemijaran serendah mungkin hingga semua karbon teroksidasi. Dinginkan residu, tambahkan 15 ml *asam nitrat 2 N*, dididihkan selama 5 menit. Saring larutan setelah dingin dan cuci residu dengan 10 ml air. Pada kumpulam filtrat tambahkan *amonium hidroksida 6 N* berlebihan dan saring ke dalam labu tentukur 50-ml. Cuci endapan dengan sedikit air, tambahkan air cucian ke dalam filtrat, encerkan dengan air sampai tanda. Pada 25 ml larutan tersebut tambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: tidak boleh terbentuk kekeruhan dalam waktu 5 menit. Warna gelap yang dihasilkan tidak melebihi larutan pembanding yang dibuat dengan mendidihkan sejumlah tembaga(II) sulfat setara dengan 200 μ g tembaga dengan 15 ml *asam nitrat 2 N* selama 5 menit, dan lakukan seperti di atas mulai dengan "Saring larutan setelah dingin".

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Biru Metilen BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 100 μ g per ml.

Enceran larutan baku Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar 10 μ g per ml.

Fase gerak Campuran air-*n*-butanol *P*-*asam asetat glasial P* (100:80:20).

Prosedur Totolkan masing-masing 5 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel teroktadesilsilanisasi setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga

tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak pada kromatogram secara visual: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f dari *Larutan baku*, dan jika ada bercak lain dari *Larutan uji*, ukuran atau intensitasnya tidak lebih kuat dari bercak utama *Larutan baku* (10%), dan tidak lebih dari dua bercak lain selain bercak utama yang ukuran dan intensitasnya lebih besar dari bercak utama *Enceran larutan baku* (1%).

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Biru Metilen BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol encer P* hingga kadar 2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol encer P* hingga kadar 2 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 663 nm, menggunakan *etanol encer P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{18}ClN_3S$ dengan rumus:

$$50C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar biru metilen anhidrat dalam µg per ml *Larutan baku*; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI METILTIONIN KLORIDA

Injeksi Biru Metilen

Methylthionine Chloride Injection

Injeksi Biru Metilen adalah larutan steril biru metilen dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung biru metilen, $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$, tidak kurang dari 9,5 mg dan tidak lebih dari 10,5 mg per ml.

Baku pembeding *Biru Metilen BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 75° selama 4 jam, sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari, Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan cahaya tampak *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *metanol P* volume sama. Larutkan 5 mg *Biru Metilen BPFI* dalam 1 ml campuran *metanol P-air* (1:1). Totolkan masing-masing 1 µl pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak campuran *air-etanol P-asam asetat P* (4:3:3) hingga fase gerak merambat lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan fase gerak menguap: harga R_f bercak utama dari larutan uji sesuai dengan harga R_f dari *Biru Metilen BPFI*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per ml.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Biru Metilen BPFI*, lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Biru Metilen*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 100 mg biru metilen, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol encer P* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 663 nm, menggunakan *etanol encer P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

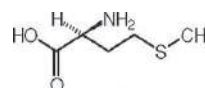
$$58,45 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Biru Metilen BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

METIONIN

Methionine



L-methionin [63-68-3]

$C_5H_{11}NO_2S$

BM 149,21

Metionin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_5H_{11}NO_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur putih; bau dan rasa khas.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol encer hangat, dalam asam mineral encer; tidak larut dalam eter, dalam etanol, dalam benzen dan dalam aseton (bentuk L).

Baku pembanding *L-Metionin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105⁰ selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *L-Metionin BPFI*.

pH <1071> Antara 5,6 dan 6,1; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Rotasi jenis <1081> Antara +21,9⁰ dan +24,1⁰, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *asam klorida 6 N* yang mengandung 200 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105⁰ selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 730 mg zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,50 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 330 mg zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> Tidak lebih dari 1,5 bpj.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode 1* Tidak lebih dari 15 bpj.

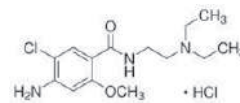
Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode 1* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 140 mg, masukkan ke dalam labu 125 ml, larutkan dalam campuran 3 ml *asam format P* dan 50 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 14,92 mg C₅H₁₁NO₂S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA Metoclopramide Hydrochloride



4-Amino-5-kloro N-[2-(dietilamino)etil]-o-anisamida monohidroklorida, monohidrat [54143-57-6]
C₁₄H₂₂ClN₃O₂·HCl·H₂O BM 354,28

Metoklopramida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₄H₂₂ClN₃O₂·HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; dalam etanol ; agak sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*.

B. Larutkan 50 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 5 ml larutan *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam larutan *asam klorida 1 N* (1 dalam 100); terjadi warna kuning jingga.

C. Harga *R_f* bercak utama kromatogram *Larutan Identifikasi* sama dengan *Enceran larutan baku* dengan kadar 0,25 mg per ml seperti tertera pada uji *Kemurnian kromatografi*.

Air <1031> *Metode 1* Antara 4,5% dan 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi

Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 0,25 mg; 0,15 mg dan 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 50 mg per ml.

Larutan identifikasi Encerkan *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga kadar 500 µg per ml.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-toluen *P*-amonium hidroksida *P* (140:60:20:1)

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan identifikasi* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan setiap bercak *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Enceran larutan baku*. Intensitas bercak sekunder *Larutan uji* tidak lebih besar atau kuat dari bercak utama *Enceran larutan baku* 0,25 mg per ml dan jumlah seluruh intensitas semua bercak sekunder yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode 1* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bertutup 125 ml, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, 2 ml *anhidrida asetat P* dan biarkan selama 3 jam. Tambahkan 80 ml *asam asetat glasial P* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir titrasi secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 33,63 mg C₁₄H₂₂ClN₃O₂.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI METOKLOPRAMIDA HIDROKLORIDA Metoclopramide Hydrochloride Injection

Injeksi Metoklopramida Hidroklorida adalah larutan steril Metoklopramida Hidroklorida dalam *Air untuk injeksi*. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% metoklopramida, C₁₄H₂₂ClN₃O₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. *Endotoksin BPFI*. [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari, Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Campur sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg metoklopramida dengan 5 ml air dan

5 ml larutan *p*-dimetilaminobenzaldehida *P* (1 dalam 100) dalam *asam klorida 1 N*; terbentuk warna kuning jingga.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg metoklopramida.

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 2,7 g *natrium asetat P* dalam 500 ml air, tambahkan 500 ml *asetonitril P* dan 2 ml *tetrametilamonium hidroksida P* dalam *metanol P* (1:5) dan campur. Atur pH hingga 6,5 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar metoklopramida hidroklorida anhidrat lebih kurang 0,9 mg per ml, gunakan sebagai larutan persediaan. Encerkan sejumlah volume larutan persediaan dengan *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar 45 µg per ml *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* sebagai anhidrat per ml (setara dengan lebih kurang 40 µg metoklopramida anhidrat per ml).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg *benzensulfonamida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 15 ml *metanol P* dan kocok hingga larut. Encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda dan campur. Pipet 5 ml larutan ini dan 5 ml larutan persediaan yang digunakan untuk membuat *Larutan baku* ke dalam tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda, dan campur.

Larutan uji Ukur saksama setara dengan lebih kurang 40 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzensulfonamida lebih kurang 0,7, metoklopramida 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak benzensulfonamida dan puncak kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak metoklopramida

tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{299,80}{336,26} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

299,80 dan 336,26 berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramida dan metoklopramida hidroklorida anhidrat; C adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* sebagai anhidrat dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak metoklopramida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosisi tunggal atau dosisi ganda, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I. [Catatan Injeksi yang mengandung zat antioksidan tidak perlu terlindung cahaya.]

LARUTAN ORAL METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA

Metoclopramide Hydrochloride Oral Solution

Larutan Oral Metoklopramida Hidroklorida mengandung Metoklopramida Hidroklorida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$, setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Metoklopramida, ($C_{14}H_{22}ClN_3O_2$) dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri, pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 2,0 dan 5,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan 2,7 g *natrium asetat P* dalam 600 ml air, tambahkan 400 ml *asetonitril P* dan 4 ml larutan *tetrametilamonium hidroksida P* dalam *metanol P* 25% dan campur. Atur pH hingga 6,5 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*; larutkan dalam

asam fosfat 0,01 M hingga kadar metoklopramida hidroklorida anhidrat 9 mg per ml, gunakan sebagai larutan persediaan. Pipet 5 ml larutan persediaan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda, gunakan sebagai *Larutan baku* dengan kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* anhidrat 180 µg per ml (setara dengan lebih kurang 160 µg metoklopramida anhidrat per ml).

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 125 mg *benzensulfonamida P* masukkan ke dalam labu tentukur 25- ml, tambahkan 15 ml *metanol P* dan kocok hingga larut. Encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini dan 5 ml larutan persediaan yang digunakan untuk membuat *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan yang setara lebih kurang 4 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Injeksi Metoklopramida*. Waktu retensi relatif benzensulfonamida dan metoklopramida masing-masing adalah lebih kurang 0,2 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, per ml larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$25 \left(\frac{299,80}{336,26} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

299,80 dan 336,26 berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramida dan metoklopramida hidroklorida anhidrat; C adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume larutan oral dalam ml dan r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak metoklopramida *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat sejuk, hindari pembekuan.

TABLET METOKLOPRAMIDA HIDROKLORIDA

Metoclopramide Hydrochloride Tablet

Tablet Metoklopramida Hidroklorida mengandung Metoklopramida Hidroklorida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$, setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti pada *Penetapan kadar*.

B. Timbang sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 5 ml air, kocok dan saring. Ke dalam filtrat tambahkan 5 ml larutan *p*-dimetilaminobenzaldehida *P* dalam larutan asam klorida 1 *N* (1 dalam 100); terjadi warna kuning jingga.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi uji dan serapan larutan baku *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 309 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam injeksi Metoklopramida*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 70 ml *asam fosfat 0,01 M* dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu kamar, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring 0,45 μ m, buat filtrat pertama. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar Injeksi Metoklopramida*. Hitung jumlah dalam mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

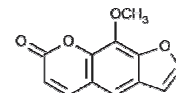
$$C \left(\frac{299,80}{336,26} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

299,80 dan 336,26 berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramida dan metoklopramida hidroklorida anhidrat; C adalah kadar *metoklopramida hidroklorida BPFI* dalam bentuk anhidrat dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak metoklopramida *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METOKSALEN

Methoxalen



9-Metoksi-7H-furol[3,2-g][1]benzopiran-7-on [298-81-7]

$C_{12}H_8O_4$

BM 216,19

Metoksalen mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_8O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Hindarkan kontak dengan kulit]

Pemerian Hablur berbentuk jarum halus; putih sampai krem; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam etanol mendidih, dalam aseton, dalam asam asetat, dalam propilen glikol dan dalam benzen; agak sukar larut dalam air mendidih dan dalam eter.

Baku pembanding *Metoksalen BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air dengan titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metoksalen BPFI*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 143° dan 148°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran kromatografi Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran benzen *P*-etil asetat *P* (9:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Enceran larutan uji Pipet 1 ml *Larutan uji*, encerkan dengan *kloroform P* hingga 100,0 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada jarak lebih kurang 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi campuran

silika gel P setebal 0,25 mm. Keringkan lempeng pada 105° selama 30 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* tanpa penjenjuran sebelumnya, biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: bercak lain selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak pada kromatogram *Enceran larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan *asetonitril P* dalam air (35 dalam 100). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah trioksalen, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoksalen BPF1*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, diperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 4 µg *Metoksalen BPF1* per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif trioksalen dan metoksalen berturut-turut lebih kurang 2,1 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, metoksalen, $C_{12}H_8O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

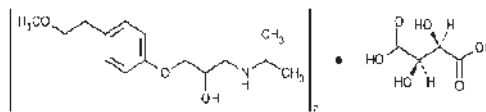
$$5C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Metoksalen BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metoksalen terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

METOPROLOL TARTRAT

Metoprolol Tartrate



Garam 1-(Isopropilamino)-3-[p-(2-metoksietil) fenoksi]-2-propanol (2:1) dekstro-tartrat [56392-17-7]
($C_{15}H_{25}NO_3$) $_2$ · $C_4H_6O_6$ BM 684,81

Metoprolol Tartrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% ($C_{15}H_{25}NO_3$) $_2$ · $C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida, dalam kloroform dan dalam etanol; sukar larut dalam aseton; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Metoprolol Tartrat BPF1*; simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metoprolol Tartrat BPF1*.

Rotasi jenis <1081> Antara +6,5° dan +10,5°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dengan kadar 20 mg per ml.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P*-*metanol P*-*amonium hidroksida P* (80:15:2), jenuhkan bejana kromatografi selama 1,5 jam.

Penampak bercak Buat larutan *kalium iodida P* (1 dalam 100) dan larutan kanji (gerus 3 g dalam 10 ml air dingin, tambahkan ke dalam 90 ml air mendidih disertai pengadukan). Sebelum digunakan, campur masing-masing 10 ml larutan dengan 3 ml *etanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing 1,0 mg; 0,5 mg; 0,2 mg; dan 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl masing-masing kadar *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dalam lemari asam dengan aliran udara panas hingga bau amoniak hilang (selama lebih kurang 45 menit). Masukkan gelas piala berisi 0,5 g *kalium permanganat P* ke dalam bejana dan tambahkan 5 ml *asam klorida 6 N*, biarkan tercapai kesetimbangan selama 5 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana selama 5 menit. Angkat lempeng, diamkan di udara mengalir selama 1 jam dan semprot dengan *Penampak bercak*. Jika terlihat bercak lain, selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji*, kadar masing-masing bercak dihitung dengan membandingkan terhadap bercak *Larutan baku*: dengan kadar 1,0 mg; 0,5 mg; 0,2 mg dan 0,1 mg per ml masing-masing sesuai dengan cemaran 1,0%; 0,5%; 0,2%; dan 0,1%. Persyaratan cemaran dipenuhi jika cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 280 mg zat, larutkan dalam 20 ml *asam asetat glasial P* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel yang mengandung *asam asetat glasial P* yang dijenuhkan dengan *litium klorida P*, seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 34,24 mg $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

TABLET METOPROLOL TARTRAT

Metoprolol Tartrate Tablet

Tablet Metoprolol Tartrat mengandung Metoprolol Tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoprolol Tartrat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Oksprenolol Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metoprolol tartrat, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 25 ml air dan 4 ml larutan encer

amonium hidroksida P (1 dalam 3) dan ekstraksi dengan 20 ml *kloroform P*. Saring ekstrak kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dibilas dengan *kloroform P*. Uapkan kloroform hingga kering dan bekukan dalam lemari pembeku; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metoprolol Tartrat BPFI*.

B. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg metoprolol tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring sejumlah larutan ini melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih kecil: spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metoprolol Tartrat BPFI*.

C. Waktu retensi puncak metoprolol pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Metoprolol Tartrat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) metoprolol, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Buat campuran *metanol P*- *asam klorida 0,1 N* (1:1).

Fase gerak Larutkan lebih kurang 961 mg *garam natrium asam 1-pentanasulfonat P* (monohidrat) dan 82 mg *natrium asetat anhidrat P* dalam campuran 550 ml *metanol P* dan 470 ml air. Tambahkan 0,57 ml *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 1000 µg per ml.

Larutan baku Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Oksprenolol Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*

hingga kadar lebih kurang 720 µg per ml. Campur larutan ini dan *Larutan baku persediaan* (1:1).

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg metoprolol tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30 ml *Pelarut*, kocok secara mekanik selama 30 menit, sonikasi selama 15 menit dan panaskan di atas tangas uap selama 10 menit. Diamkan larutan hingga dingin pada suhu ruang, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Sentrifus larutan ini dan masukkan 25,0 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring sejumlah larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif metoprolol dan oksprenolol masing-masing lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak metoprolol dan oksprenolol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metoprolol tartrat, (C₁₅H₂₅NO₃)₂.C₄H₆O₆, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

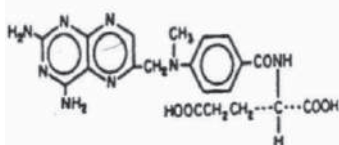
$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metoprolol Tartrat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak metoprolol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METOTREKSAT

Methotrexate



Asam L-(+)-N-[p-[(2,4-diamino-6-pteridinil)-metil] metilamino]benzoil] glutamat [59-05-2]
C₂₀H₂₂N₈O₅ BM 454,44

Metotreksat adalah campuran asam 4-amino-10-metilfolat dan senyawa sejenis, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₀H₂₂N₈O₅ dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Hati-hati jangan sampai partikel metotreksat terhirup dan mengenai kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; coklat jingga atau kuning.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter, sukar larut dalam *asam klorida* 6 N; mudah larut dalam larutan encer alkali hidroklorida dan karbonat.

Baku pembanding *Metotreksat BPFI*; higroskopis, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; lakukan penetapan *Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; simpan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida* P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metotreksat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *asam klorida* 0,1 N, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metotreksat BPFI*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 12,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +19 dan +24, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *natrium karbonat* 0,05 M yang mengandung 100 mg per 10 ml dalam tabung polarimeter 2 dm.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar pH 6,0, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metotreksat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam *Fase gerak* dengan sonikasi atau dikocok, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari tiga kali waktu retensi metotreksat. Ukur responst puncak. Jumlah semua respons puncak selain puncak mototreksat tidak lebih dari 4 kali respons

puncak metotreksat *Larutan baku* (2,0%) dan tidak ada satupun respons puncak yang lebih besar dari respons puncak metotreksat dari *Larutan baku* (0,5%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar pH 6,0 Buat campuran asam sitrat 0,1 M dan natrium fosfat dibasa 0,2 M (370:630), jika perlu atur pH dengan menambahkan asam sitrat 0,1 M atau natrium fosfat dibasa 0,1 M.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar pH 6,0* dan asetonitril P (90:60), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metotreksat BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan Kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metotreksat BPFI* dan asam folat P, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 302 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam folat dan metotreksat masing-masing adalah lebih kurang 0,35 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak asam folat dan metotreksat tidak kurang dari 8,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang metotreksat tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dengan rumus:

$$0,25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metotreksat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI METOTREKSAT

Methotrexate Injection

Injeksi Metotreksat adalah larutan steril Metotreksat dalam *Air untuk injeksi*, yang dibuat dengan penambahan *natrium hidroksida P*. Mengandung Metotreksat,

$C_{20}H_{22}N_8O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metotreksat BPFI*; [Catatan Zat ini sangat higroskopis.] Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Encerkan jika perlu sejumlah volume injeksi setara dengan 25 mg metotreksat dengan air hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam klorida 0,1 N. Masukkan ke dalam tabung setrifuga 50 ml dan sentrifus. Tuang beningan, tambahkan 25 ml aseton P, kocok dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Keringkan endapan di udara; endapan memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Metotreksat*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg metotreksat natrium.

pH <1071> Antara 7,0 dan 9,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 6,0, *Fase gerak*; *Larutan kesesuaian sistem*; *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metotreksat*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg metotreksat, ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metotreksat*. Hitung jumlah dalam mg, metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$250 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metotreksat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

TABLET METOTREKSAT

Methotrexate Tablet

Tablet Metotreksat mengandung Metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Metotreksat BPFI; [Catatan Zat ini sangat higroskopis]. Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di lemari pendingin.

Identifikasi Larutkan 1 tablet dalam larutan asam klorida P (1 dalam 100). Saring larutan: spektrum serapan ultraviolet filtrat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan 2,5 mg Metotreksat BPFI dalam 100 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100).

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50rpm

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{22}N_8O_5$ yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu diencerkan dengan Media disolusi, dan serapan larutan baku Metotreksat BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 306 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 6,0, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Metotreksat.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg metotreksat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan lebih kurang 200 ml Fase gerak, larutkan dengan pengocok mekanik atau tangas ultrasonik, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Metotreksat. Hitung jumlah dalam mg metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

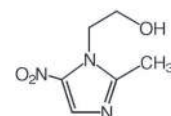
C adalah kadar Metotreksat BPFI dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika wadah dikemas dalam satu unit penggunaan, pada etiket harus tertera jumlah total metotreksat cukup untuk terapi selama seminggu.

METRONIDAZOL

Metronidazole



2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol [443-48-1]

$C_6H_9N_3O_3$

BM 171,15

Metronidazol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_6H_9N_3O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berbau atau serbuk hablur; putih hingga kuning pucat; stabil di udara, warna menjadi lebih gelap bila terpapar oleh cahaya.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam klorida (1 dalam 2); sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding Metronidazol BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI (2-metil-5 nitroimidazol); Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Metronidazol BPFI.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti diperoleh pada Penetapan kadar.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 50 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis A tinidazol dan cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; total

cemaran tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol berturut-turut lebih kurang 0,001 mg per ml dan 0,002 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Waktu retensi relatif tinidazol dan metronidazol berturut-turut lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, R , antara senyawa sejenis A tinidazol dan metronidazol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan metronidazol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol masing-masing tidak lebih dari 6,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf; rekam kromatogram sekitar 30 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A tinidazol dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A tinidazol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran hasil degradasi dalam *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak metronidazol dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air dan metanol P (4:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 319 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi $L7$ dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi metronidazol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$ dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak metronidazol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

INJEKSI METRONIDAZOL

Metronidazole Injection

Injeksi Metronidazol adalah larutan steril, isotonis, dalam *Air untuk Injeksi* yang didapar, mengandung metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metronidazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari, Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P*-metanol *P*-air-amonium hidroksida *P* (70:28:4:2).

Larutan baku Timbang sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f dari *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,35 unit Endotoksin FI per mg metronidazol.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan 680 mg kalium fosfat monobasa *P* dalam 930 ml campuran air-metanol *P* (930:70), atur pH hingga 4,0±0,5 dengan penambahan asam fosfat 1 *M*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Metronidazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 2 ml air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg metronidazol, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 2 ml metanol *P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 320 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih

dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$125 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metronidazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, kaca Tipe I atau Tipe II atau dalam wadah plastik yang sesuai, terlindung cahaya.

TABLET METRONIDAZOL

Metronidazole Tablet

Tablet Metronidazol mengandung Metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metronidazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Pada sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 300 mg metronidazol, tambahkan 20 ml larutan asam klorida *P* (1 dalam 100), kocok selama beberapa menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi seperti pada *Uji B Identifikasi* dalam *Metronidazol*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 *N*

Alat tipe I: 100 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9N_3O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Metronidazol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman sediaan.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 100 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), kocok selama 30 menit. Encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Saring, buang 15 ml filtrat pertama. Encerkan secara kuantitatif dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 10 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI* lakukan seperti tertera pada **Larutan uji** hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan secara spektrofotometri dalam sel 1-cm **Larutan uji** dan **Larutan baku** pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, menggunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_6H_9N_3O_3$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah dalam mg metronidazol dalam tiap tablet seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam µg per ml **Larutan baku**; *D* adalah kadar metronidazol dalam µg per ml **Larutan uji**; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan **Larutan uji** dan **Larutan baku**.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-metanol P* (80:20), saring dan awaudarkan. Jila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan 10 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, atau sampai tablet hancur, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Diamkan larutan hingga bagian yang tidak larut mengendap. Pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, dalam tiap tablet dengan rumus :

$$10C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per ml **Larutan baku**; *L* adalah jumlah dalam mg metronidazol dalam tiap tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar metronidazol dalam mg per ml **Larutan uji** seperti tertera pada etiket dan pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak metronidazol dalam **Larutan uji** dan **Larutan baku**.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

MIKONAZOL NITRAT

Miconazole Nitrate

1-[2,4-Dikloro-β-(2,4-diklorobenzil)oksi]fenetil
imidazolmononitrat [22832-87-7]

$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$

BM 479,15

Mikonazol Nitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; berbau lemah. Melebur pada suhu 178° - 183° disertai penguraian.

Kelarutan Tidak larut dalam eter; sangat sukar larut dalam air dan dalam isopropanol; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam propilen glikol; agak sukar larut dalam metanol; larut dalam dimetilformamida; mudah larut dalam dimetilsulfoksida.

Baku pembanding *Mikonazol Nitrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang yang sama seperti pada *Mikonazol Nitrat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 2500) dalam campuran *asam klorida 0,1 N-isopropanol P* (1:10) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mikonazol Nitrat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kemurnian kromatografi Cemarannya tidak lebih dari 0,25%.

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama 100 mg zat uji, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1), encerkan dengan pelarut yang sama hingga 10,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mikonazol Nitrat BPFI*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1) hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan *Larutan baku* dengan pelarut yang sama hingga kadar 25 µg per ml.

Fase gerak Campuran *n-heksan P-kloroform P-metanol P-amonium hidroklorida P* (60:30:10;1)

Prosedur Totolkan masing-masing 50 µl *Larutan uji, Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang dibuat segar, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan larutan *iodum P* (1 dalam 20) dalam *kloroform P*: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama dari *Larutan baku*; dan tiap bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* mempunyai ukuran atau intensitas tidak lebih dari bercak utama dari *Enceran larutan baku*.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*

Fase gerak Buat campuran *toluen P-isopropanol P-amonium hidroksida P* (70:29:1) dalam bejana yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor.3, dilanjutkan penyemprotan dengan *hidrogen peroksida LP*. [Catatan Tutup lempeng kromatografi lapis tipis dengan lempeng kaca untuk memperlambat pемudaran bercak.]

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektrode kalomel-kaca. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 47,92 mg $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

KRIM MIKONAZOL NITRAT **Miconazole Nitrate Cream**

Krim *Mikonazol Nitrat* mengandung *Mikonazol Nitrat*, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mikonazol Nitrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Masukkan 10 ml *trietilamin P* ke dalam labu yang sesuai, encerkan dengan 1000 ml air, atur pH hingga lebih kurang 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (8:5:4:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mikonazol Nitrat BPFI* dan *asam benzoat*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,28 dan 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 14 mg *mikonazol nitrat*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sonikasi dalam tangas air pada suhu 40° - 45°, hingga terdispersi sempurna. Dinginkan pada suhu ruang, saring melalui penyaring teflon dengan porositas 0,45 µm ke dalam vial KCKT.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm, dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara *mikonazol nitrat* dan *asam benzoat* tidak kurang dari 13; efisiensi kolom puncak *mikonazol nitrat* tidak kurang dari 7500 lempeng teoritis; faktor ikutan *mikonazol nitrat* tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif *mikonazol nitrat* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, *mikonazol nitrat*, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

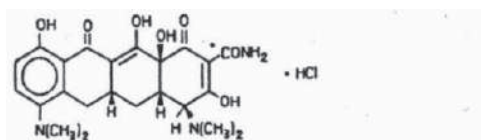
$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Mikonazol Nitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkontrol.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan vaginal, pada etiket tertera *Krim Vaginal Mikonazol Nitrat*.

MINOSIKLIN HIDROKLORIDA Minocyclin Hydrochloride



4,7-Bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12^a-oktahidro-3,10,12,12^a-tetrahidroksi-1,11-diokso-2-naftasana-karboksamida monohidroklorida [13614-98-7]

C₂₃H₂₇N₃O₇HCl BM 493,94

Minosiklin Hidroklorida mengandung setara dengan tidak kurang dari 890 µg dan tidak lebih dari 950 µg C₂₃H₂₇N₃O₇, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; kuning.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam larutan alkali hidroksida dan karbonat; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Minosiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 100 selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Minosiklin Hidroklorida BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5 lakukan penetapan menggunakan larutan yang setara dengan 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,3% dan 8,0%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Kemurnian kromatografi Hitung persentase luas tiap puncak (kecuali puncak pelarut) dari *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*: jika ada epiminosiklin mempunyai waktu retensi relatif lebih kurang 0,86 terhadap minosiklin, luasnya tidak lebih dari 1,2% dari luas total; dan jumlah luas puncak lain tidak lebih dari 2,0% dari luas total.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Fase gerak Buat campuran amonium oksalat 0,2 M-dimetilformamida *P* dinatrium etilen diamintetraasetat 0,1 M (550:250:200). Atur pH hingga antara 6,2 dan 6,5 untuk mendapatkan resolusi yang optimal dengan penambahan *tetrabutylamonium hidroksida* 0,4 M, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Minosiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 500 µg C₂₃H₂₇N₃O₇, per ml.

Larutan resolusi Buat larutan *Minosiklin Hidroklorida BPFI* dalam air hingga kadar 2 mg per ml. Pipet 5 ml ke dalam labu tentukur 25-ml, panaskan di atas tangas uap selama 60 menit, dinginkan. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 50 mg C₂₃H₂₇N₃O₇, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom pelindung 3 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 10 µm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,35, faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 6,2 dan tidak lebih dari 11,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,8 untuk epiminosiklin dan 1,0 untuk minosiklin, dan resolusi, *R*, antara puncak epiminosiklin dan minosiklin tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar minosiklin, C₂₃H₂₇N₃O₇ dalam µg per mg, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar minosiklin dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat uji dalam mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

MINYAK ANIS

Minyak Adasmanis

Anise Oil

Minyak Anis adalah minyak atsiri yang diperoleh dengan penyulingan uap buah kering *Illicium verum* Hook.f. (Familia *Magnoliaceae*) atau buah masak kering *Pimpinella anisum* Linné (Familia *Umbelliferae*).

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna atau kuning pucat; terlihat bebas air; bau seperti bau buah hancur; rasa manis dan aromatik. Menghablur pada pendinginan.

Suhu beku <1101> Tidak lebih rendah dari 15°.

Rotasi optik <1081> -2° - +1°.

Indeks bias <1001> 1,553 - 1,560.

Kelarutan dalam etanol <461> Larut dalam 3 bagian volume *etanol P* 90% pada suhu ruang 20°: larutan menunjukkan opalesensi tidak lebih kuat dari opalesensi yang terjadi jika 0,5 ml *perak nitrat 0,1 N* ditambahkan pada campuran 0,5 ml *natrium klorida 0,02 N* dan 50 ml air.

Bobot per ml <991> 0,978 - 0,992.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terisi penuh, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 25°. Jika menghablur, leburkan dan kocok sebelum digunakan.

MINYAK EUKALIPTI

Minyak Kayu Putih

Eucalyptus Oil

Minyak Eukalipti adalah minyak atrisi yang mengandung sineol diperoleh dengan destilasi uap dan rektifikasi dari daun segar atau ujung cabang segar dari berbagai spesies *Eucalyptus*. Spesies yang digunakan adalah *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus fruticetorum* F. von Muell. *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker dan *Eucalyptus smithii* R.T. Baker dan *Eucalyptus smithii* R.T. Baker (Familia *Myrtaceae*) Mengandung Sineol, C₁₀H₁₈O, tidak kurang dari 70,0% b/b.

Pemerian Cairan tidak berwarna atau kuning pucat; bau aromatis seperti kamfer; rasa menusuk seperti kamfer diikuti rasa dingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase Gerak Campuran *toluen P-etil asetat P* (90:10)

Prosedur Totolkan masing-masing 2 µl larutan dalam *toluen P* yang mengandung (1) zat uji 1%, dan (2) *o-sineol P* 1%, pada lempeng kromatografi silika gel G setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, dan biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan menguap. Semprot lempeng dengan *anisaldehida LP*, menggunakan lebih kurang 10 ml untuk lempeng berukuran 200 mm x 200 mm. Panaskan pada suhu 100° - 105° selama 10 menit dan amati dalam cahaya biasa dan di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Pada pengamatan dengan cahaya biasa, kromatogram larutan (2) memberikan bercak coklat gelap dari sineol di bagian tengah kromatogram. Pada pengamatan di bawah cahaya ultraviolet 366 nm, bercak menunjukkan fluoresensi coklat. Bercak utama larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari sineol; tidak terjadi bercak coklat karmin di bawah cahaya biasa pada sepertiga bagian atas kromatogram dan jika diamati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm tidak menunjukkan adanya bercak fluoresensi coklat kehijauan pada sepertiga bagian atas kromatogram yang menunjukkan adanya sitronelal. Bercak lain mungkin terlihat pada sepertiga bagian atas dan sepertiga bagian bawah kromatogram.

Rotasi optik <1081> 0° - + 10°.

Indeks bias <1001> 1,458 - 1,470.

Bobot per ml <991> 0,906 - 0,925.

Kelarutan dalam etanol <461> Larut dalam 5 bagian volume *etanol P* 70%.

Aldehida Masukkan 10 ml dalam tabung bersumbat kaca, berukuran 150 mm x 25 mm, tambahkan 5 ml *toluen P* dan 4 ml *hidroksilamina hidroklorida LP*, kocok kuat-kuat, dan segera titrasi dengan *kalium hidroksida 0,5 N LV* dalam *etanol P* 60% hingga warna merah berubah menjadi kuning. Lanjutkan pengocokan dan penetralan hingga warna kuning indikator stabil pada lapisan bawah setelah dikocok kuat selama 2 menit dan dibiarkan memisah; reaksi sempurna dalam lebih kurang 15 menit. Ulangi penetapan menggunakan 10 ml zat uji dan sebagai pembanding titik akhir, gunakan cairan yang sudah dititrasi pada penetapan pertama dengan penambahan 0,5 ml *kalium hidroksida 0,5 N LV* dalam *etanol P* 60%. Tidak lebih dari 2 ml *kalium hidroksida 0,5 N LV* dalam *etanol P* 60% dibutuhkan pada penetapan kedua.

Felandren Campur 1 ml dengan 2 ml *asam asetat glasial P* dan 5 ml *eter minyak tanah P* (jarak dididih 40° - 60°), tambahkan 2 ml larutan jenuh *natrium nitrit P*,

kocok hati-hati. Tidak terbentuk endapan hablur pada lapisan atas dalam waktu 1 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Sineol* <621>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terisi penuh, kedap udara, dan simpan pada suhu tidak lebih dari 25°.

MINYAK IKAN

Cod Liver Oil

Minyak Ikan adalah minyak lemak hasil destearisasi sebagian dari minyak lemak hati segar *Gadus morrhua* Linné, dan spesies lain dari familia *Gadidae*. Mengandung tidak kurang dari 255 µg (850 unit FI) vitamin A dan tidak kurang dari 2,125 µg (85 unit FI) vitamin D per g minyak ikan. Minyak ikan dapat ditambah penyedap tunggal atau campuran penyedap yang sesuai tidak lebih dari 1%.

Pemerian Cairan minyak; encer, berbau khas; tidak tengik; rasa dan bau seperti ikan.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; mudah larut dalam eter, dalam kloroform, dalam karbon disulfida dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Kolekalsiferol BPFI*; simpan di tempat dingin, terlindung cahaya. Biarkan mencapai suhu ruang sebelum ampul dibuka. Gunakan dengan segera dan buang sisa yang tidak digunakan.

Identifikasi vitamin A Pada 1 ml larutan (1 dalam 40) dalam *kloroform P*, tambahkan 10 ml *antimon(III) klorida LP*: segera terjadi warna biru.

Bobot jenis <981> Antara 0,918 dan 0,927.

Warna Jika diamati dalam bobot spesimen dari kaca tidak berwarna, berbentuk silindris panjang, dengan kapasitas lebih kurang 120 ml: warna tidak lebih intensif dari campuran 11 ml *kobalt(II) klorida LK*, 76 ml *besi(III) klorida LK* dan 33 ml air, menggunakan botol sejenis dengan diameter yang sama.

Minyak ikan tidak terdestearisasi Masukkan zat uji ke dalam botol yang sama seperti pada penetapan *Warna* pada suhu antara 23° dan 28°, tutup, rendam botol dalam campuran es dan air selama 3 jam: minyak tetap jernih dan tidak terbentuk endapan stearin.

Zat tidak tersabunkan Tidak lebih dari 1,30%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan asam Lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>. Campur 15 ml *etanol P*

dengan 15 ml *eter P*, tambahkan 5 tetes *fenolftalein LP* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Larutkan 2,0 g minyak dalam campuran di atas, didihkan perlahan-lahan dengan kondensor refluks selama 10 menit. Dinginkan dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terjadi warna merah muda yang stabil setelah dikocok selama 30 detik diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N*.

Bilangan iodum Antara 145 dan 180; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 180 dan 192; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>. Jika digunakan *karbon dioksida P* sebagai pengawet, biarkan zat uji pada kaca arloji dalam desikator hampa udara selama 24 jam sebelum ditimbang untuk penetapan.

Penetapan kadar vitamin A Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Akseroftol* <511>, menggunakan 500 mg - 1 g yang ditimbang saksama.

Penetapan kadar kalsiferol Lakukan penetapan dengan *Metode biologi* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kalsiferol* <561>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dapat digunakan botol atau wadah lain yang telah dikeluarkan udaranya dengan cara hampa udara atau dialiri gas inert.

MINYAK JARAK

Castor Oil

Minyak Jarak adalah minyak lemak yang diperoleh dari biji *Ricinus communis* Linné (Familia *Euphorbiaceae*), tidak mengandung bahan tambahan.

Pemerian Cairan kental; transparan, kuning pucat atau hampir tidak berwarna; bau lemah, bebas dari bau asing dan tengik; rasa khas.

Kelarutan Larut dalam etanol; dapat bercampur dengan etanol mutlak, dengan asam asetat glasial, dengan kloroform dan dengan eter.

Bobot jenis <981> Antara 0,957 dan 0,961.

Perbedaan dari kebanyakan minyak lemak lain Hanya larut sebagian dalam *heksan P* (perbedaan dari kebanyakan minyak lemak lain), tetapi menghasilkan cairan jernih dengan sejumlah volume yang sama *etanol P*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Asam lemak bebas Untuk menetralkan 10 g dibutuhkan tidak lebih dari 3,5 ml *natrium hidroksida 0,1 N*; lakukan

penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491> menggunakan 10 g.

Bilangan hidroksil Antara 160 dan 168; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat kaca, tambahkan 5,0 ml campuran segar *anhidrida asetat P-piridin P* (1:3), dan goyang hingga tercampur. Refluks di atas tangas uap selama 1 jam. Tambahkan 10 ml air lewat pendingin, goyang hingga tercampur, panaskan lagi di atas tangas uap selama 10 menit, dan biarkan dingin hingga suhu ruang. Tambahkan lewat pendingin 15 ml *n-butanol P* yang telah dinetralkan terhadap *fenolfalein LP*, angkat pendingin, dan cuci ujung pendingin dan tepi labu Erlenmeyer dengan 10 ml *n-butanol P* yang telah dinetralkan. Tambahkan 1 ml *fenolfalein LP*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* hingga warna merah muda lemah. Lakukan penetapan blangko menggunakan 5,0 ml campuran *anhidrida asetat P-piridin P*. Untuk menetapkan jumlah asam bebas dalam minyak jarak, timbang saksama 10 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 10 ml *piridin P* yang telah dinetralkan dengan *fenolfalein LP*, goyang hingga campur, tambahkan 1 ml *fenolfalein LP* dan titrasi dengan *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* hingga warna merah muda lemah. Hitung bilangan hidroksil dengan rumus:

$$\frac{56,1N \left(A + \frac{BW}{D} - C \right)}{W}$$

N adalah normalitas larutan kalium hidroksida etanol; *A* adalah volume dalam ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N* yang digunakan pada titrasi blangko; *B* adalah volume dalam ml yang digunakan pada titrasi asam bebas, *W* adalah bobot dalam g dari zat uji; *D* adalah bobot dalam g zat uji yang digunakan pada titrasi asam bebas; *C* adalah volume dalam ml yang digunakan pada titrasi zat uji.

Bilangan iodum Antara 83 dan 88; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 176 dan 182; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dan hindarkan dari panas berlebihan.

MINYAK MINERAL

Mineral Oil

Minyak Mineral adalah campuran hidrokarbon cair yang diperoleh dari minyak tanah. Dapat mengandung bahan penstabil yang sesuai.

Pemerian Cairan berminyak, jernih, tidak berwarna, bebas atau praktis bebas dari fluoresensi. Dalam keadaan dingin tidak berbau, tidak berasa dan jika dipanaskan berbau minyak tanah lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam minyak menguap; dapat bercampur dengan minyak lemak; tidak bercampur dengan minyak jarak.

Bobot jenis <981> Antara 0,845 dan 0,905.

Kekentalan <1051> Kekentalan kinematik tidak kurang dari 34,5 sentistokes pada suhu 40,0°.

Keasaman-kebasaan Didihkan 10 ml dengan 10 ml *etanol P*; etanol bereaksi netral terhadap kertas *lakmus P* basah.

Zat mudah terarangkan Masukkan 5 ml ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca yang telah dicuci dengan campuran pencuci asam kromat (seperti tertera pada *Pencucian Peralatan Kaca* <1331>), kemudian bilas dengan air dan keringkan. Tambahkan 5 ml asam sulfat yang mengandung 94,5% - 94,9% H_2SO_4 , dan panaskan dalam tangas air mendidih selama 10 menit. Setelah tabung reaksi dalam tangas air selama 30 detik, segera angkat tabung dan kocok kuat vertikal tiga kali dengan amplitudo lebih kurang 12,5 cm, sambil memegang sumbat tabung. Ulangi pengocokan setiap 30 detik dan jangan mengeluarkan tabung dari tangas air lebih dari 3 detik setiap kali pengocokan. Setelah 10 menit pemanasan dalam tangas air, angkat tabung; minyak dapat menjadi berkabut tetapi tetap tidak berwarna, atau sedikit merah muda atau kuning, dan warna bagian asam sulfat tidak lebih tua dari warna baku yang dibuat dengan mencampur dalam tabung reaksi yang sama masing-masing 3 ml *besi(III) klorida LK*, 1,5 ml *kobalt(II) klorida LK* dan 0,5 ml *tembaga(II) sulfat LK*, campuran ini dilapisi dengan 5 ml minyak mineral, seperti tertera pada *Uji Zat Mudah Terarangkan* <411>.

Batas senyawa polinuklir

Metil sulfoksida Gunakan metil sulfoksida yang mempunyai serapan tidak lebih dari 1,0 pada 264 nm dan tidak ada puncak lain sampai pada daerah 350 nm, menggunakan air sebagai pembanding.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *naftalena P*, larutkan dalam *isooktana P* hingga kadar 7,0 µg per ml. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm, menggunakan *isooktana P* sebagai blangko.

Prosedur Masukkan 25,0 ml minyak mineral dan 25,0 ml *n-heksan P* ke dalam corong pisah 125 ml, campur [Catatan Gunakan *n-heksan* yang telah dicuci dengan mengocok dua kali dengan metil sulfoksida *P*, tiap kali dengan seperlima volume metil sulfoksida. Tidak boleh menggunakan pelincir selain air pada kran, atau gunakan corong pisah dengan kran polimer yang sesuai.] tambahkan 5,0 ml metil sulfoksida *P* dan kocok kuat selama 1 menit. Diamkan hingga lapisan bawah jernih dan pindahkan lapisan bawah ke dalam corong pisah 125 ml lain, tambahkan 2 ml *n-heksan P* dan kocok kuat. Pisahkan

lapisan bawah dan ukur serapan dalam rentang panjang gelombang 260 - 350 nm, menggunakan blangko *metilsulfoksida P* yang sebelumnya telah dikocok kuat selama 1 menit dengan *n-heksan P* dengan perbandingan 5 ml *metil sulfoksida P* dan 25 ml *n-heksan P*. Serapan pada rentang panjang gelombang tersebut tidak lebih besar dari sepertiga dari serapan *Larutan baku* pada 275 nm.

Parafin padat Keringkan minyak mineral pada suhu 105° selama 2 jam dalam gelas piala, dinginkan hingga suhu ruang di atas silika gel dalam desikator. Masukkan ke dalam botol contoh minyak berbentuk silinder tinggi dari kaca tidak berwarna dengan volume lebih kurang 120 ml. Tutup botol, dan celupkan dalam campuran es dan air selama 4 jam, minyak cukup jernih, hingga garis hitam selebar 0,5 mm pada latar belakang putih, yang diletakkan vertikal di belakang botol akan terlihat jelas.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MINYAK PERMEN Peppermint Oil

Minyak Permen adalah minyak atsiri yang diperoleh dengan destilasi uap dari bagian di atas tanah tanaman berbunga *Mentha piperita* Linné (Familia *Labiatae*) yang segar, dimurnikan dengan cara destilasi dan tidak didementolisasi sebagian ataupun keseluruhan. Mengandung tidak kurang dari 5,0% ester dihitung sebagai mentil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$) dan tidak kurang dari 50,0% mentol total, $C_{10}H_{20}O$, sebagai mentol bebas dan sebagai ester.

Pemerian Cairan tidak berwarna atau kuning pucat, bau khas kuat menusuk; rasa pedas diikuti rasa dingin jika udara dihirup melalui mulut.

Kelarutan dalam etanol 70% Satu bagian volume dilarutkan dalam 3 bagian volume etanol 70%; tidak terjadi opalesensi.

Identifikasi Dalam tabung reaksi kering, campur 6 tetes dengan 5 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 300) dalam *asam asetat glasial P*, masukkan tabung ke dalam gelas piala berisi air mendidih: dalam waktu 5 menit cairan berwarna biru, yang pada pemanasan lebih lanjut berwarna lebih tua dan menunjukkan fluoresensi warna tembaga yang akan memudar dan meninggalkan cairan berwarna kuning keemasan.

Bobot jenis <981> Antara 0,896 dan 0,908.

Rotasi optik <1081> Antara -18° dan -32° dalam tabung 100 mm.

Indeks bias <1001> Antara 1,495 dan 1,465; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj.

Dimetil sulfida Destilasi sejumlah 25 ml hingga diperoleh lebih kurang 1 ml destilat, tampung hati-hati destilat pada permukaan 5 ml *raksa(II) klorida LP* dalam tabung reaksi: tidak terbentuk lapisan warna putih pada daerah kontak dalam 1 menit.

Penetapan kadar ester total Timbang saksama lebih kurang 10 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 10 ml *etanol netral P* yang tidak dinetralkan dan 2 tetes *fenolfthalein LP*, kemudian tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 0,1 N* hingga timbul warna merah muda lemah. Tambahkan 25,0 ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV*, refluks di atas tangas air mendidih selama 1 jam. Biarkan dingin, tambahkan 20 ml air dan *fenolfthalein LP*, titrasi kelebihan basa dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko, dengan mengabaikan *natrium hidroksida 0,1 N* seperti tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap ml kalium hidroksida etanol 0,5 N setara dengan 99,15 mg ester total dihitung sebagai metil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$)

Penetapan kadar mentol total Pipet 10 ml ke dalam labu asetilasi 100 ml, tambahkan 10 ml *anhidrida asetat P* dan 1 g *natrium asetat anhidrida P*. Dididihkan campuran perlahan-lahan selama tepat 1 jam, dinginkan, lepaskan kondensor, pindahkan campuran ke corong pisah kecil, bilas labu asetilasi tiga kali, tiap kali dengan 5 ml air hangat, masukkan air bilasan ke dalam corong pisah. Bila cairan sudah terpisah sempurna, buang fase air, cuci minyak yang tertinggal beberapa kali dengan *natrium karbonat LP* yang diencerkan dengan air sama banyak, hingga cucian terakhir bereaksi basa terhadap *fenolfthalein LP*. Keringkan minyak dengan *natrium sulfat anhidrat P* dan saring. Pipet 5 ml minyak yang sudah terasetilasi ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml yang telah ditara, dan timbang. Tambahkan 50,0 ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV*, refluks di atas uap selama tepat 1 jam. Biarkan campuran dingin, tambahkan 10 tetes *fenolfthalein LP*, titrasi kelebihan basa dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>. Hitung persentase mentol total dengan rumus:

$$7,813 A \left(\frac{1 - 0,0021 E}{B - 0,021 A} \right)$$

A adalah hasil yang diperoleh dari pengurangan ml *asam klorida 0,5 N* yang diperlukan pada titrasi di atas dari ml *asam klorida 0,5 N* yang diperlukan pada titrasi blangko; *E* adalah persentase ester dihitung sebagai mentil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$); *B* adalah bobot minyak terasetilasi yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari panas berlebih.

MINYAK ZAITUN **Olive Oil**

Minyak Zaitun adalah minyak lemak yang diperoleh dari buah masak *Olea europaea* Linné (Familia *Oleaceae*).

Pemerian Minyak kuning pucat atau kuning kehijauan terang; bau dan rasa khas lemah dengan rasa ikutan agak pedas.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; bercampur dengan eter, dengan kloroform dan dengan karbon disulfida.

Bobot jenis <981> Antara 0,910 dan 0,915.

Logam Berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpi.

Minyak biji kapas Ke dalam tabung reaksi masukkan 5 ml, tambahkan 5 ml campuran volume yang sama *amil alkohol P* dan larutan *belerang P* dalam *karbon disulfida P* (1 dalam 100) hangatkan campuran hati-hati untuk menghilangkan karbon disulfida, celupkan tabung reaksi hingga sepertiga bagian tabung masukkan ke dalam larutan jenuh natrium klorida mendidih selama 2 jam: tidak boleh terjadi warna kemerahan.

Minyak kacang Sabunkan 10 g dengan merefluks selama 1 jam dengan 80 ml *kalium etanol LP*. Tambahkan *fenolftalein LP*, netralkan dengan *asam asetat 1 N* dan cuci larutan ke dalam labu Erlenmeyer yang berisi 120 ml *timbangan asetat LP* mendidih. Dididihkan campuran selama 1 menit, dinginkan dengan mencelupkan labu ke dalam air dingin, sering-sering putar isi labu untuk melepaskan endapan yang menempel pada dinding labu. Dekantasi cairan, cuci endapan dengan air dingin untuk menghilangkan kelebihan *timbangan asetat* kemudian cuci dengan *etanol P* 90%. Tambahkan 100 ml *eter P*, sumbat labu, diamkan hingga endapan terpisah. Refluks selama 5 menit, dinginkan hingga lebih kurang 15° dan diamkan semalam. Saring, dan cuci endapan dengan *eter P*. Pindahkan endapan ke dalam corong pisah 500 ml dengan semprotan *eter P*, kemudian menjelang akhir, semprot dengan *asam klorida 3 N*, jika ada endapan yang menempel pada kertas saring. Tambahkan *asam klorida 3 N* secukupnya hingga total lapisan asam lebih kurang 100 ml dan tambahkan *eter P* secukupnya hingga lapisan eter 100 ml. Kocok campuran kuat-kuat selama beberapa menit, biarkan lapisan terpisah, buang lapisan asam dan cuci lapisan eter satu kali dengan 50 ml *asam klorida 3 N* dan terakhir dengan air beberapa kali sampai air cucian terakhir tidak bereaksi asam terhadap *jingga metil LP*. Pindahkan larutan eter ke dalam labu kering, uapkan eter, tambahkan sedikit *etanol mutlak P*, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dari asam lemak kering dengan menghangatkan dengan 60 ml *etanol P*

90%, dinginkan perlahan-lahan hingga 15° sambil sering-sering dikocok, diamkan pada suhu 15° selama 30 menit: tidak terbentuk hablur yang memisah dari larutan.

Minyak wijen Campurkan 10 ml dengan 10 ml *asam klorida P*, tambahkan 0,1 ml larutan *furfural P* dalam *etanol P* (1 dalam 50) kocok kuat-kuat selama 15 detik: tidak terjadi warna merah muda hingga merah tua pada lapisan asam bila emulsi pecah. Jika terjadi warna pada lapisan asam, tambahkan 10 ml air dan kocok lagi kuat-kuat: jika tidak ada minyak wijen warna merah muda akan melemah.

Minyak biji teh ke dalam tabung reaksi kering 150 mm x 18 mm masukkan berturut-turut 0,8 ml *anhidrida asetat P*, 1,5 ml *kloroform P* dan 0,2 ml *asam sulfat P*, campur dan dinginkan dalam tangas air hingga suhu 25°. Tambahkan lebih kurang 200 mg minyak zaitun (lebih kurang 7 tetes), campurkan dan dinginkan hingga suhu 25°. Bila larutan berkabut tambahkan *anhidrida asetat P*, tetes demi tetes, kocok pada setiap penambahan sampai larutan tiba-tiba jernih. Biarkan campuran dalam tangas air selama 5 menit: terjadi warna hijau baik oleh sinar yang dipantulkan maupun sinar yang ditransmisikan. Tambahkan 10 ml *eter mutlak P* dan campur dengan membalikkan tabung: warna hijau semula menghilang dan berubah menjadi abu-abu kecoklatan. (Sebelum pengenceran dengan eter, adanya minyak biji teh akan menyebabkan terjadinya warna cokelat dengan sinar yang diteruskan dan setelah pengenceran terjadi warna merah yang cepat hilang).

Suhu pemadatan asam lemak Campuran asam lemak kering akan memadat antara 17° dan 26°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

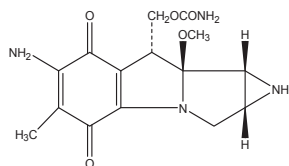
Bilangan asam Asam lemak bebas dalam 10 g memerlukan tidak lebih dari 5 ml *natrium hidroksida 0,10 N*, untuk netralisasi, lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan iodum Antara 79 dan 88; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 190 dan 195; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari panas berlebih.

MITOMISIN Mitomycin



Mitomisin C [50-07-7]

$C_{15}H_{18}N_4O_5$

BM 334,33

Mitomisin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 μg $C_{15}H_{18}N_4O_5$, per mg

Pemerian Serbuk hablur; biru ungu.

Kelarutan Sedikit larut dalam air; larut dalam etanol, dalam aseton, dalam butil asetat dan dalam sikloheksanon.

Baku pembeding *Mitomisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mitomisin BPFI*.

B. Timbang saksama lebih kurang 25 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50 ml, larutkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan sejumlah larutan ini dengan *metanol P* hingga kadar 0,005 mg per ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mitomisin BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 357 nm tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% *Mitomisin BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0° dan 8,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0% menggunakan pelarut campuran karbon tetraklorida *P*-kloroform *P*-*metanol P* (2:2:1) sebagai pengganti *metanol P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,54 g amonium asetat *P* dalam 250 ml *metanol P*; tambahkan 5,0 ml asam asetat 0,83 *N* dan air hingga 1000 ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μm atau lebih halus dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mitomisin BPFI* dan larutkan dalam *N,N*-dimetilasetamida *P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Mitomisin BPFI* dan 3-otoksi-4-hidroksibenzaldehida dalam *N,N*-dimetilasetamida *P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg dan 7,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg dan masukkan dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam *N,N*-dimetilasetamida *P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 365 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak mitomisin dan 3-otoksi-4-hidroksibenzaldehida tidak kurang dari 1,8. Waktu retensi relatif mitomisin dan 3-etoksi-4-hidroksi benzaldehida berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak mitomisin tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, mitomisin, $C_{15}H_{18}N_4O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Mitomisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

MITOMISIN UNTUK INJEKSI

Mitomycin for injection

Mitomisin untuk Injeksi adalah campuran kering Mitomisin dan Manitol. Mengandung Mitomisin, $C_{15}H_{18}N_4O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Mitomisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan *Endotoksin BPFI*; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari,

Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl larutan dalam air yang mengandung (1) zat uji 1 mg per ml dan (2) *Mitomisin BPFI* 1 mg per ml pada jarak 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan fase gerak *butanol P-asam asetat glasial P-air* (4:2:1). Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* (1 dalam 100) dalam *etanol P*. Panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 15 menit, dan amati kromatogram, mitomisin tampak sebagai bercak berwarna merah muda; harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari (2).

Zat hipotensif <191> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1,0 ml per kg yang mengandung 0,05 mg mitomisin $C_{15}H_{18}N_4O_5$, per ml dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% steril.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per mg mitomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang telah dikonstitusi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Mitomisin*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume *N,N-dimetilasetamida P*, tambahkan ke dalam satu wadah mitomisin untuk injeksi hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg mitomisin, $C_{15}H_{18}N_4O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

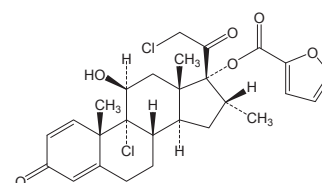
$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Mitomisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah dalam mg mitomisin dalam wadah yang tertera pada etiket; D adalah kadar mitomisin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

MOMETASON FUROAT

Mometasone Furoate



9,21-Dikloro-11β,17-dihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17-(2-furoat) [83919-23-7]
 $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ BM 521,43

Mometason Furoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Mometason Furoat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mometason Furoat BPFI*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Suhu lebur <1021> 220° dengan penguraian.

Rotasi jenis <1081> Antara +56° dan +62°; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml dalam *dioksana P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etilasetat P* (3:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mometason Furoat BPFI* larutkan dan encerkan dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Encerkan larutan dengan *diklorometan P* hingga diperoleh *Larutan baku A, B, C, D dan E* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per ml (5%), 0,2 mg per ml (2%), 0,1 mg per ml (1%), 0,02 mg per ml (0,2%) dan 0,01 mg per ml (0,1%).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah lebih kurang 40 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku A, B, C, D dan E* pada lempeng kromatografi lapis tipis silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, keringkan di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama pada kromatogram *Larutan baku*: tidak ada bercak lain selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku C* (1,0%), dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air* (65:35). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P-air-asam asetat P* (65:35:0,2).

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 40 mg beklometason dipropionat dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mometason Furoat BPFI*, larutkan dengan *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet sejumlah yang sama larutan ini dan *Larutan baku internal* ke dalam labu yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml untuk mometason furoat dan 0,08 mg per ml untuk beklometason dipropionat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml

Larutan baku internal ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif beklometason dipropionat dan mometason furoat berturut-turut lebih kurang 1,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara mometason furoat dan beklometason dipropionat tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan untuk puncak mometason furoat tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg mometason furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Mometason Furoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak mometason furoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KRIM MOMETASON FUROAT Mometasone Furoate Cream

Krim Mometason Furoat adalah Mometason Furoat, dalam bahan dasar krim yang sesuai, mengandung Mometason Furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mometason Furoat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh dalam *Penetapan kadar*.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etil asetat P* (3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mometason Furoat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Batas mikroba <51> Memenuhi syarat uji untuk *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Salmonella sp.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Mometason Furoat*.

Larutan baku internal Larutkan sejumlah beklometason dipropionat dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,53 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mometason Furoat BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,136 mg per ml. Pipet sejumlah yang sama larutan ini dan *Larutan baku internal* ke dalam labu yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,027 mg per ml untuk mometason furoat dan 0,106 mg per ml untuk beklometason dipropionat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2 mg mometason furoat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga tertutup ulir. Tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal* dan 15,0 ml *asetonitril P*, tutup tabung. Panaskan di atas tangas air pada suhu 85° hingga krim meleleh sempurna dan kocok dengan tangan selama 2 menit. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Tempatkan dan biarkan tabung dalam tangas metanol-es selama 10 menit, kemudian sentrifus. Pipet 10 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

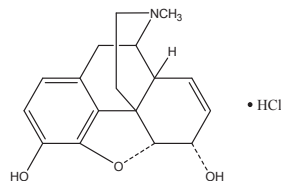
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg mometason furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$75C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Mometason Furoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak mometason furoat terhadap beklometason dipropionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

MORFIN HIDROKLORIDA Morphine Hydrochloride



7,8-Didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-3,6-diol
hidroklorida trihidrat

$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

BM 375,9

Anhidrat [52-26-6]

BM 321,80

Morfin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur mengkilap, berbentuk kubus tak berwarna, atau serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam 24 bagian air dan dalam 10 bagian etanol mendidih; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. Larut dalam 100 bagian etanol pada suhu 15°, larut dalam 50 bagian etanol pada suhu 10°.

Identifikasi

A. Spektrum serapan larutan zat 0,02% pada panjang gelombang 250 - 350 nm, menunjukkan maksimum hanya pada 285nm, serapan jenis pada 285 nm lebih kurang 41.

B. Spektrum serapan larutan zat 0,02% dalam *natrium hidroksida 0,1 N* pada panjang gelombang 265 nm sampai 350 nm, menunjukkan maksimum hanya pada 298 nm; serapan jenis pada 298 nm lebih kurang 70.

C. Pada 1 mg serbuk dalam cawan porselen, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* yang mengandung 0,05 ml *formaldehida LP*; terjadi warna ungu yang berubah menjadi lembayung.

D. Larutkan 5 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 0,15 ml larutan *kalium heksasianoferat(III) P 1%* yang dibuat segar dan 0,05 ml larutan *besi(III) klorida heksahidrat P 10,5%*; segera terjadi warna biru.

E. Larutkan 5 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 1 ml *hidrogen peroksida LP*, 1 ml larutan *amonium hidroksida 6 N* dan 0,05 ml larutan *tembaga(II) sulfat P 4%*; terjadi warna merah.

F. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, dan menunjukkan reaksi alkaloid.

Keasaman-kebasaan Pada 10 ml larutan 2% tambahkan 0,05 ml *merah metil LP*; diperlukan tidak lebih dari 0,2 ml *natrium hidroksida 0,02 N* atau 0,2 ml *asam klorida 0,02 N* untuk merubah warna larutan.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0%.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V6* atau *W6*; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0%.

Rotasi jenis <1081> -110° sampai -115° ; lakukan penetapan menggunakan larutan 2%.

Mekonat Tidak lebih dari 0,2%. Pada 10 ml larutan 2% tambahkan 1 ml *asam klorida P* dan 0,1 ml larutan *besi(III) klorida heksahidrat P* 10,5%. Serapan pada panjang gelombang 480 nm tidak lebih dari 0,05, sebagai pembanding gunakan 10 ml air yang disiapkan dengan cara yang sama.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan (1) Larutkan 100 mg zat dalam campuran *etanol P*-air (1:1) hingga 10 ml

Larutan (2) Larutkan 50 mg *kodein fosfat P* dalam 5 ml larutan (1) dan encerkan 0,1 ml larutan ini dengan campuran *etanol P*-air (1:1) hingga 10 ml.

Fase gerak Campuran *etanol 70% P*-toluen *P*-aseton *P*-amonium hidroksida *P* (35:35:32,5:2,5).

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 μ l *Larutan (1)* dan *Larutan (2)* pada lempeng kromatografi silika gel G. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, keringkan dalam udara yang mengalir, semprot dengan *kalium iodobismutat asetat LP*, keringkan selama 15 menit dalam udara yang mengalir dan semprot dengan *hidrogen peroksida LP*. Bercak kodein berwarna abu-abu kebiruan, dan bercak morfin berwarna merah muda. Pada kromatogram *Larutan (1)* bercak yang setara dengan kodein tidak lebih intensif dari bercak kodein pada *Larutan (2)* dan bercak sekunder tidak lebih intensif dari bercak morfin yang dihasilkan dari *Larutan (2)*. Uji memenuhi syarat bila kromatogram dari *Larutan (2)* menunjukkan bercak kodein jelas terpisah dari bercak utama.

Susut pengeringan <1121> 12,0% - 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 130° hingga bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

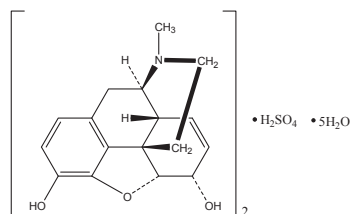
Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan residu penetapan *Susut pengeringan*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, larutkan dalam 30 ml *asam asetat glasial P*, panaskan jika perlu. Dinginkan dan tambahkan 6 ml *raksa(II) asetat LP* dan *kristal violet LP* sebagai indikator, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 32,18 mg $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

MORFIN SULFAT Morphine Sulphate



7,8-Didehidro-4,5 α -epoksi-17-metilforfinan-3,6 α diol sulfat (2:1) (garam) pentahidrat [6211-15-0]

$(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$

BM 758,83

Anhidrat [64-31-3]

BM 668,76

Morfin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur halus, bentuk kubik, putih; tidak berbau; di udara secara bertahap akan kehilangan air hidrat; menjadi gelap jika lama terpapar cahaya.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam air panas; sedikit larut dalam etanol, tetapi lebih banyak dalam etanol panas; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Morfin Sulfat BPFI* dalam bentuk pentahidrat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, kecuali jika dinyatakan dalam monografi. Tentukan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 145° selama 1 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Morfin Sulfat BPFI*.

B. Pada 1 mg zat dalam krus porselen atau cawan kecil, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* yang tiap ml mengandung 1 tetes *formaldehida LP*: segera terbentuk warna ungu dan segera berubah menjadi biru tua lembayung (perbedaan dengan *Kodein* yang segera membentuk warna lembayung biru dan *Hidromorfon* yang mula-mula memberikan warna kuning hingga coklat berubah menjadi merah muda dan kemudian merah keunguan).

B. Ke dalam larutan 5 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat P* dalam tabung reaksi, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*; campur dan panaskan dalam air mendidih selama 2 menit terjadi warna biru dan bila ditambahkan 1 tetes *asam nitrat P*, warna segera berubah menjadi merah

cokelat gelap (*Kodein* dan *Etilmorfin* memberikan reaksi warna yang sama, tetapi *Hidromorfon* dan *Papaverin* tidak memberikan perubahan warna).

D. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -107° dan $-109,5^{\circ}$, dihitung terhadap zat anhidrat, lakukan penetapan menggunakan larutan yang setara dengan 200 mg per 10 ml.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam 15 ml air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 NLV*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml untuk menghasilkan warna kuning.

Air <1031> *Metode I* Antara 10,4% dan 13,4%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1% lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Klorida Ke dalam 10 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*: tidak segera terbentuk endapan atau kekeruhan.

Garam amonium Panaskan 200 mg zat dengan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* di atas tangas uap selama 1 menit: tidak terjadi bau amoniak.

Alkaloid asing Tidak lebih dari 1,5%; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,00 g zat dalam 10 ml *natrium hidroksida 1 N* dalam corong pisah, kocok tiga kali dengan *kloroform P* berturut-turut dengan 15 ml, 10 ml dan 10 ml, lewatkan larutan *kloroform* melalui penyaring kecil yang sebelumnya sudah dibasahi dengan *kloroform P*. Kocok kumpulan *kloroform* dengan 5 ml air, pisahkan lapisan *kloroform*, uapkan hati-hati di atas tangas uap hingga kering. Pada residu tambahkan 10,0 ml *asam sulfat 0,020 N* dan panaskan perlahan-lahan hingga larut. Dinginkan, tambahkan 2 tetes *merah metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*; diperlukan tidak kurang dari 7,5 ml.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 730 mg *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 720 ml air, tambahkan 280 ml *metanol P* dan 10 ml *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Morfin Sulfat BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,24 mg per ml. Buat larutan segar tiap hari.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Morfin Sulfat BPFI* dan *fenol P* dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,24 dan 0,15 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg larutkan dengan *Fase gerak* dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 284 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; faktor ikutan untuk morfin sulfat tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak fenol dan puncak morfin sulfat tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif fenol dan morfin sulfat masing-masing adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg morfin sulfat, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Morfin Sulfat BPFI* anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*, yang ditetapkan dari kadar *Morfin Sulfat BPFI* yang telah dikoreksi kadar airnya dengan penetapan kadar air secara titrimetri; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI MORFIN SULFAT Morphine Sulphate Injection

Injeksi Morfin Sulfat adalah larutan steril morfin sulfat dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung Morfin Sulfat, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi untuk pemakaian intramuskular atau intravena dapat mengandung natrium klorida sebagai bahan pengatur tonisitas, antioksidan dan antimikroba yang sesuai. Injeksi untuk pemakaian intratekal atau epidural boleh mengandung natrium klorida sebagai bahan pengatur tonisitas, tetapi tidak mengandung bahan tambahan lain.

Baku pembanding *Morfin Sulfat BPFI* dalam bentuk pentahidrat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Tentukan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan masing-masing 20 µl larutan yang mengandung (1) zat uji 500 µg per ml (jika perlu encerkan sejumlah volume injeksi dengan *metanol P*) dan (2) *Morfin Sulfat BPFI* 500 µg per ml dalam campuran *metanol P*-air (1:1) pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi campuran fase gerak *aseton P*-*metanol P*-*amonium hidroksida P* (50:50:1) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan bercak yang diperoleh dari larutan (2).

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 17,0 unit Endotoksin FI per mg morfin sulfat. Untuk pemakaian intratekal, tidak lebih dari 3,3 unit Endotoksin FI per mg morfin sulfat, menggunakan *Endotoksin BPFI* sebagai pembanding.

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi. Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Morfin Sulfat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 24 mg morfin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Morfin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg, morfin sulfat, ($C_{17}H_{19}NO_3$)₂.H₂SO₄.5H₂O, per ml injeksi dengan rumus:

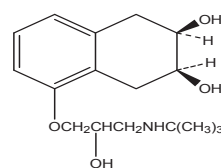
$$\left(\frac{758,83}{668,76} \right) \left(\frac{100C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

758,83 dan 668,76 berturut-turut adalah bobot molekul morfin sulfat pentahidrat dan morfin sulfat anhidrat, C adalah kadar morfin sulfat anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku* yang telah dikoreksi kadar airnya dengan cara titrimetri; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya. Penyimpanan dalam wadah dosis tunggal diberi etiket "bebas pengawet".

NADOLOL

Nadolol



1-(tert-Butilamino)-3-[(5,6,7,8-tetrahidro-cis-6,7-dihidroksi-1-naftil)oksi]-2-propanol [42200-33-9]

$C_{17}H_{27}NO_4$

BM 309,40

Nadolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{17}H_{27}NO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol dan dalam metanol; larut dalam air pada pH 2; sukar larut dalam kloroform, dalam diklorometan, dalam isopropil alkohol dan dalam air (antara pH 7 dan 10); tidak larut dalam aseton, dalam benzen, dalam eter, dalam heksan dan dalam trikloroetan.

Baku pembanding *Nadolol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nadolol BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 30 bpj.

Komposisi rasemat Buat dispersi zat yang telah dikeringkan dalam *minyak mineral P*, atur ketebalan hingga serapan inframerah pada 6,3 µm antara 0,6±0,1.

Rekam spektrum serapan dari 6 - 9 μm , menggunakan *minyak mineral P* sebagai blangko. Hitung persentase rasemat A dengan rumus:

$$\left(\frac{50}{0,9}\right)\left(\frac{A_a}{A_b}\right)$$

0,9 adalah harga rata-rata (A_a/A_b) dalam campuran rasemat A dan B (1:1); A_a adalah serapan sebelum dikoreksi pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 7,90 μm , setara dengan rasemat A; A_b adalah serapan sebelum dikoreksi pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 8,00 μm , setara dengan rasemat B; kandungan rasemat A antara 40% dan 60%.

Kemurnian kromatografi Cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran aseton *P*-kloroform *P*-amonium hidroksida 2 N (8:1:1)

Pelarut Campuran metanol *P*-kloroform *P* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 10,0 ml *Pelarut*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

[Catatan *Larutan baku* ini hanya digunakan untuk identifikasi *nadolol*.]

Prosedur Bagi lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, menjadi empat bagian sama besar, bagian pertama untuk *Larutan baku*, 2 bagian berikutnya untuk *Larutan uji* dan bagian terakhir untuk blangko. Totolkan dalam bentuk pita masing-masing 100 μl *Larutan baku*, dua kali 100 μl *Larutan uji* dan 100 μl *Pelarut* sebagai blangko. Keringkan dengan aliran udara dingin. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak pita di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tetapkan letak bercak pita *nadolol* dengan membandingkan terhadap *Larutan baku*. Tandai bercak pita *nadolol* dan daerah cemaran yang telah terpisah pada *Larutan uji*, juga daerah yang sejajar dengan larutan tersebut pada lempeng blangko. Kerok *silika gel P* masing-masing pada bercak pita *nadolol* pada setiap kromatogram dari *Larutan uji*, masukkan ke dalam masing-masing tabung sentrifuga 50-ml, demikian pula kerok *silika gel* dari daerah yang sejajar dengan bercak pita *nadolol* pada lempeng blangko, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml ke tiga. Kerok *silika gel* pada bercak pita gabungan cemaran pada tiap lempeng dari *Larutan uji*, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, demikian pula halnya, kerok *silika gel P* dari daerah yang sejajar dengan bercak pita *nadolol* pada lempeng blangko, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml ke enam. Tambahkan 30,0 ml *etanol P* ke dalam masing-masing 2 tabung yang berisi campuran kerokan *nadolol* dan tabung ke tiga yang berisi campuran kerokan blangko.

Tambahkan 10,0 ml *etanol P* ke dalam masing-masing 2 tabung yang berisi campuran kerokan cemaran dan ke dalam tabung ke enam yang berisi kerokan blangko. Kocok selama 60 menit dan sentrifus, ukur serapan beningan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, menggunakan *etanol P* sebagai blangko. Hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{A_i}{A_i + 3A_u}\right)$$

A_i adalah serapan rata-rata dari cemaran yang dikoreksi terhadap blangko; A_u adalah serapan rata-rata *nadolol* yang dikoreksi terhadap blangko.

Penetapan kadar

Titran asam perklorat Campur 8,5 ml *asam perklorat P* dengan 500 ml *asam asetat glasial P*, dinginkan, encerkan dengan *asam asetat glasial P* hingga 1000,0 ml. Lakukan pembakuan larutan ini seperti tertera pada pembuatan *asam perklorat 0,1 N LV* (dalam *asam asetat glasial P*) pada pembuatan *Larutan Volumetrik*.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 280 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 100 ml *asam asetat glasial P* dan letakkan dalam tangas ultrasonik sampai larut sempurna. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *Titran asam perklorat* sampai warna hijau zamrut. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 30,94 mg $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET NADOLOL

Nadolol Tablet

Tablet *Nadolol* mengandung *Nadolol*, $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nadolol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran aseton *P*-kloroform *P*-amonium hidroksida 2 N (8:1:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Nadolol BPFI* larutkan dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar 5 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg *nadolol* ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 10 ml *asam klorida 0,1 N*, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik dan letakkan dalam tangas ultrasonik selama 30 menit. Sentrifus dan ambil beningan.

Prosedur Totolkan dalam bentuk pita masing-masing 100 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan fase gerak menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 50 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{27}NO_4$, yang terlarut dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali *Fase gerak* dibuat dengan mencampur 560 ml *metanol P* dan 1440 ml air. Gunakan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan larutan baku *Nadolol BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 50 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) nadolol, $C_{17}H_{27}NO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campur 700 ml *metanol P* dan 1300 ml air yang mengandung 5,84 g *natrium klorida P* dan 1,0 ml asam klorida 0,1 N, saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFI* dan larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg nadolol dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 75 ml *Fase gerak*, letakkan di dalam tangas ultrasonik selama 15 menit, sesekali dikocok, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, saring atau sentrifus.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L16*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak nadolol tidak lebih dari 3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nadolol, $C_{17}H_{27}NO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

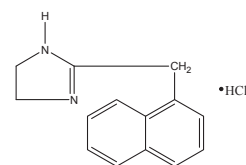
$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nadolol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NAFAZOLIN HIDROKLORIDA

Naphazoline Hydrochloride



2-(1-Naftilmetil)-2-imidazolina monohidroklorida [550-99-2]

$C_{14}H_{14}N_2.HCl$

BM 246,74

Nafazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{14}N_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa pahit. Melebur pada suhu lebih kurang 255° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Nafazolin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nafazolin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nafazolin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang yang serapan maksimum lebih kurang 280 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,6; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100) dalam *air bebas karbon dioksida P*: larutan jernih dan tidak berwarna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P*-air (8:1:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 2.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama 3 g *kalium fosfat monobasa P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 800 ml air. Tambahkan 3 ml *triethylamin P* atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (80:20) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nafazolin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, *nafazolin hidroklorida*, $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

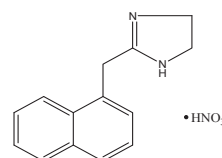
$$4000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nafazolin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-urut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

NAFAZOLIN NITRAT

Naphazoline Nitrate



2-(1-Naftilmetil)-2-imidazolin nitrat [5144-52-5]

$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$

BM 273,3

Nafazolin Nitrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Nafazolin Nitrat BPFI* dan *N-(Naftilasetil)etilendiamin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi Uji *A* diabaikan jika uji *B*, *C*, *D* dan penetapan *Suhu lebur* dilakukan. Uji *B* dan *C* dapat diabaikan jika uji *A*, *D* dan penetapan *Suhu lebur* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nafazolin Nitrat BPFI*.

B. Spektrum serapan larutan 0,002% dalam *asam klorida 0,01 N* pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan 4 maksimum pada lebih kurang 270 nm, 280 nm, 287 nm dan 291 nm. Serapan jenis pada 270 nm lebih kurang 215, pada 280 nm lebih kurang 250, pada 287 nm lebih kurang 175 dan pada 291 nm lebih kurang 170.

C. Larutkan 500 mg zat dalam 1 ml *metanol P*, tambahkan 0,5 ml larutan segar *natrium nitroprusida P* 5% dan 0,5 ml larutan *natrium hidroksida P* 2%, biarkan 10 menit, tambahkan 1 ml larutan *natrium bikarbonat P* 8%: terjadi warna lembayung.

D. Larutkan 10 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 200 mg *magnesium oksida P*, kocok menggunakan pengocok mekanik selama 30 menit, tambahkan 10 ml *kloroform P*, kocok kuat. Biarkan, pisahkan lapisan *kloroform*, saring dan uapkan lapisan air hingga kering. Sisa menunjukkan reaksi *Nitrat* cara *A* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Suhu lebur <1021> *Metode I* Antara 167° dan 170°.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* Tidak boleh berwarna.

Klorida Tidak lebih dari 330 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* seperti tertera pada uji *Klorida* pada *Klorokuin Sulfat*, mulai dengan “Pada 15 ml larutan ini tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*”.

N-(naftilasetil)etilendiamin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (100:1,5).

Larutan 1 Buat larutan zat 2,0% dalam *metanol P*.

Larutan 2 Buat larutan *Nafazolin Nitrat BPFI* 2,0% dan *Naftilasetilendiamin Hidroklorida* 0,010% dalam *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl *Larutan 1* dan *Larutan 2* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan lakukan pengembangan. Semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* 0,5% dalam *metanol P*. Panaskan lempeng pada suhu 100° hingga 105° selama 10 menit. Bercak N-(naftilasetil) etilendiamin yang diperoleh dari *Larutan 2* lebih intensif dari bercak yang sesuai dari *Larutan 1*. Uji memenuhi syarat, jika kromatogram dari *Larutan 2* menunjukkan bercak N-(naftilasetil) etilendiamin yang terpisah sempurna dari bercak utama.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100°, hingga bobot tetap menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1 %; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

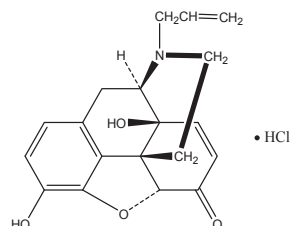
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 30 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 27,33 mg C₁₄H₁₄N₂.HNO₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

NALOKSON HIDROKLORIDA

Naloxone Hydrochloride



17-Alil-4,5α-epoksi-3,14-dihidroksimorfinan-6-on hidroklorida [357-08-4]

C₁₉H₂₁NO₄.HCl
Dihidrat [51481-60-8]

BM 363,84
BM 399,87

Nalokson Hidroklorida adalah anhidrat atau mengandung 2 molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₉H₂₁NO₄.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih. Larutan dalam air bersifat asam.

Kelarutan Larut dalam air, dalam asam encer dan dalam alkali kuat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Nalokson BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Noroksimorfon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 150 mg zat dalam 25 ml air dalam corong pisah kecil, tambahkan secara perlahan tetes demi tetes *amonium hidroksida 6 N* sampai tidak terbentuk lagi endapan putih, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 5 ml *kloroform P* dan saring ekstrak melalui penyaringan kering, kumpulkan filtrat pada labu kecil. Uapkan filtrat di atas tangas uap sampai kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nalokson BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara -170° dan -181°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 25 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 11,0% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Noroksimorfon hidroklorida dan cemaran lain Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan pengujian dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-butanol amoniakal* (1:20), yang dibuat dengan cara mengocok 100 ml *butanol P* dengan 60 ml larutan *amonium hidroksida P* (1 dalam 100), buang lapisan bawah.

Penampak bercak Buat larutan segar dari 100 mg *kalium heksasianoferat(III) P* yang dilarutkan dalam 20 ml larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 10).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dalam 2,0 ml air dan tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Nalokson BPFI*, larutkan dalam larutan *kloroform P* hingga kadar 7,6 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Noroksimorfon hidroklorida BPFI*, larutkan dalam larutan *metanol P* (3 dalam 5) hingga kadar 0,084 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan, terlindung cahaya, angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: tidak ada bercak lain selain bercak utama yang mempunyai harga R_f sama dengan *Nalokson BPFI* dan bercak pada tempat penotolan (amonium klorida), tidak ada bercak lain yang lebih intensif dari bercak yang sesuai dengan *Noroksimorfon Hidroklorida BPFI*.

Kandungan klorida Tidak kurang dari 9,54% dan tidak lebih dari 9,94%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Lakukan penetapan sebagai berikut. Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 ml *metanol P*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml, tambahkan 5 ml *asam asetat glasial P* dan 2 tetes *eosin Y LP*, titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* sampai warna merah muda.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg klorida

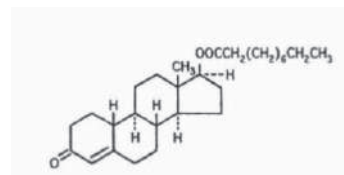
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam campuran 40 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *anhidrida asetat P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan 1 tetes *metil violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 36,38 mg $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

NANDROLON DEKANOAT

Nandrolone Decanoate



17 β -Hidroksiester-4-en-3-on dekanat [360-70-3]

$C_{28}H_{44}O_3$

BM 428,65

Nandrolon Dekanoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{28}H_{44}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih sampai putih krem; tidak berbau atau sedikit berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform, dalam etanol, dalam aseton dan dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Nandrolon Dekanoat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Nandrolon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Kesempurnaan melarut dan kejernihan larutan Larutan dalam *dioksan P* (1 dalam 50): jernih.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Dekanoat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Dekanoat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0 %.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *n-heptan P-aseton P* (3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Nandrolon Dekanoat BPFI* larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 5 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 5 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi

lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P* dan *etanol P* (1 dalam 50), Panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 15 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji*, sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Jarak lebur <1021> Antara 33° dan 37°.

Rotasi jenis <1081> Antara +32° dan +36°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg zat yang telah dikeringkan dalam 10 ml *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-heptan-n-propil alkohol P* (97:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing *Nandrolon Dekanoat BPFI*, *dimetil ftalat P* dan *Nandrolon BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga berturut-turut diperoleh larutan dengan kadar 0,25; 0,25 dan 0,16 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 13 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dimetil ftalat dan nandrolon dekanoat masing-masing berturut-turut lebih kurang 0,67 dan 1,0; resolusi, R , antara dimetil ftalat dan nandrolon dekanoat tidak kurang dari 9,0 dan puncak nandrolon terelusi sebelum 4,5 kali waktu elusi nandrolon dekanoat. Faktor ikutan untuk nandrolon dekanoat dan dimetil ftalat tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 20 µl) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut.]

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nandrolon Dekanoat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom analitik 10 cm x 8 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' tidak kurang dari 1,3, efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon dekanoat, $C_{28}H_{44}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Nandrolon Dekanoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pendingin.

INJEKSI NANDROLON DEKANOAT Nandrolone Decanoate Injection

Injeksi *Nandrolon Dekanoat* adalah larutan steril *Nandrolon Dekanoat* dalam minyak wijen dengan zat pengawet yang sesuai. Mengandung *Nandrolon Dekanoat*, $C_{28}H_{44}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nandrolon BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin. *Nandrolon Dekanoat BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P*, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *aseton P* hingga kadar nandrolon dekanat 5 mg per ml. Lakukan uji *C* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Nandrolon Dekanoat*. Gunakan 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Nandrolon Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n heptan P* - *aseton P* (3:1).

Penampak bercak Buat larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (4 dalam 10).

Larutan baku Timbang 25,0 mg *Nandrolon BPFI*, larutkan dalam 50 ml *aseton P*. Encerkan 5,0 ml larutan dengan *aseton P* hingga 50,0 ml dan campur.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg nandrolon dekanat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda dan campur.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Masukkan kembali lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang sama dan lakukan eluasi dengan jarak yang sama dengan eluasi awal. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan pada suhu lebih kurang 100° selama 10 menit. Dinginkan dan amati bercak di bawah lampu UV 365 nm. Bercak *Larutan uji* berfluoresensi kuning dengan harga R_f lebih kurang 0,2 tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak *Larutan baku* dengan nilai R_f yang sama.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium asetat 0,02 M Timbang saksama lebih kurang 1,6 g amonium asetat *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fasa gerak Buat campuran *etanol P*-*Larutan amonium asetat 0,02 M* (66:34) saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nandrolon Dekanoat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *tetrahidrofur P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 400 mg nandrolon dekanat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *tetrahidrofur P* sampai tanda dan campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *tetrahidrofur P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , nandrolon dekanat tidak kurang dari 5,3; faktor ikutan puncak nandrolon dekanat tidak lebih dari 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon dekanat, $C_{28}H_{44}O_3$ dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nandrolon Dekanoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

NANDROLON FENPROPIONAT Nandrolone Phenpropionate

17 β -Hidroksiester-4-en-3-on hidrosinamat [62-90-8]
 $C_{27}H_{34}O_3$ BM 406,56

Nandrolon Fenpropionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{34}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga putih-krem; bau khas.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Nandrolon Fenpropionat BPFI*; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai zat pengering, pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Fenpropionat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Fenpropionat BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Totolkan masing-masing 10 µl larutan dalam *aseton P* yang mengandung (1) zat uji 5 mg per ml dan (2) *Nandrolon Fenpropionat BPFI* 5 mg per ml pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *n-heptan P-aseton P* (2:1) dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P* dan *etanol P* (1 dalam 50), dan panaskan pada suhu 110° selama 15 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1), sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

Jarak lebur <1021> Antara 95° dan 99°.

Rotasi jenis <1081> Antara +48° dan +51°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 20 mg per ml *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai, menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai zat pengering pada suhu 80° selama 3 jam.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Penetapan Kadar Steroid Tunggal <641>* menggunakan *Nandrolon Fenpropionat BPFI*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam campuran *etanol P-kloroform P* (1:1) hingga 10,0 ml, dan campur.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Steroid Tunggal <641>* menggunakan pelarut campuran *n-heptan P-aseton P* (3:1), sampai dengan kalimat terakhir pada *Prosedur*. Sentrifus selama 5 menit dan ukur serapan bening dari

Larutan uji dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm terhadap blanko campuran *n-heptan P-aseton P* (3:1). Hitung jumlah dalam mg, $C_{27}H_{34}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Nandrolon Fenpropionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI NANDROLON FENPROPIONAT Nandrolone Phenpropionate Injection

Injeksi *Nandrolon Fenpropionat* adalah larutan steril *Nandrolon Fenpropionat* dalam minyak yang sesuai. Mengandung *nandrolon fenpropionat*, $C_{27}H_{34}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nandrolon BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin. *Nandrolon Fenpropionat BPFI*; Lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa yang sesuai, menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai pengering pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *aseton P* hingga kadar *nandrolon fenpropionat* lebih kurang 5 mg per ml. Lakukan uji C seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Nandrolon Fenpropionat* mulai dari "totolkan 10 µl *Larutan*"

Nandrolon Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Nandrolon* dalam *Injeksi Nandrolon Dekanoat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg *nandrolon fenpropionat*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda dan campur.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Nandrolon* dalam *Injeksi Nandrolon Dekanoat*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Pereaksi isoniazid Larutkan 500 mg *Isoniazid P* dalam lebih kurang 250 ml *metanol P*, tambahkan 0,63 ml *asam*

klorida P, encerkan dengan *metanol P* hingga 500 ml dan campur.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Nandrolon Fenpropionat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda dan campur. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg nandrolon fenpropionat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *kloroform P* sebagai blangko, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml terpisah, encerkan masing-masing dengan *Pereaksi isoniazid* sampai tanda dan campur. Biarkan selama 1 jam sambil sesekali dikocok. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 380 nm menggunakan blangko. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon fenpropionat, $C_{27}H_{44}O_3$, dalam tiap ml larutan injeksi dengan rumus:

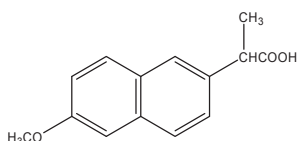
$$\frac{2C}{V} \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Nandrolon Fenpropionat BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml larutan injeksi yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

NAPROKSEN

Naproxen



Asam(+)-6-metoksi- α -metil-2-naftalena-asetat

[22204-53-1]

$C_{14}H_{14}O_3$

BM 230,26

Naproxen mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{14}H_{14}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; Praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform dan dalam etanol mutlak; larut dalam etanol; agak sukar dalam eter.

Baku pembanding *Naprosken BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Naprosken BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Naprosken Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang yang serapan maksimum lebih kurang 271 nm, berbeda tidak lebih dari 3%.

Rotasi jenis $<1081>$ Antara $+83,0^\circ$ dan $+89,5^\circ$; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg zat yang telah dikeringkan per 10 ml dalam *metil isobutil keton P*.

Susut pengeringan $<1121>$ Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Logam berat $<371>$ *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* $<931>$.

Fase gerak Campuran *toluen P-tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P* (30:3:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga 5,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naprosken BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 20 μg , 60 μg dan 100 μg per ml (0,1%; 0,3% dan 0,5% dari *Larutan baku*).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, ukuran dan intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama *Enceran larutan baku* dengan kadar 100 μg per ml (0,5%) dan jumlah intensitas bercak lain yang dibandingkan dengan cara yang sama, tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 75 ml *metanol P* dan 25 ml air yang telah dinetralkan terhadap *fenolfalein LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Larutkan, jika perlu hangatkan perlahan-lahan, tambahkan *fenolfalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 23,03 mg $C_{14}H_{13}NaO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NAPROKSEN NATRIUM

Naproxen Sodium

(-)-*Natrium(s)-6metoksi- α -metil-2-naftalenasetat*
[26159-34-2]

$C_{14}H_{13}NaO_3$ BM 252,24

Naproxen Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{13}NaO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai putih krem.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam toluen. Melebur pada suhu lebih kurang 255°, disertai peruraian.

Baku pembanding *Naproxen Natrium BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Naproxen Natrium BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Naproxen Natrium BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm, berbeda tidak lebih dari 3%.

Rotasi jenis <1081> Antara -15,3° dan -17,0°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *natrium hidroksida 0,1 N* yang mengandung 50 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 ml *asam klorida 1 N* dan ekstraksi tiga kali, berturut-turut dengan 20 ml, 20 ml dan 10 ml *metilen klorida P*. Buang ekstrak metilen klorida dan gunakan lapisan air untuk pengujian.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P* (30:3:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, larutkan dalam 5 ml *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproxen Natrium BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 20 µg, 60 µg dan 100 µg per ml (0,1%; 0,3% dan 0,5% dari *Larutan baku*).

Prosedur Totolkan secara terpisah ke lima larutan masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara, amati lempeng di bawah cahaya UV 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, intensitas bercak lain tidak lebih dari intensitas bercak 100 µg per ml *Enceran larutan baku* (0,5%) dan jumlah intensitas bercak lain tidak lebih dari 2,0%.

Naproxen bebas Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan lebih kurang 5,0 g zat dalam 25 ml air, masukkan dalam corong pisah dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*, uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 10 ml campuran *metanol P*-air (3:1) yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *fenolfatelin LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan *fenolfalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,2 ml.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P* mengandung 2 tetes *p-naftolbenzein P* yang sebelumnya telah dinetralkan dengan *asam perklorat 0,1 N*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 25,22 mg $C_{14}H_{13}NaO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET NAPROKSEN NATRIUM

Naproxen Sodium Tablet

Tablet Naproksen Natrium mengandung Naproksen Natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Naproksen Natrium BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 250 mg naproksen natrium ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 12 ml air dan 1 ml *asam klorida P*: terbentuk endapan putih yang padat. Sentrifus campuran: beningan menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Buat campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1) seperti tertera pada *Penetapan kadar* dan lakukan penetapan: kromatogram yang diperoleh menunjukkan dua puncak utama sesuai dengan naproksen dan baku internal.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *Dapar fosfat 0,1 M* pH 7,4 yang dibuat dengan melarutkan 2,62 g *natrium fosfat monobasa P* dan 11,50 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air sampai 1000 ml.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproksen Natrium BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang $50 \mu\text{g}$ per ml.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}NaO_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 332 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), naproksen natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*asam asetat glasial P* (50:49:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Resolusi dapat ditingkatkan dengan penambahan bagian air pada *Fase gerak*.

Pelarut Buat campuran *asetonitril P*-air (90:10).

Larutan baku internal Larutkan 5 ml *butirofenon* dengan *asetonitril P* hingga 100,0 ml. Encerkan 1,0 ml larutan dengan *asetonitril P* hingga 100,0 ml. Tiap ml larutan mengandung lebih kurang $0,5 \mu\text{l}$ *butirofenon*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproksen Natrium BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang $2,75 \text{ mg}$ per ml. Masukkan 1,0 ml larutan dan 2,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang $27,5 \mu\text{g}$ per ml *Naproksen Natrium BPFI*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 275 mg naproksen natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml air dan kocok hingga terdispersi sempurna. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Diamkan hingga bagian yang tidak larut mengendap. Pipet 1 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel $5 \mu\text{m}$. Laju alir lebih kurang $1,2 \text{ ml}$ per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis yang dihitung dengan rumus:

$$5,545 \left(\frac{t}{W_{h/2}} \right)^2$$

Resolusi antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 11,5 yang dihitung dengan rumus:

$$\left[\frac{2(t_2 - t_1)}{1,699(W_{1h/2} + W_{2h/2})} \right]$$

dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang $20 \mu\text{l}$) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif naproksen natrium dan baku internal masing-masing lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg naproksen natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Naproksen Natrium BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak naproksen dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INDEKS

INDEKS

A

- Absorbable Surgical Suture, 215
Absorbent Cotton Gauze, 630
Acacia Gum Powder, 511
Acebutolol Hydrochloride Capsule, 171
Acebutolol Hydrochloride Tablet, 172
Acebutolol Hydrochloride, 169
Acetaminophen Oral Solution, 999
Acetaminophen Oral Suspension, 1000
Acetaminophen Tablet, 1001
Acetaminophen, 998
Acetazolamide for Injection, 175
Acetazolamide Tablet, 174
Acetazolamide, 173
Acetic Acid, 143
Acetone, 179
Acetophenazine Maleate, 178
Acetylcholine Chloride, 175
Acetylcysteine Solution, 177
Acetylcysteine, 176
Acetylsalicylic Acid Tablet Buffered, 146
Acetylsalicylic Acid Tablet Delayed-Release, 148
Acetylsalicylic Acid Tablet Effervescent, 148
Acetylsalicylic Acid Tablet, 145
Acetylsalicylic Acid, 144
Activated Charcoal, 137
Acyclovir Cream, 181
Acyclovir Ointment, 181
Acyclovir Tablet, 182
Acyclovir, 180
Adenin Sulfat P, 1682
Adeps Lanae, 760
Aerosol, 45
Aerosol, 45
Agar P, 1682
Agar, 63
Agar-Agar, 63
Air Amonia P, 1682
Air Bebas Amonia dan Karbondioksida P, 1682
Air Bebas Amonia P, 1682
Air Bebas Karbon Dioksida P, 1682
Air Bermorfin LP, 1682
Air Brom LP, 1682
Air Kemurnian Tinggi P, 1682
Air Kloroform LP, 1682
Air Murni, 63
Air Steril Untuk Injeksi, 64
Air Suling P, 1682
Air untuk Injeksi P, 1682
Akar Ipeka, 65
Akar Manis, 69
Akar Pule Pandak, 66
Akrilamida P, 1682
Akseroftol, 71
Albendazol, 71
Albendazole, 71
Albumin Manusia, 72
Albumin Plasma Sapi P, Kering, 1682
Albumin Sapi P, 1682
Albumin Serum P, 1682
Albumin, 72
Albumin, Larutan P, 1682
Albuterol Sulfat, 1122
Albuterol, 1120
Alcohol Absolute, 400
Alcohol, 399
Alendronat Natrium, 75
Alendronate Sodium, 75
Alendronic Acid Tablet, 138
Alfa Tokoferol Asetat, 79
Alfa Tokoferol, 77
Alfanaftol P, 1682
Alginate Acid, 139
Alkohol P, 1683
Allopurinole Tablet, 83
Allopurinole, 83
Aloe, 80
Aloksiprin, 81
Alopinol, 83
Aloxiprine Tablet, 82
Aloxiprine, 81
Alprazolam Tablet, 85
Alprazolam, 84
Alprenolol Hidroklorida, 86
Alprenolol Hydrochloride Tablet, 87
Alprenolol Hydrochloride, 86
Alumina and Magnesia Carbonate Oral Suspension, 89
Alumina and Magnesia Oral Suspension, 88
Alumina and Magnesia Tablet, 89
Alumina and Magnesium Carbonate Tablet, 90
Alumina and Magnesium Trisilicate Oral Suspension, 92
Alumina And Magnesium Trisilicate Tablet, 92
Alumina Anhidrat P, 1683
Alumina P, 1683
Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Chewable Tablet, 94
Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Oral Suspension, 93
Alumina, Magnesia and Simethicone Chewable Tablet, 97
Alumina, Magnesia and Simethicone Oral Suspension, 95
Aluminium Hidroksida Gel P, 1683
Aluminium Hydroxide Dried Gel, 99
Aluminium Hydroxide Gel, 98
Aluminium Kalium Sulfat, 100
Aluminium Klorida P, 1683
Aluminium Oksida Tercuci Asam P, 1683
Aluminium P, 1683
Aluminium Sulfat P, 1683
Aluminum Potassium Sulfate, 100
Amantadin Hidroklorida, 101
Amantadine Hydrochloride, 101
Amfetamin Sulfat, 102
Amfoterisin B untuk Injeksi, 105
Amfoterisin B, 104
Amikacin Sulphate Injection, 108
Amikacin Sulphate, 107
Amikacin, 106
Amikasin Sulfat, 107
Amikasin, 106
Amil Alkohol P, 1683
Amilorida Hidroklorida, 108
Amiloride Hydrochloride Tablet, 109
Amiloride Hydrochloride, 108
Amilum Larut P, 1683
4-Aminoantipirin P, 1683
Aminocaproic Acid Tablet, 141
Aminocaproic Acid, 140
Aminofenazon LP, 1683
4-Aminofenazon P, 1683
Aminofilin, 111
2-Amino-5-Klorobenzofenon P, 1683
Aminophyline Injection, 112
Aminophyline Tablet, 112
Aminophyline, 111
Aminosalicilate Sodium Tablet, 904
Aminosalicilic Acid, 142
Amitriptilin Hidroklorida, 113
Amitriptyline Hydrochloride Tablet, 115
Amitriptyline Hydrochloride, 113
Amlodipin Besilat, 116
Amlodipine Besylate, 116
Ammonia, 127
Ammonium Chloride, 128
Amobarbital, 117
Amodiaquin Hidroklorida, 118
Amodiaquin Hydrochloride Tablet, 119
Amodiaquine Hydrochloride, 118
Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral, 126
Amoksisilin Natrium, 123
Amoksisilin Untuk Suspensi Oral, 123
Amoksisilin, 120
Amonia LP, 1683
Amonia, 127
Amonium Asetat LP, 1683
Amonium Asetat P, 1683
Amonium Besi(III) Sulfat LP, 1683
Amonium Bikarbonat P, 1683
Amonium Dihidrogen Fosfat P, 1683
Amonium Etanol LP, 1684
Amonium Format P, 1684
Amonium Fosfat Dibasa P, 1684
Amonium Fosfat Monobasa P, 1684
Amonium Fosfat P, 1684
Amonium Hidrogen Karbonat, 1684
Amonium Hidroksida P, 1684
Amonium Karbonat LP, 1684

- Amonium Karbonat P, 1684
Amonium Klorida P, 1684
Amonium Klorida, 128
Amonium Metavanadat P, 1684
Amonium Molibdat LP, 1684
Amonium Molibdat P, 1684
Amonium Molibdat, Pereaksi, 1684
Amonium Nitrat P, 1684
Amonium Oksalat LP, 1684
Amonium Oksalat P, 1684
Amonium Persulfat P, 1684
Amonium Reineckat P, 1684
Amonium Sitrat Dibasa P, 1684
Amonium Sitrat LP, 1684
Amonium Sulfamat P, 1684
Amonium Sulfat P, 1684
Amonium Sulfida LP, 1684
Amonium Tiosianat 0,1 N LV, 1752
Amonium Tiosianat LP, 1685
Amonium Tiosianat P, 1685
Amonium Vanadat P, 1685
Amoxicillin and Potassium
Clavulanate for Oral Suspension,
126
Amoxicillin and Potassium
Clavulanate Tablet, 125
Amoxicillin Capsule, 121
Amoxicillin for Oral Suspension, 123
Amoxicillin Sodium, 123
Amoxicillin Tablet, 121
Amoxicillin, 120
Amphetamine Sulphate Injection, 103
Amphetamine Sulphate Tablet, 103
Amphetamine Sulphate, 102
Amphotericin B for Injection, 105
Amphotericin B Ointment, 105
Amphotericin B, 104
Ampicilin Sodium, 132
Ampicillin and Sulbactam for
Injection, 133
Ampicillin Capsule, 129
Ampicillin for Injection, 131
Ampicillin for Oral Suspension, 131
Ampicillin Tablet, 130
Ampicillin, 128
Ampisilin dan Sulbaktam untuk
Injeksi, 133
Ampisilin Natrium, 132
Ampisilin untuk Injeksi, 131
Ampisilin untuk Suspensi Oral, 131
Ampisilin, 128
Amylum Manihot, 1003
Amylum Maydis, 1003
Amylum Oryzae, 1002
Amylum Solani, 1003
Amylum Triticum, 1002
Analisis Termal, 1491
Anhidrat Asetat P, 1685
Anhidrida Asetat-Dioksan LP, 1685
Anhidrida Ftalat P, 1685
Anhidrida Perosmat P, 1685
Anhydrous Dibasic Calcium
Phosphate, 597
Anhydrous Lactose, 752
Anilin P, 1685
Anisaldehyda P, 1685
Anise Oil, 878
Anisi Fructus, 258
Anisol P, 1685
Antalgin, 844
Antazolin Hidroklorida, 135
Antazoline Hydrochloride, 135
Antihemophily Fraction Factor VIII,
472
Antimon Triklorida P, 1685
Antimon(III) Klorida LP, 1685
Antimon(III) Klorida P, 1685
Antipirine, 135
Antipyrine, 135
Antitoksin Botulinum, 562
Antitoksin Difteri, 563
Antitoksin Tetanus, 564
Antron LP, 1685
Antron P, 1685
Apomorfine Hidroklorida, 136
Apomorphine Hydrochloride, 136
Aprotinin P, 1685
Arakhidik Alkohol P, 1685
Arang Aktif P, 1685
Arang Jerap, 137
Argon P, 1685
Arsen Trioksida P, 1685
Asam (Etilendinitril) Tetraasetat P,
1688
Asam α -Metoksifenilasetat LP, 1690
Asam α -Metoksifenilasetat P, 1690
Asam 1,2,4-Aminonaftholsulfonat P,
1686
Asam 2-Etilheksanoat P, 1688
Asam 3,5-Dinitrobenzoat P, 1687
Asam 3-Aminosalisilat P, 1687
Asam 4-Amino-3-Hidroksi-1-
Naftalensulfonat P, 1686
Asam Adipat P, 1686
Asam Alginat, 139
Asam Aminoasetat P, 1686
Asam Aminohipurat LP, 1686
Asam Aminokaproat, 140
Asam Aminonaftholsulfonat LP, 1687
Asam Aminosalisilat, 142
Asam Asetat Encer P, 1687
Asam Asetat Glasial P, 1687
Asam Asetat Glasial, 144
Asam Asetat P, 1687
Asam Asetat, 143
Asam Asetilsalisilat, 144
Asam Askorbat P, 1687
Asam Askorbat, 149
Asam Benzoat P, 1687
Asam Benzoat, 151
Asam Bis (2-Etilheksil)Fosfat P, 1687
Asam Borat LP, 1687
Asam Borat P, 1687
Asam Bromida P, 1687
Asam Diazobenzenesulfonat LP, 1687
Asam DI-10-Kamfersulfonat P, 1689
Asam Edetat P, 1687
Asam Fenoldisulfonat LP, 1688
Asam Flourida P, 1688
Asam Folat P, 1688
Asam Folat, 153
Asam Format 96% P, 1688
Asam Format Anhidrat P, 1689
Asam Format P, 1688
Asam Fosfat P, 1689
Asam Fosfat, 155
Asam Fosfomolibdat LP, 1689
Asam Fosfomolibdat P, 1689
Asam Ftalat P, 1689
Asam Fusidat, 155
Asam Heptansulfonat P, 1689
Asam Hipofosfit P, 1689
Asam Iodat P, 1689
Asam Iodida P, 1689
Asam Kalkonkarboksilat Campur P,
1689
Asam Kalkonkarboksilat P, 1689
Asam Klorida 1 N LV, 1752
Asam Klorida Bertimah P, 1689
Asam Klorida Encer P, 1689
Asam Klorida Metanol 0,5 N LV, 1752
Asam Klorida P, 1689
Asam Klorida, 156
Asam Klorida-Etanol LP, 1689
Asam Klorida-Metanol LP, 1689
Asam Kloroasetat P, 1689
Asam Kloroplatinat P, 1689
Asam Kolat P, 1689
Asam Kromotropat LP, 1690
Asam Kromotropat P, 1690
Asam Laktat P, 1690
Asam Mefenamat, 156
Asam Metafosfat P, 1690
Asam Metafosfat-Asetat LP, 1690
Asam Metanosulfonat P, 1690
Asam Molibdat P, 1690
Asam Nalidiksate, 159
Asam N-Asetilneuraminat P, 1687
Asam Nitrat 1 N LV, 1752
Asam Nitrat Berasap P, 1690
Asam Nitrat Encer P, 1690
Asam Nitrat P, 1690
Asam Nitrat, 160
Asam Nitrilotriasetat P, 1690
Asam Oksalat LP, 1690
Asam Oksalat P, 1690
Asam Ortofosfat P, 1690
Asam Osmat P, 1690
Asam P-Aminobenzoat P, 1686
Asam P-Aminohipurat P, 1686
Asam Pentanoat P, 1690
Asam Perklorat 0,1 N LV, 1753
Asam Perklorat Dioksan 0,1 N LV,
1753
Asam Perklorat P, 1690
Asam Perklorat P, 60%, 1690
Asam P-Hidroksibenzoat P, 1689
Asam Pikrat LP, 1690
Asam Pikrat P, 1690
Asam Pikrolonat P, 1690
Asam P-Toluat P, 1692
Asam P-Toluensulfonat LP, 1692
Asam P-Toluensulfonat P, 1692
Asam Retinoat, 161
Asam Salisilat P, 1690
Asam Salisilat, 163
Asam Selenit P, 1690

Asam Silikat P, 1691
 Asam Sitrat Anhidrat P, 1691
 Asam Sitrat P, 1691
 Asam Sitrat, 164
 Asam Sorbat, 165
 Asam Sulfamat P, 1691
 Asam Sulfanilat P, 1691
 Asam Sulfat 1 N LV, 1753
 Asam Sulfat Bebas Nitrogen P, 1691
 Asam Sulfat Berasap P, 1691
 Asam Sulfat Encer P, 1691
 Asam Sulfat Etanol 0,5 N LV, 1753
 Asam Sulfat Etanol LP, 1691
 Asam Sulfat LP, 1691
 Asam Sulfat P, 1691
 Asam Sulfat, 165
 Asam Sulfat-Formaldehida LP, 1691
 Asam Sulfida P, 1691
 Asam Sulfit P, 1691
 Asam Sulfosalisilat P, 1691
 Asam Tanat LP, 1692
 Asam Tanat P, 1691
 Asam Tartrat P, 1692
 Asam Tartrat, 166
 Asam Tioglikolat P, 1692
 Asam Trikloroasetat P, 1692
 Asam Undesilenat, 166
 Asam Valerat P, 1692
 Asam Valproat, 167
 Asam-p-Aminohipurat P, 1686
 Ascorbic Acid Injection, 150
 Ascorbic Acid Tablet, 150
 Ascorbic Acid, 149
 Asebutolol Hidroklorida, 169
 Asetaldehida P, 1692
 Asetat Aldehida P, 1692
 Asetazolamida untuk Injeksi, 175
 Asetazolamida, 173
 Asetil Klorida P, 1692
 Asetilaseton LP, 1692
 Asetilaseton P, 1692
 Asetilkolin Klorida, 175
 Asetilsistein, 176
 Asetofenazin Maleat, 178
 Aseton P, 1692
 Aseton, 179
 Asetonitril Fosfat LP, 1692
 Asetonitril LC P, 1692
 Asetonitril P, 1692
 Asetosal, 144
 Asiklovir, 180
 Astemizol, 183
 Astemizole Tablet, 184
 Astemizole, 183
 Atenolol Tablet, 186
 Atenolol, 185
 Atracurium Besylate Injection, 189
 Atracurium Besylate, 187
 Atracurium Besilat, 187
 Atropin Sulfat P, 1693
 Atropin Sulfat, 190
 Atropine Sulfate Injection, 191
 Atropine Sulfate Ophthalmic Solution, 193
 Atropine Sulfate Tablet, 192
 Atropine Sulfate, 190

Axeroftol, 71
 Azatadin Maleat, 193
 Azatadine Maleate, 193
 Azathioprine Tablet, 195
 Azathioprine, 194
 Azatioprin, 194
 Azithromycin Capsule, 199
 Azithromycin for Injection, 202
 Azithromycin for Oral Suspension, 205
 Azithromycin Tablet, 200
 Azithromycin, 196
 Azitromisin untuk Injeksi, 202
 Azitromisin untuk Suspensi Oral, 205
 Azitromisin, 196
 Azo Violet P, 1693, 1745

B

Bacillus Calmette-Guerin Vaccine, 1297
 Bacitracin Zinc, 209
 Bacitracin, 207
 Bahan Partikulat Dalam Injeksi, 1494
 Baku Pembanding Farmakope Indonesia, 1339
 Barbitol Natrium P, 1693
 Barbiton Natrium P, 1693
 Barium Hidroksida LP, 1693
 Barium Hidroksida P, 1693
 Barium Karbonat P, 1693
 Barium Klorida 0,1 M LV, 1753
 Barium Klorida LP, 1693
 Barium Klorida P, 1693
 Barium Nitrat LP, 1693
 Barium Nitrat P, 1693
 Barium Sulfat P, 1693
 Barium Sulfat untuk Suspensi, 207
 Barium Sulfat, 206
 Barium Sulfate for Suspension, 207
 Barium Sulfate, 206
 Basitrasin Zink, 209
 Basitrasin, 207
 Beban Regang Minimum, 1504
 Beclomethasone Dipropionate, 211
 Beklometason Dipropionat, 211
 Belerang Dioksida P, 1693
 Belerang Endap, 215
 Belerang P, 1693
 Belladonna Extract Tablet, 213
 Belladonna Extract, 212
 Belladonna Herbs, 213
 Benang Bedah Terabsorpsi, 215
 Benang Bedah Tidak Terabsorpsi, 216
 Bentonit, 218
 Bentonite, 218
 Benzaldehida P, 1693
 Benzalkonium Chloride, 219
 Benzalkonium Klorida P, 1694
 Benzalkonium Klorida, 219
 Benzatin Benzilpenisilin, 220
 Benzatin Penisilin G, 220
 Benzen 1,3-Diol P, 1694
 Benzen P, 1694
 Benzensulfonil Klorida P, 1694
 Benzethonium Chloride, 221
 Benzetonium Klorida, 221
 Benzil Alkohol, 222
 Benzil Benzoat P, 1694
 Benzil Benzoat, 223
 Benzilpenicillin Benzathine, 220
 Benziltrimetilamonium Klorida P, 1694
 Benzoate Acid, 151
 Benzocaine, 226
 Benzofenon P, 1694
 Benzoic and Salicylic Acids Ointment, 152
 Benzoil Klorida P, 1694
 Benzoil Peroksida Hidrat, 225
 Benzoil Peroksida P, 1694
 Benzokain, 226
 Benzoyl Peroxide Gel, 223
 Benzyl Alcohol, 222
 Benzyl Benzoate, 223
 Besi Tereduksi P, 1694
 Besi(II) Amonium Sulfat 0,1 N LV, 1753
 Besi(II) Amonium Sulfat P, 1695
 Besi(II) Fumarat, 227
 Besi(II) Glukonat, 230
 Besi(II) Sulfat LP, 1695
 Besi(II) Sulfat P, 1695
 Besi(II) Sulfat, 231
 Besi(III) Amonium Sitrat P, 1694
 Besi(III) Amonium Sulfat 0,1 N LV, 1754
 Besi(III) Amonium Sulfat LP, 1695
 Besi(III) Amonium Sulfat P, 1695
 Besi(III) Klorida Heksahidrat P, 1695
 Besi(III) Klorida LK, 1751
 Besi(III) Klorida LP, 1695
 Besi(III) Klorida P, 1695
 Besi(III) Nitrat LP, 1695
 Besi(III) Nitrat P, 1695
 Betahistin Hidroklorida, 232
 Betahistine Hydrochloride, 232
 Betametason Dipropionat, 235
 Betametason Natrium Fosfat, 238
 Betametason P, 1695
 Betametason Valerat, 240
 Betametason, 233
 Betamethasone Dipropionate Cream, 236
 Betamethasone Dipropionate Ointment, 237
 Betamethasone Dipropionate, 235
 Betamethasone Sodium Phosphate, 238
 Betamethasone Sodium Phosphate Injection, 239
 Betamethasone Tablet, 234
 Betamethasone Valerate Ointment, 242
 Betamethasone Valerate, 240
 Betamethasone, 233
 Betanaftol LP, 1695
 Betanaftol P, 1695
 Bethamethasone Valerate Cream, 241
 Bifenil P, 1695
 Biperiden Lactate Injection, 243
 Biperiden, 243
 2,2'-Bipiridina P, 1695

Biru Asam 90 P, 1695
 Biru Bromofenol LP, 1695
 Biru Bromofenol P, 1695, 1745
 Biru Bromokresol LP, 1695
 Biru Bromokresol P, 1695, 1745
 Biru Bromotimol LP, 1695
 Biru Bromotimol P, 1695, 1745
 Biru Dekstran 2000 P, 1695
 Biru Hidroksi Naftol LP, 1696
 Biru Hidroksi Naftol P, 1696, 1745
 Biru Metilen, 862
 Biru Metilena LP, 1696
 Biru Metilena P, 1696
 Biru Metiltimol P, 1696, 1745
 Biru Metiltimol P, Campuran, 1696, 1745
 Biru Nile Hidroklorida P, 1745
 Biru Oraset B LP, 1696
 Biru Oraset B P, 1696, 1746
 Biru Tetrazolium Alkalis LP, 1696
 Biru Tetrazolium LP, 1696
 Biru Tetrazolium P, 1696
 Biru Timol LP (A), 1696
 Biru Timol LP, 1696
 Biru Timol P, 1696, 1746
 Biru Toluidina LP, 1696
 Biru Toluidina P, 1696
 Bis(Trimetilsilil)Asetamida P, 1697
 Bis(Trimetilsilil)Trifluoroasetamida P, 1697
 Bisacodyl Delayed-Release Tablet, 245
 Bisacodyl Suppositories, 245
 Bisacodyl, 244
 Bisakodil, 244
 Bismut Oksinitrat P, 1696
 Bismut Subgalat, 246
 Bismut Subkarbonat, 247
 Bismut Subnitrat P, 1696
 Bismut Subnitrat, 248
 Bismuth Subcarbonate, 247
 Bismuth Subgallate, 246
 Bismuth Subnitrate, 248
 Bisoprolol Fumarat, 249
 Bisoprolol Fumarate Tablet, 250
 Bisoprolol Fumarate, 249
 Bleomisin Sulfat, 251
 Bleomisin untuk Injeksi, 252
 Bleomycin for Injection, 252
 Bleomycin Sulfate, 251
 Bobot Per Satuan Luas, 1504
 Boraks, 927
 Botulinum Antitoxin, 562
 Brom 0,1 N LV, 1754
 Brom LP, 1697
 Brom P, 1697
 Bromfeniramin Maleat, 253
 Bromheksin Hidroklorida, 254
 Bromhexine Hydrochloride, 254
 Bromocriptine Mesilate, 255
 Bromocriptine Mesylate Tablet, 256
 Bromokriptin Mesilat, 255
 Brompheniramine Maleat, 253
 Brusin Sulfat P, 1697
 Buah Adas Manis, 258
 Budesonid, 259
 Budesonide, 259

Bupivacaine Hydrochloride Injection, 262
 Bupivacaine Hydrochloride, 261
 Bupivakain Hidroklorida, 261
 Buprenorfin Hidroklorida, 263
 Buprenorphine Hydrochloride, 263
 Buspiron Hidroklorida, 264
 Buspirone Hydrochloride Tablet, 265
 Buspirone Hydrochloride, 264
 Busulfan Tablet, 266
 Busulfan, 266
 Butan-2-on P, 1697
 1-Butanol P, 1697
 2-Butanol P, 1697
 Buthyl Hydroxyanisole, 266
 Buthyl Hydroxytoluene, 267
 Buthylparaben, 268
 Butil Alkohol Normal P, 1697
 Butil Alkohol P, 1697
 Butil Alkohol Sekunder P, 1697
 Butil Alkohol Tersier P, 1697
 Butil Asetat Normal P, 1698
 Butil Hidroksianisol P, 1698
 Butil Hidroksianisol, 266
 Butil Hidroksitoluen P, 1698
 Butil Hidroksitoluen, 267
 Butil-Eter P, 1698
 Butilparaben, 268

C

Caffeine Citrate Injection, 729
 Caffeine, 728
 Cairan Lambung Buatan LP, 1698
 Cairan Usus Buatan LP, 1698
 Calamine, 593
 Calcitriol, 596
 Calcium Carbonate, 602
 Calcium Chloride Injection, 604
 Calcium Chloride, 604
 Calcium Gluconate Injection, 601
 Calcium Gluconate, 599
 Calcium Hydroxide Topical Solution, 602
 Calcium Hydroxide, 601
 Calcium Lactate Tablet, 605
 Calcium Lactate, 605
 Calcium Panthotenate, 606
 Calcium Sulfate, 606
 Camphor, 607
 Capsule, 49
 Captopril Tablet, 613
 Captopril, 612
 Carbamazepine Oral Suspension, 616
 Carbamazepine Tablet, 617
 Carbamazepine, 614
 Carbidopa, 618
 Carbinoxamine Maleate, 619
 Carbon Dioxide, 620
 Carboplatin for Injection, 623
 Carboplatin, 621
 Carboxymethylcellulose Sodium, 620
 Carisoprodol Tablet, 625
 Carisoprodol, 624
 Carvedilol Tablet, 628
 Carvedilol, 626
 Castor Oil, 879
 Cefaclor Capsule, 1129
 Cefaclor for Oral Suspension, 1130
 Cefaclor, 1127
 Cefadroxil Capsule for Suspension Oral, 1127
 Cefadroxil Capsule, 1125
 Cefadroxil Tablet, 1126
 Cefadroxil, 1124
 Cefamandol Nafate for Injection, 1137
 Cefamandol Nafate, 1136
 Cefazolin Injection, 1138
 Cefazolin Sodium for Injection, 1140
 Cefazolin Sodium, 1139
 Cefazolin, 1138
 Cefepime for Injection, 1143
 Cefepime Hydrochloride, 1141
 Cefixime for Oral Suspension, 1147
 Cefixime Tablet, 1146
 Cefixime, 1145
 Cefoperazone Sodium, 1147
 Cefotaxime for Injection, 1150
 Cefotaxime Injection, 1150
 Cefotaxime Sodium, 1148
 Cefotiam for Injection, 1153
 Cefotiam Hydrochloride, 1152
 Ceftazidime for Injection, 1159
 Ceftazidime Injection, 1159
 Ceftazidime, 1158
 Ceftizoxim for Injection, 1163
 Ceftizoxime Injection, 1163
 Ceftizoxime Sodium, 1162
 Ceftriaxon for Injection, 1166
 Ceftriaxone Injection, 1165
 Ceftriaxone Sodium, 1164
 Cefuroxime Axetil Tablet, 1168
 Cefuroxime Axetil, 1167
 Cefuroxime for Injection, 1170
 Cefuroxime Sodium, 1169
 Cemarana Senyawa Organik Mudah Menguap, 1445
 Cemarana Umum, 1449
 Cephalixin Capsule, 1132
 Cephalixin for Oral Suspension, 1134
 Cephalixin Hydrochloride, 1135
 Cephalixin Tablet, 1133
 Cephalixin, 1131
 Cephradine Capsule, 1155
 Cephradine for Oral Suspension, 1157
 Cephradine Tablet, 1156
 Cephradine, 1154
 Cephradine For Injection, 1156
 Cera Alba, 809
 Cera Flava, 809
 Cetilpyridinium Chloride, 1173
 Cetrimide, 1174
 Cetyl Alcohol, 1172
 Chloral Hydrate, 682
 Chlorambucil Tablet, 683
 Chlorambucil, 683
 Chloramfenicol Palmitate Oral Suspension, 691
 Chloramfenicol Palmitate, 690

Chloramfenicol Sodium Succinate for Injection, 689
 Chloramphenicol Capsule, 685
 Chloramphenicol Cream, 686
 Chloramphenicol Ophthalmic Ointment, 687
 Chloramphenicol Ophthalmic Solution, 687
 Chloramphenicol Oral Solution, 686
 Chloramphenicol Otic Solution, 688
 Chloramphenicol Sodium Succinate, 688
 Chloramphenicol, 684
 Chlorbutanol Anhydrous, 706
 Chlorbutanol, 706
 Chlordiazepoxide Hydrochloride and Clidinium Bromide Capsule, 697
 Chlordiazepoxide Hydrochloride Capsule, 695
 Chlordiazepoxide Hydrochloride Tablet, 696
 Chlordiazepoxide Hydrochloride, 694
 Chlordiazepoxide Tablet, 693
 Chlordiazepoxide, 692
 Chlorhexidin Gauze Dressing, 633
 Chlorhexidine Acetate, 701
 Chlorhexidine Gluconate Solution, 702
 Chlorhexidine Hydrochloride, 704
 Chlorocresol, 707
 Chloroform, 707
 Chloroquine Hydrochloride Injection, 710
 Chloroquine Phosphate Tablet, 709
 Chloroquine Phosphate, 708
 Chloroquine Sulphate, 710
 Chloroquine, 708
 Chlorpheniramine Maleate Injection, 700
 Chlorpheniramine Maleate Tablet, 700
 Chlorpheniramine Maleate, 699
 Chlorpromazine Hydrochloride Syrup, 713
 Chlorpromazine Hydrochloride Injection, 712
 Chlorpromazine Hydrochloride Tablet, 715
 Chlorpromazine Hydrochloride, 712
 Chlorpropamide Tablet, 716
 Chlorpropamide, 715
 Chlorthalidone Tablet, 718
 Chlorthalidone, 717
 Chlorzoxazone Tablet, 720
 Chlorzoxazone, 719
 Cholecalciferol, 731
 Cholera Vaccine, 1302
 Cholestyramine Resin for Oral Suspension, 732
 Chorionic Gonadotropin for Injection, 513
 Chorionic Gonadotropin, 512
 Chymotrypsine, 643
 Cilostazol Tablet, 1190
 Cilostazol, 1189
 Cimetidine Tablet, 1192
 Cimetidine, 1191
 Cinchona Bark, 750

Ciprofloxacin Hydrochloride, 1196
 Ciprofloxacin Tablet, 1198
 Cisplatin for Injection, 1203
 Cisplatin, 1200
 Citric Acid, 164
 Clarithromycin Extended-Release Tablet, 648
 Clarithromycin for Oral Suspension, 646
 Clarithromycin Tablet, 647
 Clarithromycin, 644
 Clavulanate Potassium, 651
 Clemastine Fumarate Tablet, 656
 Clemastine Fumarate, 654
 Clidinium Bromide, 657
 Clindamycin for Injection, 660
 Clindamycin Hydrochloride Capsule, 661
 Clindamycin Hydrochloride, 660
 Clindamycin Injection, 659
 Clindamycin Palmitate Hydrochloride, 662
 Clindamycin Phosphate, 658
 Clioquinol, 663
 Clobetasol Propionate Cream, 666
 Clobetasol Propionate, 664
 Clofazimin, 666
 Clofazimine Capsule, 667
 Clomiphene Citrate Tablet, 671
 Clomiphene Citrate, 669
 Clomipramine Hydrochloride Capsule, 673
 Clomipramine Hydrochloride, 671
 Clonazepam Tablet, 674
 Clonazepam, 674
 Clonidine Hydrochloride Injection, 677
 Clonidine Hydrochloride Tablet, 678
 Clonidine Hydrochloride, 676
 Clopidogrel Bisulfate, 679
 Clopidogrel Tablet, 680
 Clotrimazol Cream, 722
 Clotrimazol Topical Solution, 723
 Clotrimazol Vaginal Tablet, 724
 Clotrimazole, 721
 Cloxacillin Sodium, 668
 Cocaine Hydrochloride, 730
 Cod Liver Oil, 879
 Codeine Hydrochloride, 727
 Codeine Phosphate Tablet, 726
 Codeine Phosphate, 725
 Codeine, 724
 Colchicine Tablet, 735
 Colchicine, 734
 Colistin Sulphate, 733
 Colloidal Activated Attapulgit, 735
 Concentrated Red Blood Cells, 1171
 Conjugated Estrogen, 393
 Conjugated Estrogen Tablet, 394
 Corticotropin for Injection, 738
 Corticotropin Injection, 736
 Cortisone Acetate Injectable Suspension, 740
 Cortisone Acetate Injectable Suspension, 740
 Cortisone Acetate, 738
 Cotrimoxazole Tablet, 741

Cotton Crepe Bandage, 1004
 Cotton, 611
 Cream, 51
 Creolin, 742
 Cresol, 742
 Cyanocobalamin ⁵⁷Co Oral Solution, 1176
 Cyanocobalamin Injection, 1175
 Cyanocobalamin, 1174
 Cyanocobalamin ⁵⁷Co Capsule, 1176
 Cyclophosphamide Pro Injection, 1182
 Cyclophosphamide Tablet, 1180
 Cyclophosphamide, 1178
 Cycloserine Capsule, 1183
 Cycloserine, 1182
 Cyclosporine Concentrate for Injection, 1186
 Cyclosporine Oral Solution, 1185
 Cyclosporine, 1184
 Cyproheptadine Hydrochloride Tablet, 1199
 Cyproheptadine Hydrochloride, 1199
 Cysteine Hydrochloride, 1204
 Cytarabine For Injection, 1207
 Cytarabine, 1205

D

Dactinomycin for Injection, 269
 Dactinomycin, 268
 Daktinomisin untuk Injeksi, 269
 Daktinomisin, 268
 Dapar Amonia pH 10,0, 1698
 Dapar Amonia pH 10,9, 1698
 Dapar Amonia-Amonium Klorida pH 10,7 LP, 1698
 Dapar Asam Asetat-Amonium Asetat LP, 1698
 Dapar Asetat pH 2,45 LP, 1698
 Dapar Asetat pH 3,5 LP, 1698
 Dapar Asetat pH 3,7, 1698
 Dapar Asetat pH 4,4, 1698
 Dapar Asetat pH 4,6, 1698
 Dapar Barbitat pH 8,6, 1698
 Dapar Borat pH 8,0, 1698
 Dapar Borat pH 9,0, 1698
 Dapar Dietanolamin pH 10,0, 1698
 Dapar Fosfat Campuran 0,1 M pH 8,0, 1699
 Dapar Fosfat Campuran pH 4,0, 1698
 Dapar Fosfat Campuran pH 7,0 Mengandung Azida, 1698
 Dapar Fosfat pH 6,4, 1698
 Dapar Fosfat pH 7,6, 1698
 Dapar Fosfat-Sitrat pH 7,2, 1699
 Dapar Fosfat-Sitrat pH 7,6, 1699
 Dapar Glisin, 1699
 Dapar Imidazol pH 6,5, 1699
 Dapar Imidazol pH 7,3, 1699
 Dapar Tris-Glisin pH 8,3, 1699
 Dapar Tris-Klorida pH 7,5, 1699
 Dapar Untuk Contoh, 1699
 Dapson, 270
 Dapsone Tablet, 271

- Dapsone, 270
Darah Sedikit Plasma, 273
Darah, 272
Daun Digitalis, 317
Daun Hiosiamus, 543
Daun Menta, 831
Daunorubicin Hydrochloride for Injection, 274
Daunorubicin Hydrochloride, 273
Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi, 274
Daunorubisin Hidroklorida, 273
Daya Kait Jarum Bedah, 1505
Daya Regang Benang Bedah, 1506
Daya Rekat, 1506
Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi, 275
Deferoksamin Mesilat, 274
Deferoxamine Mesylate for Injection, 275
Deferoxamine Mesylate, 274
Deksametason Asetat, 280
Deksametason Natrium Fosfat, 281
Deksametason, 276
Deksbromfeniramin Maleat, 284
Deksklorfeniramin Maleat, 285
Dekspantenol, 288
Dekstran 40, 288
Dekstran 70, 292
Dekstran Biru 2000 P, 1699
Dekstrometorfan Hidrobromida, 294
Dekstrometorfan, 294
Dekstrosa Anhidrat P, 1699
Dekstrosa P, 1699
Dekstrosa, 296
Dekualinium Klorida, 297
Demeclocycline Hydrochloride Capsule, 299
Demeclocycline Hydrochloride, 298
Demeklosiklin Hidroklorida, 298
Deniges, Pereaksi, 1699
Dequalinium Chloride, 297
Desain dan Analisis Penetapan Hayati, 1366
Deslanosida, 300
Deslanoside Injection, 301
Deslanoside, 300
Desoksimesason, 302
Desoximetasone, 302
Dexamethasone Acetate, 280
Dexamethasone Elixir, 277
Dexamethasone Injection, 278
Dexamethasone Sodium Phosphate Injection, 283
Dexamethasone Sodium Phosphate, 281
Dexamethasone Tablet, 279
Dexamethasone, 276
Dexbrompheniramine Maleate, 284
Dexchlorpheniramine Maleat Oral Solution, 286
Dexchlorpheniramine Maleate Tablet, 287
Dexchlorpheniramine Maleate, 285
Dexpanthenol, 288
Dextran 40 Injection, 291
Dextran 40, 288
Dextran 70 Injection, 293
Dextran 70, 292
Dextromethorphan Hydrobromide Oral Solution, 295
Dextromethorphan Hydrobromide, 294
Dextromethorphan, 294
Dextrose Injection, 297
Dextrose, 296
D-Glukosa P, 1711
Diameter Benang Bedah, 1508
3,3'-Diaminobenzidina Hidroklorida P, 1699
2,3-Diaminonaftalena P, 1699
Diamonium Hidrogen Fosfat P, 1699
Diazepam Injection, 304
Diazepam Tablet, 305
Diazepam, 303
Dibecasin Sulphate, 305
Dibekasin Sulfat, 305
2,6-Dibromokuinon-Klorimida P, 1699
Dibucaine Hydrochloride, 306
Dibukain Hidroklorida, 306
Dibutil Ftalat P, 1700
Diclofenac Potassium Tablet, 328
Diclofenac Potassium, 327
Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablet, 331
Diclofenac Sodium, 330
Dicloxacilin Sodium Sterile, 334
Dicloxacillin Sodium Capsule, 334
Dicloxacillin Sodium for Oral Suspension, 335
Dicloxacillin Sodium, 332
Dicumarol, 336
Dicyclomine Hydrochloride, 345
Didanosin untuk Larutan Oral, 309
Didanosin, 307
Didanosine for Oral Solution, 309
Didanosine, 307
Didrogesteron, 310
Dietanolamina P, 1700
Diethylcarbazine Citrate Tablet, 313
Diethylcarbazine Citrate, 312
Diethylstilbestrol, 314
Dietil Eter Anhidrat P, 1700
Dietil Eter P, 1700
Dietilamina P, 1700
Dietilkarbamazin Sitrat, 312
Dietilstilbestrol, 314
Difenhidramin Hidroklorida, 315
Difenhidramin Teoklat, 338
Difenil Eter P, 1700
Difenilamin LP, 1700
Difenilamina P, 1700
Difenilkarbazida LP, 1700
Difenilkarbazida P, 1700
Difenilkarbazon LP, 1700
Difenilkarbazon P, 1700
Difenoksilat Hidroklorida, 317
Difraksi Sinar-X, 1508
Digesti Pankreatin Kasein P, 1700
Digesti Papaik Tepung Kedelai P, 1701
Digesti Peptik Jaringan Hewan P, 1702
Digitalis Folium, 317
Digitalis Powder, 318
Digitalis Tablet, 319
Digitoksin, 320
Digitoxin Tablet, 321
Digitoxin, 320
Digoksin, 322
Digoxin Tablet, 323
Digoxin, 322
Dihidroergotamin Mesilat, 324
Dihidrostreptomisin Sulphate, 326
Dihidroergotamin Mesylate, 324
Dihydrostreptomycin Sulfate, 326
Diisopropil Eter P, 1702
Dikalium Fosfat P, 1702
Dikalium Hidrogen Fosfat P, 1702
Diklofenak Kalium, 327
Diklofenak Natrium, 330
Dikloksasilin Natrium Steril, 334
Dikloksasilin Natrium Untuk Suspensi Oral, 335
Dikloksasilin Natrium, 332
1,2-Dikloroetana P, 1703
Diklorofluoresein LP, 1703
Diklorofluoresein P, 1703
2,6-Diklorokuinon-Klorimida P, 1703
Diklorokuinonkloroimina P, 1703
Diklorometana P, 1703
Diklorotetra Fluoroetana P, 1703
Dikumarol, 336
Diltiazem Hidroklorida, 336
Diltiazem Hydrochloride Tablet, 338
Diltiazem Hydrochloride, 336
Diluted Alcohol, 401
Diluted Isosorbide Dinitrate, 580
Diluted Isosorbide Mononitrate, 584
Diluted Nitroglycerin, 958
Dimenhidrinat, 338
Dimenhydrinate Tablet, 339
Dimenhydrinate, 338
Dimercaprol, 340
Dimerkaprol, 340
Dimethicone, 341
Dimetikon, 341
Dimetil Sulfoksida P, 1704
Dimetilformamida P, 1704
Dimetilglioksima P, 1704
1,2-Dimetoksietana P, 1704
Dinatrium Edetat P, 1704
Dinatrium Edetat, 343
Dinatrium Etilendiaminatetraasetat LP, 1704
Dinatrium Etilendiaminatetraasetat P, 1704
Dinatrium Etilendiaminatetraasetat 0,05 M LV, 1754
Dinatrium Fosfat P, 1704
Dinatrium Hidrogen Fosfat P, 1704
Dinatrium Hidrogen Sitrat P, 1704
2,4-Dinitrofenilhidrazin P, 1704
2,4-Dinitrofluorobenzen P, 1704
Dioksan P, 1704
Dioktil Natrium Sulfosuksinat P, 1704
Diphenhydramine Hydrochloride Injection, 315
Diphenhydramine Hydrochloride Oral Solution, 316
Diphenhydramine Hydrochloride, 315

Diphenoxylate Hydrochloride, 317
 Diphtheria and Tetanus Vaccine,
 Adsorbed, 1299
 Diphtheria, Tetanus and Pertussis
 Vaccine, Adsorbed, 1300
 Diphtheria Antitoxin, 563
 Dipikrilamina P, 1704
 Dipiridamol, 344
 α - α' -Dipiridil P, 1704
 Disiandiamida P, 1704
 Disiklomin Hidroklorida, 345
 Disodium Edetate, 343
 Disopiramida Fosfat, 347
 Disopiramida, 346
 Disopyramide Phosphate Capsule, 347
 Disopyramide Phosphate, 347
 Disopyramide, 346
 5,5-Ditiobis (Asam 2-Nitrobenzoat) P,
 1704
 Ditizon LP (A), 1705
 Ditizon LP, 1705
 Ditizon P, 1704
 D-Manitol P, 1723
 Dobutamin Hidroklorida, 348
 Dobutamin untuk Injeksi, 351
 Dobutamine for Injection, 351
 Dobutamine Hydrochloride, 348
 Dobutamine Injection, 350
 Dodesil Natrium Sulfonat P, 1705
 Doksilamin Suksinat, 351
 Doksisisiklin Hiklat, 353
 Doksisisiklin, 352
 Doksorubisin Hidroklorida untuk
 Injeksi, 358
 Doksorubisin Hidroklorida, 356
 Dokusat Natrium P, 1705
 Domifen Bromida P, 1705
 Dopamin Hidroklorida, 358
 Dopamine Hydrochloride Injection,
 359
 Dopamine Hydrochloride, 358
 Doxorubicin Hydrochloride for
 Injection, 358
 Doxorubicin Hydrochloride, 356
 Doxycycline Hyclate Capsule, 355
 Doxycycline Hyclate Tablet, 356
 Doxycycline Hyclate, 353
 Doxycycline, 352
 Doxylamine Succinate, 351
 Dragendorff LP, 1705
 Dried Human Antihemophily Fraction,
 472
 Droperidol, 360
 Dydrogesterone Tablet, 311
 Dydrogesterone, 310
 Dypiridamol Tablet, 344
 Dypiridamol, 344

E

Econazole Nitrat Cream, 365
 Econazole Nitrate, 364
 Edrofonium Klorida, 361
 Edrophonium Chloride, 361

Efedrin Hidroklorida, 363
 Efedrin, 362
 Ekonazol Nitrat, 364
 Ekstrak Akar Manis, 70
 Ekstrak Beladonna, 212
 Ekstrak Daging Sapi P, 1705
 Ekstrak dan Ekstrak Cair, 47
 Ekstrak Kering Hiosiamus, 545
 Ekstrak Ragi P, 1706
 Elastic Adhesive Dressing, 1005
 Elastisitas, 1510
 Elektroforesis, 1511
 Eliksir Deksametason, 277
 Emas Klorida LP, 1706
 Emas Klorida P, 1706
 Emetin Hidroklorida, 365
 Emetine Hydrochloride Injection, 366
 Emetine Hydrochloride, 365
 Emulsi, 46
 Emulsion, 46
 Enalapril Maleat, 367
 Enalapril Maleate Tablet, 368
 Enalapril Maleate, 367
 Endotoksin Bakteri, 1406
 Enfluran, 370
 Enflurane, 370
 Enzim Basa Fosfatase P, 1706
 Eosin Y LP, 1706
 Eosin Y P, 1706
 Ephedrine Hydrochloride Tablet, 363
 Ephedrine Hydrochloride, 363
 Ephedrine, 362
 Epinefrin Bitartrat, 372
 Epinephrine Bitartrate, 372
 Epinephrine Injection, 373
 Ergocalciferol, 374
 Ergokalsiferol, 374
 Ergometrin Maleat, 375
 Ergometrin Maleate Injection, 375
 Ergometrine Maleate Tablet, 377
 Ergonovin Maleat, 375
 Ergotamin Tartrat, 378
 Ergotamine Tartrate And Caffeine
 Tablet, 381
 Ergotamine Tartrate Injection, 379
 Ergotamine Tartrate Tablet, 380
 Ergotamine Tartrate, 378
 Eriokrom Sianin R LP, 1706
 Eriokrom Sianin R P, 1706
 Eritromisin Etilsuksinat Untuk
 Suspensi Oral, 387
 Eritromisin Etilsuksinat, 386
 Eritromisin Stearat, 388
 Eritromisin, 382
 Erythromycin Ethylsuccinate For Oral
 Suspension, 387
 Erythromycin Ethylsuccinate Tablet,
 387
 Erythromycin Ointment, 385
 Erythromycin Ethylsuccinate Oral
 Suspension, 386
 Erythromycin Ethylsuccinate, 386
 Erythromycin Stearate Tablet, 388
 Erythromycin Stearate, 388
 Erythromycin Tablet, 385
 Erythromycin, 382

Estimasi Distribusi Ukuran Partikel
 Dengan Pengayak Analitik, 1514
 Estradiol Benzoat, 390
 Estradiol Benzoate, 390
 Estradiol Cypionate, 391
 Estradiol Sipionat, 391
 Estradiol, 389
 Estriol, 392
 Estrogen Terkonjugasi, 393
 Etakridin Laktat, 397
 Etambutol Hidroklorida, 397
 Etanal P, 1706
 Etanol 70% P, 80% P, 90% P, 1706
 Etanol Absolut P, 1706
 Etanol Absolut, 400
 Etanol Bebas Aldehida P, 1706
 Etanol Dehidrat P, 1706
 Etanol Encer P, 1707
 Etanol Encer, 401
 Etanol Mutlak P, 1707
 Etanol Mutlak, 400
 Etanol Netral P, 1707
 Etanol P, 1706
 Etanol, 399
 Etenzamid, 407
 Eter Bebas Peroksida P, 1707
 Eter Minyak Tanah P, 1707
 Eter Mutlak P, 1707
 Eter P, 1707
 Eter, 401
 Ethacridine Lactate, 397
 Ethambutol Hydrochloride Tablet, 398
 Ethambutol Hydrochloride, 397
 Ether, 401
 Ethinyl Estradiol, 405
 Ethisterone, 406
 Ethosuximide, 412
 Ethoxybenzamide, 407
 Ethyl Chloride, 402
 Ethylestrenol, 403
 Ethylmorphine Chloride, 404
 Ethylparaben, 405
 Etil Alkohol Absolut P, 1707
 Etil Alkohol P, 1707
 Etil Asetat P, 1707
 Etil Benzoat P, 1707
 Etil Eter Anhidrat P, 1707
 Etil Eter P, 1707
 Etil Klorida, 402
 Etil Metil Keton P, 1707
 Etil Sianoasetat P, 1707
 1-Etilkuinaldinium Iodida P, 1708
 Etilen Glikol P, 1708
 Etilen Oksida dalam Metilen Klorida P,
 1707
 Etilen Oksida P, 1707
 Etilena Diklorida P, 1707
 Etilendiamina P, 1707
 Etilestrenol, 403
 Etilmorfin Hidroklorida, 404
 Etilparaben P, 1708
 Etilparaben, 405
 Etilin Estradiol, 405
 Etisteron, 406
 Etoksibenzamida, 407
 Etoposida, 408

Etoposide Capsule, 411
Etoposide Injection, 409
Etoposide, 408
Etosuksimida, 412
Eucalyptus Oil, 878
Eugenol, 412
Eukuinin, 745
Extracts and Fluidextracts, 47

F

Faktor Xa (Faktor X Teraktivasi) untuk Uji Antifaktor Xa P, 1708
Famotidin, 413
Famotidine Tablet, 414
Famotidine, 413
Fast Blue B, Garam P, 1708
Fast Blue Bb, Garam P, 1708
Fehling, Larutan, 1709
Feksofenadin Hidroklorida, 415
Felodipin, 422
Felodipine, 422
1,10-Fenantrolin Hidroklorida P, 1709
1,10-Fenantrolin P, 1709
Fenazopiridin Hidroklorida, 423
Fenfluramin Hidroklorida, 424
Fenil Eter P, 1709
Fenilbutason, 426
Fenilefrin Hidroklorida, 428
3-Fenilfenol P, 1709
Fenilhidrazin Hidroklorida P, 1709
Fenilhidrazin-Asam Sulfat LP, 1709
Fenilmerkuri Asetat, 429
Fenilmerkuri Nitrat P, 1709
Fenilmerkuri Nitrat, 430
Fenilpropanolamin Hidroklorida, 431
Fenilraksa(II) Asetat, 429
Fenilraksa(II) Nitrat, 430
Feniramin Maleat, 432
Fenitoin Natrium, 435
Fenitoin, 433
Fenobarbital Natrium untuk Injeksi, 442
Fenobarbital Natrium, 441
Fenobarbital, 439
Fenofibrat, 443
Fenofibrate, 443
Fenoksibenzamina Hidroklorida P, 1709
Fenol Cair P, 1709
Fenol Cair, 445
Fenol Murni P, 1709
Fenol P, 1709
Fenol Sulfonftalein LP, 1709
Fenol, 444
Fenolftalein Encer LP, 1709
Fenolftalein LP, 1709
Fenolftalein P, 1709, 1746
Fenolftalein, 445
Fenoterol Hidrobromida, 446
Fentanil Sitrat, 447
Feri Klorida P, 1709
Feroiin Sulfat LP, 1709
Ferrous ⁵⁹ Citrate Injection, 227

Ferrous Fumarate Tablet, 229
Ferrous Fumarate, 227
Ferrous Gluconate, 230
Ferrous Sulfate, 231
Fexofenadine Hydrochloride Capsule, 417
Fexofenadine Hydrochloride Tablet, 419
Fexofenadine Hydrochloride, 415
Finasterid, 449
Finasteride, 449
Fitonadion, 450
Floroglusinol P, 1710
Flucloroloni Acetonidum, 457
Flucloxacilline Sodium, 456
Fludrocortisone Acetate, 452
Fludrokortison Asetat, 452
Flufenazin Dekanoat, 453
Flufenazin Enantat, 454
Flufenazin Hidroklorida, 455
Flukloksasilin Natrium, 456
Fluklorolon Asetonida, 457
Fluocinolone Acetonide, 469
Fluocortolone Hexanoate, 458
Fluocortolone Pivalate, 459
Fluokortolon Heksanoat, 458
Fluokortolon Pivalat, 459
Fluoksetin Hidroklorida, 460
Fluoksimesteron P, 1710
Fluoksimesteron, 465
Fluorescein Sodium, 466
Fluoresein Natrium, 466
Fluoreskamina P, 1710
1-Fluoro-2,4 Dinitrobenzen P, 1710
Fluorouracil Injection, 468
Fluorouracil, 466
Fluorourasil, 466
Fluosinolon Asetonida, 469
Fluoxetine Capsule, 461
Fluoxetine Hydrochloride, 460
Fluoxetine Tablet, 463
Fluoxymesterone, 465
Fluphenazine Decanoate, 453
Fluphenazine Enantate, 454
Fluphenazine Hydrochloride Tablet, 456
Fluphenazine Hydrochloride, 455
Flurasepam Hidroklorida, 469
Flurazepam Hydrochloride, 469
Flurbiprofen Natrium, 471
Flurbiprofen Sodium, 471
Folic Acid Tablet, 154
Folic Acid, 153
Folin-Ciocalteu Fenol LP, 1710
Formaldehida LP, 1710
Formamida P, 1710
Fosfor Pentoksida P, 1710
Fraction Factor IX Desiccate, 473
Fraksi Faktor IX Kering, 473
Fraksi Faktor VIII Kering, 472
Fraksi Protein Plasma, 475
Framycetin Gauze Dressing, 632
Fresh Frozen Plasma, 1031
Ftalat Dikarbokaldehida P, 1710
Fukhsin Basa P, 1710
Fukhsin-Asam Sulfat LP, 1710

Furfural P, 1710
Furosemida, 477
Furosemide Injections, 478
Furosemide Tablet, 479
Furosemide, 477
Fusidic Acid, 155

G

Gabapentin Capsule, 482
Gabapentin, 480
Galaktosa P, 1710
Gallium Citrate Ga⁶⁷ Injection, 483
Garam Biru B Tahan Cuci P, 1710
Garam Empedu P, 1710
Garam Fast Blue B P, 1711
Garam Inggis, 806
Garam Natrium Asam 1-Pentasulfonat P, 1710
Garam Natrium Asam Kromotropat P, 1710
Garam Nitroso R P, 1711
Garam Oralit, 484
Gel Aluminium Hidroksida Kering, 99
Gel Aluminium Hidroksida, 98
Gel Asam Retinoat, 162
Gel Benzoil Peroksida, 223
Gel, 47
Gelatin LP, 1711
Gelatin Sponge, 1214
Gelatin, 487
Gel, 47
Gemfibrosil, 488
Gemfibrozil Capsule, 489
Gemfibrozil Tablet, 490
Gemfibrozil, 488
Gentamisin Sulfat, 491
Gentamycin Sulfate Cream, 493
Gentamycin Sulfate Injection, 492
Gentamycin Sulfate Ointment, 493
Gentamycin Sulfate Ophthalmic Ointment, 493
Gentamycin Sulfate Ophthalmic Solution, 494
Gentamycin Sulfate, 491
Gentian Violet, 494
Gips Pembalut, 495
Glacial Acetic Acid, 144
Glibenclamide Tablet, 498
Glibenclamide, 496
Glibenklamida, 496
Gliclazide Tablet, 500
Gliclazide, 499
Gliklazida, 499
Glimepirida, 501
Glimepiride Tablet, 503
Glimepiride, 501
Glioksal-Bis(-2-Hidroksianil) P, 1711
Glipizida, 504
Glipizide Tablet, 506
Glipizide, 504
Gliseril Guaiakolat, 515
Gliserin, 507
Gliserol P, 1711

Glisin P, 1711
Glisin, 509
Glukosa, 296
Glutetimida, 509
Glutetimide, 509
Glycerin, 507
Glycine, 509
Glycyrrhizae Radix, 69
Glycyrrhizae Succus, 70
Gom Akasia, 510
Gom Arab, 510
Gonadotropin Korionik untuk Injeksi, 513
Gonadotropin Korionik, 512
Granul Zink P, 1711
Griseofulvin Tablet, 515
Griseofulvin, 513
Guaifenesin Tablet, 517
Guaifenesin, 515
Guanin Hidroklorida P, 1711
Gum Acacia, 510

H

Halcinonide, 521
Haloperidol Injection, 518
Haloperidol Tablet, 519
Haloperidol, 518
Halotan, 520
Halothane, 520
Halsinonida, 521
Heksadesil Heksadekanoat P, 1711
Heksaklorofen, 522
Heksametildisilazana P, 1711
Heksamin P, 1712
Heksana P, 1712
Heksana Pelarut P, 1712
Heksanitrodifenilamina P, 1712
Heksilamina P, 1712
Helium P, 1712
Heparin Natrium, 523
Heparin Sodium Injection, 525
Heparin Sodium, 523
Hepatitis B Immunoglobulin, 559
Hepatitis B Vaccine Human Plasma Origin, 1301
Herba Beladona, 213
Hexachlorophene, 522
Hidralazin Hidroklorida, 525
Hidrazin Hidrat P, 85% dalam Air, 1712
Hidrazin Sulfat P, 1712
Hidrogen Peroksida LP, 1713
Hidrogen Peroksida P, 1712
Hidrogen Peroksida Pekat, 528
Hidrogen Sulfida LP, 1713
Hidrogen Sulfida P, 1713
Hidroklorotiazid, 530
Hidrokortison Asetat, 534
Hidrokortison Butirat, 536
Hidrokortison, 533
4-Hidroksibifenil P, 1714
Hidroksilamin Hidroklorida LP, 1713
Hidroksilamin Hidroklorida P, 1713
Hidroksiprogesteron Kaproat, 538
Hidroksitoluen Terbutilasi P, 1713
Hidroksizin Hidroklorida, 539
Hidroksokobalamin, 540
Hidrokuinon P, 1713
Hidrokuinon, 529
Hijau Berlian P, 1713, 1746
Hijau Bromokresol LP, 1713
Hijau Bromokresol P, 1713, 1746
Hijau Malakit LP, 1713
Hijau Malakit Oksalat P, 1713, 1746
Hijau Malakit P, 1713
Hijau Metil P, 1713
Hiosiamin Sulfat, 542
Hiosin Butilbromida, 545
Hipoksantin P, 1713
Hitam Eriokrom T LP, 1713
Hitam Eriokrom T P, 1713, 1746
Hitam Eriokrom T, Encer, 1725, 1746
Hitam Mordant 11 P, 1713
Hitam Mordant Campur P, 1713
Hitam Naftalen 12 B P, 1713
Hitam Naftalen LP, 1713
Holmium Oksida P, 1713
Holmium Perklorat LP, 1713
Homatropin Hidrobromida P, 1714
Homatropin Hidrobromida, 549
Homatropine Hydrobromide Ophthalmic Solution, 550
Homatropine Hydrobromide, 549
Human Albumin Solution, 72
Hydralazine Hydrochloride, 525
Hydrochloric Acid, 156
Hydrochlorothiazide Tablet, 531
Hydrochlorothiazide, 530
Hydrocortisone Acetate Cream, 536
Hydrocortisone Acetate, 534
Hydrocortisone Butyrate, 536
Hydrocortisone Ointment, 534
Hydrocortisone, 533
Hydrogene Peroxide Concentrate, 528
Hydrogene Peroxide Solution Topical, 527
Hydroquinone Cream, 529
Hydroquinone, 529
Hydrous Benzoyl Peroxide, 225
Hydroxizine Hydrochloride, 539
Hydroxocobalamin, 540
Hydroxyprogesterone Caproate Injection, 538
Hydroxyprogesterone Caproate, 538
Hyoscine Butylbromide, 545
Hyoscine Hydrobromide Injection, 547
Hyoscyamine Sulfate, 542
Hyoscyamus Dried Extract, 545
Hyoscyamus Herbs, 543

I

Ibuprofen Oral Suspension, 552
Ibuprofen Tablet, 554
Ibuprofen, 551
Ichtammol, 557

Identifikasi Basa Nitrogen Organik, 1420
Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis, 1421
Identifikasi Serat, 1518
Identifikasi Tetrasiklin, 1420
Idoksuridin, 555
Idoxuridine Ophthalmic Ointment, 556
Idoxuridine, 555
Ikhtamol, 557
Ikhtiol, 557
Imidazol P, 1714
Iminostilben P, 1714
Imipramin Hidroklorida, 557
Imipramine Hydrochloride, 557
Immunosera, 47
Implan, 48
Implant, 48
Imunoglobulin Tetanus, 562
Imunoglobulin Campak, 559
Imunoglobulin Hepatitis B, 559
Imunoglobulin Normal, 560
Imunoglobulin Rabies, 561
Imunoserum Botulinum, 562
Imunoserum Difteri, 563
Imunoserum Tetanus, 564
Imunoserum, 47
Indeks Pengembangan, 1519
Indigo Karmin LP, 1714
Indigo Karmin LV, 1754
Indigo Karmin P, 1714
Indikator Biologi untuk Sterilisasi, 1633
Indium ¹¹¹In Oxyquinoline Solution, 565
Indium ¹¹¹In Pentetate Injection, 565
Indofenol-Asetat LP, 1714
Indometasin, 566
Indomethacin Capsule, 567
Indomethacin, 566
Inhalasi, 48
Inhalation, 48
Injeksi Albumin Teriodinasi ¹²⁵I, 73
Injeksi Albumin Teriodinasi ¹³¹I Teragregasi, 74
Injeksi Albumin Teriodinasi ¹³¹I, 74
Injeksi Amfetamin Sulfat, 103
Injeksi Amikasin Sulfat, 108
Injeksi Aminofilin, 112
Injeksi Asam Askorbat, 150
Injeksi Atrakurium Besilat, 189
Injeksi Atropin Sulfat, 191
Injeksi Besi(II)⁵⁹ Sitrat, 227
Injeksi Betametason Natrium Fosfat, 239
Injeksi Biperiden Laktat, 243
Injeksi Biru Metilen, 863
Injeksi Bupivakain Hidroklorida, 262
Injeksi Deksametason Natrium Fosfat, 283
Injeksi Deksametason, 278
Injeksi Dekstran 40, 291
Injeksi Dekstran 70, 293
Injeksi Dekstrosa, 297
Injeksi Deslanosida, 301
Injeksi Diazepam, 304

Injeksi Difenhidramin Hidroklorida, 315
 Injeksi Dobutamin, 350
 Injeksi Dopamin Hidroklorida, 359
 Injeksi Emetin Hidroklorida, 366
 Injeksi Epinefrin, 373
 Injeksi Ergometrin Maleat, 376
 Injeksi Ergonovin Maleat, 376
 Injeksi Ergotamin Tartrat, 379
 Injeksi Etoposida, 409
 Injeksi Fenitoin Natrium, 437
 Injeksi Fenobarbital Natrium, 442
 Injeksi Fentanil Sitrat, 448
 Injeksi Fitonadion, 451
 Injeksi Fluorourasil, 468
 Injeksi Furosemida, 478
 Injeksi Galium ⁶⁷Ga Sitrat, 483
 Injeksi Gentamisin Sulfat, 492
 Injeksi Glukosa, 297
 Injeksi Haloperidol, 518
 Injeksi Heparin Natrium, 525
 Injeksi Hidroksiprogesteron Kaproat, 538
 Injeksi Indium ¹¹¹In Pentetat, 565
 Injeksi Insulin Netral, 571
 Injeksi Isoksuprin Hidroklorida, 577
 Injeksi Kalsium Glukonat, 601
 Injeksi Kalsium Klorida, 604
 Injeksi Kanamisin Sulfat, 609
 Injeksi Ketamin Hidroklorida, 635
 Injeksi Ketorolak Trometamin, 641
 Injeksi Klindamisin, 659
 Injeksi Klonidin Hidroklorida, 677
 Injeksi Klorfeniramin Maleat, 700
 Injeksi Klorokuin Hidroklorida, 710
 Injeksi Klorpromazin Hidroklorida, 712
 Injeksi Kofein Sitrat, 729
 Injeksi Kortikotropin, 736
 Injeksi Leukovorin Kalsium, 764
 Injeksi Lidokain Hidroklorida Dan Epinefrin, 778
 Injeksi Lidokain Hidroklorida, 777
 Injeksi Lignokain Hidroklorida, 777
 Injeksi Linkomisin Hidroklorida, 781
 Injeksi Luminal Natrium, 442
 Injeksi Magnesium Sulfat, 807
 Injeksi Manitol, 811
 Injeksi Menadion, 830
 Injeksi Metilergometrin Maleat, 854
 Injeksi Metilergonovin Maleat, 854
 Injeksi Metiltionin Klorida, 863
 Injeksi Metoklopramida Hidroklorida, 865
 Injeksi Metotreksat, 871
 Injeksi Metronidazol, 873
 Injeksi Morfin Sulfat, 888
 Injeksi Nandrolon Dekanoat, 895
 Injeksi Nandrolon Fenpropionat, 897
 Injeksi Natrium Bikarbonat, 909
 Injeksi Natrium Fosfat ³²P, 911
 Injeksi Natrium Iodohipurat ¹²³I, 915
 Injeksi Natrium Iodohipurat ¹³¹I, 916
 Injeksi Natrium Klorida Majemuk, 918
 Injeksi Natrium Klorida P, 1714
 Injeksi Natrium Klorida, 918

Injeksi Natrium Kromat ⁵¹Cr, 919
 Injeksi Natrium Perteknetat ^{99m}Tc, 924
 Injeksi Natrium Subkarbonat, 909
 Injeksi Natrium Tiosulfat, 928
 Injeksi Neostigmin Metilsulfat, 931
 Injeksi Nitrogliserin, 960
 Injeksi Oksitosin, 977
 Injeksi Ondansetron, 985
 Injeksi Pankuronium Bromida, 994
 Injeksi Papaverin Hidroklorida, 995
 Injeksi Petidin Hidroklorida, 1012
 Injeksi Prokain Hidroklorida, 1059
 Injeksi Prometazin Hidroklorida, 1063
 Injeksi Propanolol Hidroklorida, 1068
 Injeksi Protamin Sulfat, 1078
 Injeksi Ranitidin, 1084
 Injeksi Ringer Laktat, 1105
 Injeksi Ringer, 918, 1104
 Injeksi Ros Bengal Natrium ¹³¹I, 1116
 Injeksi Sefazolin, 1138
 Injeksi Sefotaksim, 1150
 Injeksi Seftazidim, 1159
 Injeksi Seftizoksim, 1163
 Injeksi Seftriakson, 1165
 Injeksi Sianokobalamin, 1175
 Injeksi Skopolamin Hidrobromida, 1208
 Injeksi Streptomisin, 1223
 Injeksi Sufentanil Sitrat, 1226
 Injeksi Sulfametoksazol dan Trimetoprim, 1235
 Injeksi Talium ²⁰¹Ti Klorida, 1245
 Injeksi Tiamin Hidroklorida, 1266
 Injeksi Tobramisin, 1277
 Injeksi Verapamil Hidroklorida, 1315
 Injeksi Vitamin B1, 1266
 Injeksi Vitamin C, 150
 Injeksi Zidovudin, 1327
 Inositol Nicotinate, 568
 Inositol Nikotinat, 568
 Insulin, 569
 Iodinated ¹²⁵I Albumin Injection, 73
 Iodinated ¹³¹I Albumin Aggregated Injections, 74
 Iodinated ¹³¹I Albumin Injections, 74
 Iodine Tincture, 572
 Iodine, 571
 Iodobromida LP, 1714
 Iodohipurate Sodium ¹²³I Injection, 915
 Iodohipurate Sodium ¹³¹I Injection, 916
 Iodoklorhidroksikuinolin, 663
 Iodoklorida LP, 1714
 Iodoplatinat LP, 1714
 Iodum 0,1 N LV, 1754
 Iodum Bromida P, 1714
 Iodum LP, 1714
 Iodum Monoklorida P, 1714
 Iodum P, 1714
 Iodum Tingtur, 572
 Iodum, 571
 Iodum-Kalium Iodida LP, 1714
 Ipecacuanhae Radix, 65
 Irbesartan and Hydrochlorothiazide Tablet, 575
 Irbesartan Tablet, 574

Irbesartan, 572
 Irigasi, 48
 Irrigation, 48
 Isi Kolom Untuk Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, 1714
 Isi Kolom Untuk Kromatografi Gas P, 1714
 Isi Minimum, 1519
 Isoamil Alkohol P, 1714
 Isobutil Alkohol P, 1714
 Isoksuprin Hidroklorida, 576
 Isoniazid P, 1714
 Isoniazid Tablet, 579
 Isoniazid, 578
 Isooktana P, 1714
 Isopentil Alkohol P, 1714
 Isopropanol Dehidrat P, 1714
 Isopropanol P, 1714
 Isopropil Alkohol P, 1714
 Isopropil Eter P, 1714
 Isopropil Miristat P, 1714
 Isopropilamin P, 1714
 Isosorbid Dinitrat Encer, 580
 Isosorbid Mononitrat Encer, 584
 Isosorbide Dinitrate Extended-Release Tablet, 581
 Isosorbide Dinitrate Sublingual Tablet, 583
 Isosorbide Dinitrate Tablet, 581
 Isosorbide Mononitrate Extended-Release Tablet, 588
 Isosorbide Mononitrate Tablet, 586
 Isoxsuprine Hydrochloride Injection, 577
 Isoxsuprine Hydrochloride, 576

J

Jingga Metil P, 1715, 1746
 Jingga Xilenol Campur P, 1715
 Jingga Xilenol LP, 1715
 Jingga Xilenol P, 1715, 1746
 Jumlah Benang Per Satuan Panjang, 1519

K

Kadar Zink Oksida dalam Massa Perekat, 1440
 Kadmium Asetat P, 1715
 Kadmium P, 1715
 Kadmium Sulfat P, 1715
 Kalamina, 593
 Kalium Antimonat LP, 1716
 Kalium Antimonat P, 1715
 Kalium Arsenit 0,1 N LV, 1755
 Kalium Asetat LP, 1716
 Kalium Asetat P, 1716
 Kalium Besi(III) Sianida P, 1716
 Kalium Bifosfat P, 1716
 Kalium Bikromat LP, 1716
 Kalium Bikromat P, 1716

- Kalium Bismut Iodida LP, 1716
Kalium Bisulfat P, 1716
Kalium Bromat 0,1 N LV, 1755
Kalium Bromat P, 1716
Kalium Bromida Ir P, 1716
Kalium Bromida P, 1716
Kalium Bromida-Bromat 0,1 N LV, 1755
Kalium Dihidrogen Fosfat P, 1716
Kalium Ferisianida P, 1716
Kalium Ferosianida P, 1716
Kalium Fosfat Dibasa P, 1716
Kalium Fosfat Monobasa P, 1716
Kalium Heksasianoferat(II) LP, 1716
Kalium Heksasianoferat(II) P, 1716
Kalium Heksasianoferat(III) LP, 1716
Kalium Heksasianoferat(III) P, 1716
Kalium Hidroksida 1 N LV, 1755
Kalium Hidroksida Etanol 0,5 N LV, 1755
Kalium Hidroksida Etanol P, 1717
Kalium Hidroksida Lp, 1717
Kalium Hidroksida Metanol 0,1 N LV, 1755
Kalium Hidroksida P, 1717
Kalium Iodat 0,05 M LV, 1756
Kalium Iodat P, 1717
Kalium Iodida LP, 1717
Kalium Iodida P, 1717
Kalium Iodida, 593
Kalium Iodobismutat Asetat LP, 1717
Kalium Iodobismutat Encer LP, 1717
Kalium Iodobismutat LP, 1717
Kalium Iodobismutat Termomodifikasi LP, 1717
Kalium Iodoplatinat LP, 1717
Kalium Karbonat Anhidrat P, 1717
Kalium Karbonat P, 1717
Kalium Klorat P, 1717
Kalium Klorida Ir P, 1717
Kalium Klorida, 594
Kalium Kloroplatinat P, 1717
Kalium Kromat LP, 1717
Kalium Kromat P, 1717
Kalium Natrium Tartrat P, 1717
Kalium Nitrat P, 1717
Kalium Nitrit P, 1717
Kalium Permanganat 0,1 N LV, 1756
Kalium Permanganat LP, 1717
Kalium Permanganat P, 1717
Kalium Permanganat, 595
Kalium Pirosulfat P, 1717
Kalium Raksa(II)-Iodida Alkalis LP, 1718
Kalium Raksa(II)-Iodida LP, 1717
Kalium Sianida LP, 1718
Kalium Sianida P, 1718
Kalium Sianida Pbt LP, 1718-
Kalium Sulfat P, 1718
Kalium Sulfoguaiakolat, 595
Kalium Telurit P, 1718
Kalium Tembaga(II) Tartrat LP, 1718
Kalium Tiosianat P, 1718
Kalkon Campuran P, 1718
Kalkon P, 1718
Kalsitriol, 596
Kalsium Asetat Anhidrat P, 1718
Kalsium Asetat P, 1718
Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat, 597
Kalsium Glukonat, 599
Kalsium Hidrogen Fosfat Anhidrat, 597
Kalsium Hidroksida LP, 1718
Kalsium Hidroksida P, 1718
Kalsium Hidroksida, 601
Kalsium Karbonat P, 1718
Kalsium Karbonat, 602
Kalsium Klorida Anhidrat P, 1718
Kalsium Klorida LP, 1718
Kalsium Klorida P, 1718
Kalsium Klorida, 604
Kalsium Laktat, 605
Kalsium Pantotenat P, 1718
Kalsium Pantotenat, 606
Kalsium Sulfat LP, 1718
Kalsium Sulfat P, 1718
Kalsium Sulfat, 606
Kamfer, 607
Kanamisin Sulfat, 607
Kanamycin Sulphate Capsule, 609
Kanamycin Sulphate Injection, 607
Kanamycin Sulphate, 607
Kandungan Antiseptik Dalam Pembalut, 1440
Kandungan Zat Antimikroba, 1441
Kanji Iodida, Pasta LP, 1719
Kanji Larut P, 1719
Kanji LP, 1718
Kanji P, 1718
Kanji, Lendir LP, 1719
Kanji-Kalium Iodida LP, 1719
Kaolin Ringan P, 1719
Kaolin Ringan, 610
Kaolin, Suspensi LP, 1719
Kapas Murni, 611
Kapas Tidak Berlemak, 611
Kapasitas Penetralkan Asam, 1444
Kapsul Amoksisilin, 121
Kapsul Ampisilin, 129
Kapsul Asam Mefenamat, 157
Kapsul Asam Valproat, 168
Kapsul Asebutolol Hidroklorida, 171
Kapsul Azitromisin, 199
Kapsul Demeklosiklin Hidroklorida, 299
Kapsul Dikloksasilin Natrium, 334
Kapsul Disopiramide Fosfat, 347
Kapsul Doksisiklin Hiklat, 355
Kapsul Etoposida, 411
Kapsul Feksofenadin Hidroklorida, 417
Kapsul Fenitoin Natrium, 438
Kapsul Fluoksetin, 461
Kapsul Gabapentin, 482
Kapsul Gemfibrosil, 489
Kapsul Indometasin, 567
Kapsul Kanamisin Sulfat, 609
Kapsul Ketoprofen, 639
Kapsul Klindamisin Hidroklorida, 661
Kapsul Klofazimin, 667
Kapsul Kloramipramin Hidroklorida, 673
Kapsul Kloramfenikol, 685
Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida dan Klidinium Bromida, 697
Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida, 695
Kapsul Lepas Tunda Lansoprazol, 759
Kapsul Lepas Tunda Omeprazol, 980
Kapsul Linkomisin Hidroklorida, 782
Kapsul Loperamida Hidroklorida, 786
Kapsul Natrium Iodida ¹²³I, 912
Kapsul Natrium Iodida ¹³¹I, 913
Kapsul Nifedipin, 939
Kapsul Nitrofurantoin, 955
Kapsul Piroksikam, 1030
Kapsul Rifampisin dan Isoniazid, 1098
Kapsul Rifampisin, 1095
Kapsul Sefadrokasil, 1125
Kapsul Sefaklor, 1129
Kapsul Sefaleksin, 1132
Kapsul Sefradin, 1155
Kapsul Sianokobalamin ⁵⁷Co, 1176
Kapsul Sikloserin, 1183
Kapsul Stavudin, 1218
Kapsul Tetrasiklin Fosfat Kompleks, 1263
Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida, 1260
Kapsul Zidovudin, 1328
Kapsul, 49
Kaptopril, 612
Karbamazepin, 614
Karbonat, 618
Karbonoksamin Maleat, 619
Karboksimetilselulosa Natrium, 620
Karbomer P, 1719
Karbon Aktif P, 1719
Karbon Dekolorisasi P, 1719
Karbon Dioksida P, 1719
Karbon Dioksida, 620
Karbon Disulfida P, 1719
Karbon Organik Total, 1520
Karbon Tetraklorida P, 1719
Karboplatin untuk Injeksi, 623
Karboplatin, 621
Karisoprodol, 624
Karvedilol, 626
Kasa Pembalut Framisetin, 632
Kasa Pembalut Klorheksidin, 633
Kasa Pembalut, 630
Kasein P, 1719
Katekol P, 1719
Kejernihan dan Warna Larutan, 1521
Kelarutan dalam Etanol, 1445
Kerapatan Serbuk Ruahan dan Serbuk Mampat, 1523
Kertas Fenolftalein P, 1748
Kertas Kanji Iodida P, 1748
Kertas Kuning Tiazol P, 1748
Kertas Lakmus Biru P, 1748
Kertas Lakmus Merah P, 1748
Kertas Merah Kongo P, 1748
Kertas Metil Hijau-Raksa Iodida P, 1748
Kertas Raksa(II) Bromida P, 1748
Kertas Saring, Kuantitatif, 1719
Kertas Tembaga(II) Sulfat P, 1748
Kertas Timbal(II) Asetat P, 1748

Kesempurnaan Melarut, 1526
 Keseragaman Sediaan, 1526
 Kesetaraan Natrium Klorida
 Dan Penurunan Titik Beku (°),
 1788
 Ketahanan Terhadap Air, 1529
 Ketamin Hidroklorida, 634
 Ketamine Hydrochloride, 634
 Ketamine Hydrochloride Injection, 635
 Ketentuan Umum, 33
 Ketoconazole Tablet, 637
 Ketoconazole, 636
 Ketokonazol, 636
 Ketoprofen Capsule, 639
 Ketoprofen, 638
 Ketorolac Tromethamine Injection, 641
 Ketorolac Tromethamine Tablet, 642
 Ketorolac Tromethamine, 640
 Ketorolak Trometamin, 640
 Kiesegur P, 1719
 Kimotripsin, 643
 Klaritromisin untuk Suspensi Oral, 646
 Klaritromisin, 644
 Klavulanat Kalium, 651
 Klemastin Fumarat, 654
 Klidinium Bromida, 657
 Klindamisin Fosfat, 658
 Klindamisin Hidroklorida, 660
 Klindamisin Palmitat Hidroklorida,
 662
 Klindamisin untuk Injeksi, 660
 Kliokuinol, 663
 Klobetasol Propionat, 664
 Klofazimin, 666
 Kloksasillin Natrium, 668
 Klomifen Sitrat, 669
 Klomipramin Hidroklorida, 671
 Klonazepam, 674
 Klonidin Hidroklorida, 676
 Klopidoqrel Bisulfat, 679
 Klor LP, 1719
 Klor P, 1719
 Kloral Hidrat, 682
 Kloralhidrat LP, 1719
 Kloralhidrat P, 1719
 Klorambusil, 683
 Kloramfenikol Natrium Suksinat untuk
 Injeksi, 689
 Kloramfenikol Natrium Suksinat, 688
 Kloramfenikol Palmitat, 690
 Kloramfenikol, 684
 Kloramin T P, 1719
 Klorbutol Anhidrat, 706
 Klorbutol, 706
 Klordiazepoksida Hidroklorida, 694
 Klordiazepoksida, 692
 Klorfeniramin Maleat, 699
 Klorheksidin Asetat P, 1719
 Klorheksidin Asetat, 701
 Klorheksidin Hidroklorida, 704
 Klorin LP, 1720
 Klorobenzen P, 1720
 Klorobutanol Anhidrat, 706
 l-Klorobutan P, 1720
 Klorobutanol P, 1720
 Klorobutanol, 706

Kloroform Bebas Etanol P, 1720
 Kloroform P, 1720
 Kloroform, 707
 Klorokresol, 707
 Klorokuin Fosfat, 708
 Klorokuin Sulfat, 710
 Klorokuin, 708
 Klorotrimetilsilan P, 1720
 Klorpromazin Hidroklorida, 712
 Klorpropamida, 715
 Klortalidon, 717
 Klorzoksazon, 719
 Klotrimazol, 721
 Kobalt(II) Asetat P, 1720
 Kobalt(II) Klorida LK, 1751
 Kobalt(II) Klorida LP, 1720
 Kobalt(II) Klorida P, 1720
 Kobalt(II) Nitrat P, 1720
 Kobalt(II) Uranil Asetat LP, 1720
 Kodein Fosfat P, 1720
 Kodein Fosfat, 725
 Kodein Hidroklorida, 727
 Kodein, 724
 Kofein, 728
 Kokain Hidroklorida, 730
 Kolekalsiferol, 731
 Kolin Klorida P, 1720
 Kolistin Sulfat, 733
 Kolkhisin, 734
 Koloidal Atapulgit Teraktivasi, 735
 Konduktivitas Air, 1529
 Kortikotropin untuk Injeksi, 738
 Kortison Asetat, 738
 Kreolin, 742
 Kresol, 742
 Krim Asam Retinoat, 163
 Krim Asiklovir, 181
 Krim Betametason Dipropionat, 236
 Krim Betametason Valerat, 241
 Krim Ekonazol Nitrat, 365
 Krim Gentamisin Sulfat, 493
 Krim Hidrokortison Asetat, 536
 Krim Hidrokuinon, 529
 Krim Klobetasol Propionat, 666
 Krim Kloramfenikol, 686
 Krim Klotrimazol, 722
 Krim Mikonazol Nitrat, 876
 Krim Mometason Furoat, 885
 Krim Nistatin, 950
 Krim Prednisolon, 1049
 Krim Tretinoin, 1284
 Krim, 51
 Kristal Violet LP, 1720
 Kristal Violet P, 1720, 1746
 Krom Azurol S P, 1720
 Kromatografi, 1531
 Kromium Trioksida P, 1720
 Ksin Basil Calmette-Guerin Beku
 Kering, - 1193 -
 Kuinalizarin P, 1721
 Kuinidin Sulfat, 743
 Kuinin Etilkarbonat, 745
 Kuinin Hidroklorida, 747
 Kuinin Sulfat, 748
 Kulit Kina, 750
 Kuning Tiazol P, 1721

Kuning Titan LP, 1721
 Kuning Titan P, 1721

L

Lakmus LP, 1721
 Lakmus P, 1721, 1746
 Laktofenol P, 1721
 Laktosa Anhidrat, 752
 Laktosa Monohidrat, 753
 Laktosa P, 1721
 Lamivudin, 754
 Lamivudine, 754
 Lanatosida C, 756
 Lanatoside C, 756
 Lanolin, 760
 Lansoprazol, 757
 Lansoprazole Delayed-Released
 Capsule, 759
 Lansoprazole, 757
 Lantanum Klorida P, 1721
 Lantanum Nitrat P, 1721
 L-Arabinosa P, 1685
 Larutan Albumin, 72
 Larutan Amonia Encer P, 1721
 Larutan Asetilsistein, 177
 Larutan Baku Arsen (1 bpj As), 1721
 Larutan Baku Arsen (10 bpj As), 1721
 Larutan Baku Besi (10 bpj Fe), 1721
 Larutan Baku Besi (2 bpj Fe), 1721
 Larutan Baku Besi (20 bpj Fe), 1721
 Larutan Baku Diklorofenol-Indofenol
 LV, 1756
 Larutan Baku Magnesium (10 bpj Mg),
 1721
 Larutan Baku Nitrat (100 bpj NO₃),
 1721
 Larutan Baku Perak (5 bpj Ag), 1721
 Larutan Baku Raksa (5 bpj Hg), 1721
 Larutan Baku Tembaga (10 bpj Cu),
 1721
 Larutan Baku Timbal (1 bpj Pb), 1721
 Larutan Baku Timbal (10 bpj Pb), 1721
 Larutan Baku Timbal (20 bpj Pb), 1721
 Larutan Dapar, 1749
 Larutan Empirik, 1751
 Larutan Fehling, 1721
 Larutan Indium ¹¹¹In Oksikuinolin, 565
 Larutan Klorheksidin Glukonat, 702
 Larutan Kolorimetrik, 1751
 Larutan Molar, 1751
 Larutan Natrium Iodida ¹²³I, 913
 Larutan Natrium Iodida ¹³¹I, 914
 Larutan Natrium Klorida Isotonik,
 1721
 Larutan Normal, 1751
 Larutan Oral Metadon Hidroklorida,
 842
 Larutan Oral Deksklorfeniramin
 Hidroklorida, 286
 Larutan Oral Kloramfenikol, 686
 Larutan Oral Loratadin, 790
 Larutan Oral Metoklopramid
 Hidroklorida, 866

Larutan Oral Parasetamol, 999
Larutan Oral Sianokobalamin ⁵⁷Co, 1176
Larutan Oral Siklosporin, 1185
Larutan Oral Zidovudin, 1329
Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida, 777
Larutan Oral-Topikal Lignokain Hidroklorida, 777
Larutan Pekat Siklosporin untuk Injeksi, 1186
Larutan Protein Plasma, 475
Larutan Timah(II) Klorida Ast, 1722
Larutan Topikal Hidrogen Peroksida, 527
Larutan Topikal Kalsium Hidroksida, 602
Larutan Topikal Klotrimazol, 723
Larutan Topikal Povidon Iodum, 1040
Larutan Volumetrik (LV), 1751
Larutan, 51
Lemak Bulu Domba, 760
Lemak dan Minyak Lemak, 1450
Lembayung Azo P, 1722, 1746
Lembayung Metil LP, 1722
Leucovorin Calcium Injection, 764
Leucovorin Calcium Tablet, 765
Leucovorin Kalsium, 764
Levamisol Hidroklorida, 766
Levamisole Hydrochloride Tablet, 767
Levamisole Hydrochloride, 766
Levodopa, 769
Levonorgestrel and Ethynil Estradiol Tablet, 771
Levonorgestrel, 770
Levothyroxine Sodium Tablet, 774
Levothyroxine Sodium, 772
Levotiroksin Natrium, 772
Lidocaine Hydrochloride and Epinephrine Injection, 778
Lidocaine Hydrochloride Injection, 777
Lidocaine Hydrochloride Oral-Topical Solution, 777
Lidocaine Hydrochloride, 776
Lidokain Hidroklorida, 776
Light Kaolin, 610
Lignokain Hidroklorida, 776
Lincomycin Hydrochloride Capsule, 782
Lincomycin Hydrochloride Injection, 781
Lincomycin Hydrochloride, 780
Linestrenol, 779
Linkomisin Hidroklorida, 780
Lisin Asetat, 782
Lisinopril Tablet, 784
Lisinopril, 783
Litium Hidroksida P, 1722
Litium Klorida P, 1722
Litium Metoksida Benzen 0,1 N, 1722
Litium Metoksida Benzena 0,1 N LV, 1756
Litium Metoksida Klorobenzen 0,1 N LV, 1756

Litium Metoksida Klorobenzen 0,1 N, 1722
Litium P, 1722
Litium Sulfat P, 1722
L-Lisin P, 1722
Locke-Ringer LP, 1722
Loperamida Hidroklorida, 786
Loperamide Hydrochloride Capsule, 786
Loperamide Hydrochloride Tablet, 787
Loperamide Hydrochloride, 786
Loratadin, 788
Loratadine Oral Solution, 790
Loratadine Tablet, 792
Loratadine, 788
Lorazepam Tablet, 794
Lorazepam, 793
Losartan Kalium, 796
Losartan Potassium Tablet, 798
Losartan Potassium, 796
Losio Nistatin, 950
Lovastatin Tablet, 801
Lovastatin, 800
L-Ramnosa P, 1737
L-Sistin P, 1738
L-Tosilaminofenetil Klorometil Keton P, 1743
L-Triptofan P, 1744
Luminal Natrium Untuk Injeksi, 442
Luminal Natrium, 441
Luminal, 439
Lynestrenol, 779
Lysine Acetate, 782

M

Magenta Basa P, 1722
Magenta Dekolorisasi LP, 1722
Magenta LP, 1722
Magnesia Campur LP, 1722
Magnesium Carbonate, 803
Magnesium Hidroksida, 802
Magnesium Hydroxide, 802
Magnesium Karbonat, 803
Magnesium Klorida P, 1722
Magnesium Nitrat P, 1722
Magnesium Oksida P, 1722
Magnesium Oksida, 804
Magnesium Oxide, 804
Magnesium Perklorat Anhidrat P, 1722
Magnesium Stearat, 805
Magnesium Stearate, 805
Magnesium Sulfat LP, 1723
Magnesium Sulfat P, 1723
Magnesium Sulfat, 806
Magnesium Sulfate Injection, 807
Magnesium Sulfate, 806
Magnesium Trisilicate, 808
Magnesium Trisilikat, 808
Maize Starch, 1003
Makrogol 400, 1035
Makrogol, 1033
Malam Kuning, 809
Malam Putih, 809
Mangan Dioksida P, 1723
Mangan Sulfat P, 1723
Mangan Sulfat, 810
Mangan(IV) Oksida P, 1723
Manganese Sulfate, 810
Manitol, 810
Mannitol Injection, 811
Mannitol, 810
Maprotilin Hidroklorida, 812
Maprotiline Hydrochloride, 812
Mayer, Pereaksi, 1723
Measles Immunoglobulin, 559
Mebendazol, 813
Mebendazole Oral Suspension, 813
Mebendazole Tablet, 814
Mebendazole, 813
Medazepam, 816
Medroksiprogesteron Asetat, 816
Medroxyprogesterone Acetate Injectable Suspension, 818
Medroxyprogesterone Acetate Tablet, 818
Medroxyprogesterone Acetate, 816
Mefenamic Acid Capsule, 157
Mefenamic Acid Tablet, 158
Mefenamic Acid, 156
Meksiletin Hidroklorida, 820
Melfalan, 821
Meloksikam, 822
Meloxicam Oral Suspension, 825
Meloxicam Tablet, 827
Meloxicam, 822
Melphalan, 821
Menadion Natrium Bisulfit, 830
Menadion, 829
Menadione Injection, 830
Menadione Sodium Bisulphite, 830
Menadione, 829
Meningococcal Polysaccharide Vaccine, 1303
Menthae Piperitae Folium, 831
Menthol, 832
Mentol, 832
Meperidine Hydrochloride, 1011
Mepiramin Maleat, 833
Meprobamat, 834
Meprobamate, 834
Mepyramin Maleat, 833
Merah Fenol LP, 1723
Merah Fenol P, 1723, 1747
Merah Kongo LP (A), 1723
Merah Kongo LP, 1723
Merah Kongo P, 1723, 1747
Merah Kresol LP, 1723
Merah Kresol P, 1723, 1747
Merah Kuinaldin LP, 1723
Merah Kuinaldin P, 1723, 1747
Merah Metil LP, 1723
Merah Metil P, 1723, 1747
Merah Metil-Biru Metilen LP, 1723
Merah Netral P, 1723, 1747
Merah Ruthenium LP, 1723
Merah Ruthenium P, 1723
Mercaptopurine Tablet, 836
Mercaptopurine, 835

Merkaptopurin, 835
 Merkuri Bromida P, 1723
 Merkuri Iodida P, 1723
 Merkuri(II) Tiosianat P, 1723
 Meropenem for Injection, 839
 Meropenem untuk Injeksi, 839
 Meropenem, 837
 Mestranol, 841
 Metadon Hidroklorida, 842
 Metalfalein P, 1723, 1747
 Metampiron, 844
 Metanol Anhidrat P, 1724
 Metanol P, 1724
 Metaproterenol Sulfat, 844
 Metaproterenol Sulfate, 844
 Metenamin Mandelat, 846
 Metenamin P, 1724
 Metenamin, 846
 Metformin Hidroklorida, 848
 Metformin Hydrochloride Tablet, 849
 Metformin Hydrochloride, 848
 Methadone Hydrochloride Oral Solution, 842
 Methadone Hydrochloride Tablet, 843
 Methadone Hydrochloride, 842
 Methampyron Tablet, 844
 Methampyron, 844
 Methenamine Mandelate Tablet, 847
 Methenamine Mandelate, 846
 Methenamine, 846
 Methionine, 863
 Metotrexate, 870
 Methotrexate Injection, 871
 Methotrexate Tablet, 872
 Methoxalen, 867
 Methyl Paraben, 856
 Methyl Salicylate, 850
 Methylcellulose, 859
 Methylidopa Tablet, 852
 Methylidopa, 851
 Methylergometrin Maleate Injection, 854
 Methylergometrin Maleate Tablet, 855
 Methylergonovine Maleate, 853
 Methylprednisolone Acetate, 858
 Methylprednisolone Tablet, 859
 Methylprednisolone, 856
 Methyltestosterone, 861
 Methylthionine Chloride Injection, 863
 Methylthionine Chloride, 862
 Metil Alkohol P, 1724
 Metil Etil Keton P, 1724
 Metil Hijau-Raksa Iodida, Kertas P, 1724
 Metil Iodida P, 1724
 Metil Isobutil Keton P, 1724
 Metil Kloroform P, 1724
 Metil Salisilat, 850
 Metil Sianida P, 1724
 Metil Sulfoksida P, 1724
 2-Metil-2-Propil-1,3-Propandiol P, 1724
 4-Metil-2-Pentanon P, 1724
 3-Metilbutan-1-ol P, 1724
 Metildopa, 851
 Metilen Klorida P, 1724

Metilergometrin Maleat, 853
 Metilergonovin Maleat, 853
 Metilparaben P, 1724
 Metilparaben, 856
 Metilprednisolon Asetat, 858
 Metilprednisolon, 856
 Metilselulosa, 859
 Metiltestosteron, 861
 Metiltionin Klorida, 862
 Metionin, 863
 Metoclopramide Hydrochloride Injection, 865
 Metoclopramide Hydrochloride Oral Solution, 866
 Metoclopramide Hydrochloride Tablet, 866
 Metoclopramide Hydrochloride, 864
 Metoklopramid Hidroklorida, 864
 Metoksalen, 867
 4-Metoksibenzaldehida P, 1724
 Metoksi Etanol P, 1724
 2-Metoksi Etanol P, 1724
 Metoprolol Tartrat, 868
 Metoprolol Tartrate Tablet, 869
 Metoprolol Tartrate, 868
 Metotreksat, 870
 Metronidazol, 872
 Metronidazole Injection, 873
 Metronidazole Tablet, 874
 Metronidazole, 872
 Mexiletine Hydrochloride, 820
 M-Fenilfenol P, 1709
 Miconazole Nitrate Cream, 876
 Miconazole Nitrate, 875
 Mikonazol Nitrat, 875
 Mikroskopi Optik, 1565
 Millon LP, 1724
 Mineral Oil, 880
 Minocyclin Hydrochloride, 877
 Minosiklin Hidroklorida, 877
 Minyak Adasmanis, 878
 Minyak Anis, 878
 Minyak Eukalipti, 878
 Minyak Ikan, 879
 Minyak Jarak, 879
 Minyak Kayu Putih, 878
 Minyak Mineral P, 1724
 Minyak Mineral Ringan P, 1724
 Minyak Mineral, 880
 Minyak Nabati Terhidrogenasi P, 1724
 Minyak Permen, 881
 Minyak Zaitun P, 1724
 Minyak Zaitun, 882
 Mitomisin untuk Injeksi, 883
 Mitomisin, 883
 Mitomycin For Injection, 883
 Mitomycin, 883
 Mometason Furoat, 884
 Mometasone Furoate Cream, 885
 Mometasone Furoate, 884
 Monoetanolamina P, 1724
 Monohydrate Lactose, 753
 Morbilla Vaccine, Live, 1298
 Morfin Anhidrat P, 1724
 Morfin Hidroklorida, 886
 Morfin Sulfat P, 1725

Morfin Sulfat, 887
 Morfolin P, 1725
 Morphine Hydrochloride, 886
 Morphine Sulphate Injection, 888
 Morphine Sulphate, 887

N

2,7-Naftalendiol P, 1725
 β -Naftokuinon 4-Natrium Sulfonat P, 1725
 N-(1-Naftil)Etilendiamin Dihidroklorida LP, 1725
 N-(1-Naftil)Etilendiamin Dihidroklorida P, 1725
 N-(Trimetilsilil)-Imidazol P, 1743
 N,N Dimetilanilina P, 1703
 N,N Dimetiloktilamin P, 1704
 N,N,N',N'-Tetrametiletildiamin P, 1741
 N,N'-Metilenbisakrilamida P, 1724
 N,N-Dietilanilina P, 1700
 N,N-Dimetilasetaida P, 1704
 N,N-Dimetiloktilamina P, 1704
 N-Asetil-L-Tirosin Etil Ester P, 1692
 Nadolol Tablet, 890
 Nadolol, 889
 Nafazolin Hidroklorida, 891
 Nafazolin Nitrat, 892
 Naftalen P, 1725
 1-Naftol P, 1725
 1-Naftol LP, 1725
 1- Naftol Encer LP, 1725
 2-Naftol P, 1725
 2-Naftol LP, 1725
 2-Naftol LP (A), 1725
 1-Naftolbenzein P, 1725
 1-Naftolbenzein LP, 1725
 P-Naftolbenzein P, 1726
 P-Naftolbenzein LP, 1726
 1,3-Naftalendiol P, 1725
 Naftol Dikalium Disulfonat P, 1725
 1-Naftolbenzein P, 1747
 P-Naftolbenzein P, 1747
 Naftoresorsinol P, 1726
 Nalidixic Acid Tablet, 160
 Nalidixic Acid, 159
 Nalokson Hidroklorida, 893
 Naloxone Hydrochloride, 893
 Nandrolon Dekanoat, 894
 Nandrolon Fenpropionat, 896
 Nandrolone Decanoate Injection, 895
 Nandrolone Decanoate, 894
 Nandrolone Phenpropionate Injection, 897
 Nandrolone Phenpropionate, 896
 Naphazoline Hydrochloride, 891
 Naphazoline Nitrate, 892
 Naproksen Natrium, 899
 Naproksen, 898
 Naproxen Sodium Tablet, 900
 Naproxen Sodium, 899
 Naproxen, 898

- N-Asetil-L-Tirosin Etil Ester P, 1692
Natrium Dietilditiokarbamat P, 1727
Natrium 1-Heksansulfonat P, 1728
Natrium 1-Heptansulfonat P, 1728
Natrium 1-Oktansulfonat P, 1729
Natrium 1-Pentansulfonat P, 1729
Natrium 2,6-Diklorofenol-Indofenol P, 1727
Natrium Amilum Glikolat P, 1726
Natrium Aminosalisilat, 903
Natrium Amonium Fosfat P, 1726
Natrium Asetat Anhidrat P, 1726
Natrium Asetat LP, 1726
Natrium Asetat P, 1726
Natrium Askorbat, 905
Natrium Azida P, 1726
Natrium Benzoat, 905
Natrium Bifenil P, 1726
Natrium Bikarbonat P, 1727
Natrium Bikarbonat, 906
Natrium Bisulfit P, 1727
Natrium Bitartrat LP, 1727
Natrium Bitartrat P, 1727
Natrium Borat P, 1727
Natrium Bromida P, 1727
Natrium Desoksikolat P, 1727
Natrium Dihidrogen Fosfat P, 1727
Natrium Ditionit P, 1727
Natrium Dodesil Sulfat P, 1727
Natrium Fluorida P, 1727
Natrium Fluorida, 910
Natrium Fosfat Dibasa Anhidrat P, 1727
Natrium Fosfat Dibasa Dodekahidrat P, 1727
Natrium Fosfat Dibasa LP, 1727
Natrium Fosfat Dibasa P, 1727
Natrium Fosfat Monobasa Dihidrat P, 1727
Natrium Fosfat Monobasa P, 1727
Natrium Glikokolat P, 1727
Natrium Hidroksida 1 N LV, 1757
Natrium Hidroksida Etanol 0,1 N LV, 1757
Natrium Hidroksida LP, 1728
Natrium Hidroksida P, 1728
Natrium Hidroksida, 911
Natrium Hidrosulfit P, 1728
Natrium Hipobromit LP, 1728
Natrium Hipoklorit 3,5% LP, 1729
Natrium Hipoklorit P, Larutan, 1728
Natrium Indigotindisulfonat LP, 1729
Natrium Indigotindisulfonat P, 1729
Natrium Iodida P, 1729
Natrium Karbonat Anhidrat P, 1729
Natrium Karbonat Dekahidrat P, 1729
Natrium Karbonat LP, 1729
Natrium Karbonat Monohidrat P, 1729
Natrium Karbonat P, 1729
Natrium Klorida P, 1729
Natrium Klorida, 917
Natrium Kobaltinitrit LP, 1729
Natrium Kobaltinitrit P, 1729
Natrium Kromotropat P, 1729
Natrium Lauril Sulfat P, 1729-
Natrium Lauril Sulfat, 920
Natrium Merah Metil P, 1729
Natrium Metabisulfit P, 1729
Natrium Metabisulfit, 921
Natrium Metoksida Toluen 0,1 N LV, 1757
Natrium Molibdat P, 1729
Natrium Nitrat P, 1729
Natrium Nitrit 0,1 M LV, 1757
Natrium Nitrit LP, 1729
Natrium Nitrit P, 1729
Natrium Nitroferisianida LP, 1729
Natrium Nitroferisianida P, 1729
Natrium Nitroprusida LP, 1729
Natrium Nitroprusida P, 1729
Natrium Nitroprusida untuk Injeksi, 923
Natrium Nitroprusida, 922
Natrium Oksalat P, 1729
Natrium Oktal Sulfat P, 1729
Natrium P, 1726
Natrium Perklorat LP, 1729
Natrium Perklorat P, 1729
Natrium Pirofosfat P, 1729
Natrium Piruvat P, 1730
Natrium Salisilat P, 1730
Natrium Salisilat, 926
Natrium Selenit P, 1730
Natrium Sianida P, 1730
Natrium Sitrat Dihidrat P, 1730
Natrium Sitrat P, 1730
Natrium Sitrat, 926
Natrium Subkarbonat, 1730
Natrium Subkarbonat, 906
Natrium Sulfat Anhidrat P, 1730
Natrium Sulfat Dekahidrat P, 1731
Natrium Sulfat P, 1730
Natrium Sulfida LP, 1731
Natrium Sulfida P, 1731
Natrium Sulfit Anhidrat P, 1731
Natrium Sulfit P, 1731
Natrium Tetraborat P, 1731
Natrium Tetraborat, 927
Natrium Tetrafenilborat P, 1731
Natrium Tetrafenilboron 0,02 M LV, 1758
Natrium Tioglikolat P, 1731
Natrium Tiogliserat P, 1731
Natrium Tiosulfat 0,1 N LV, 1758
Natrium Tiosulfat P, 1731
Natrium Tiosulfat, 927
Natrium Tungstat P, 1731
N-Butil Klorida P, 1698
N-Butilamin P, 1697
N-Dibutil Eter P, 1700
N-Dotriakontana P, 1705
Neomisin Sulfat, 928
Neomisin Untuk Injeksi, 929
Neomycin For Injection, 929
Neomycin Sulfate, 928
Neostigmin Bromida, 929
Neostigmin Metilsulfat, 931
Neostigmine Bromide Tablet, 930
Neostigmine Bromide, 929
Neostigmine Methylsulfate Injections, 931
Neostigmine Methylsulfate, 931
Nessler, Pereaksi, 1731
Neutral Insulin Injection, 571
Nevirapin, 932
Nevirapine Oral Suspension, 933
Nevirapine Tablet, 936
Nevirapine, 932
N-Heksana P, 1712
N-Heptan P, 1712
N-Heptan Untuk Kromatografi P, 1712
Niacinamide, 946
Niasin P, 1731
Niasinamida, 946
Nicotiny Alcohol Tartrate, 947
Nifedipin, 938
Nifedipine Capsule, 939
Nifedipine Extended-Release Tablet, 941
Nifedipine, 938
Nikel(II) Sulfat Heptahidrat P, 1731
Niketamida, 945
Niketamide, 945
Nikotinamida, 946
Nikotinil Alkohol Tartrat, 947
Nimodipin, 948
Nimodipine, 948
Ninhidrin LP, 1731
Ninhidrin P, 1731
Nipazol, 1072
Nistatin, 949
Nitrate Acid, 160
Nitrazepam Tablet, 953
Nitrazepam, 952
Nitrobenzen P, 1731
4-(P-Nitrobenzil)Piridin P, 1732
5-Nitro-1,10-Fenantrolin P, 1732
Nitrofenantrrolin LP, 1732
4-Nitrofenil Dinatrium Ortofosfat P, 1732
Nitrofenil Fosfat LP, 1732
Nitrofurantoin Capsule, 955
Nitrofurantoin, 954
Nitrogen Bebas Oksigen P, 1732
Nitrogen P, 1732
Nitroglicerol Encer, 958
Nitroglycerin Injection, 960
Nitroglycerin Tablet, 960
Nitrometan P, 1732
Nitroso R, Garam P, 1732
N-Oktanol P, 1732
N-Oktal Alkohol P, 1732
Non Absorbable Surgical Suture, 216
Nonan-5-on P, 1732
Norethindrone Tablet, 962
Norethindrone, 961
Noretindron, 961
Noretisteron, 961
Norgestrel, 963
Normal Immunoglobulin, 560
Nortriptilin Hidroklorida, 964
Nortriptyline Hydrochloride, 964
Noscapine, 965
Noskapin, 965
N-Propil Alkohol P, 1736
N-Trikosan P, 1743
Nystatin Cream, 950
Nystatin Lotion, 950

Nystatin Ointment, 950
Nystatin Oral Suspension, 951
Nystatin Tablet, 951
Nystatin Vaginal Inserts, 952
Nystatin, 949

O

O-Dianisidina Dihidroklorida P, 1699
O-Diklorobenzen P, 1702
Ofloksasin, 966
Ofloxacin Tablet, 967
Ofloxacin, 966
O-Ftalaldehida P, 1710
Ointment, 56
O-Kresol P, 1720
Oksifenbutazon, 969
Oksigen 93%, 971
Oksigen P, 1732
Oksigen, 970
Oksimetazolin Hidroklorida, 971
Oksitetrasiklin Hidroklorida, 974
Oksitetrasiklin untuk Injeksi, 975
Oksitetrasiklin, 973
Oksitosin, 975
Oksiprenolol Hidroklorida, 977
Oktadesil Silan P, 1732
1-Oktanol P, 1732
Oktosinol 9 P, 1732
Olive Oil, 882
Omeprazol, 978
Omeprazole Delayed-Release Capsule, 980
Omeprazole, 978
Ondansetron Hidroklorida, 983
Ondansetron Hydrochloride, 983
Ondansetron Injection, 985
Ondansetron Tablet, 987
O-Nitroanilin P, 1731
Ophthalmic Preparation, 53
Opium Mentah, 988
Opium, 988
Oral Rehydration Salts, 484
Ortofenantrolin LP, 1732
Ortofenantrolin P, 1732
Osmium Tetroksida P, 1733
Osmolalitas dan Osmolaritas, 1544
O-Tolidin P, 1742
O-Toluidina P, 1743
O-Xilena P, 1745
Oxprenolol Hydrochloride, 977
Oxygen 93%, 971
Oxygen, 970
Oxymetazoline Hydrochloride Nasal Solution, 972
Oxymetazoline Hydrochloride, 971
Oxymetazoline Hydrochloride, 972
Oxyphenbutazone, 969
Oxytetracycline for Injections, 975
Oxytetracycline Hydrochloride, 974
Oxytetracycline, 973
Oxytocin Injection, 977
Oxytocin, 975

P

Paladium(II) Klorida P, 1733
Paladium, Katalis P, 1733
P-Aminofenol P, 1683
Pancreatin, 990
Pancuronium Bromide Injection, 994
Pancuronium Bromide, 992
Panjang Serat, 1547
Pankreatin, 990
Pankuronium Bromida, 992
Papaverin Hidroklorida, 994
Papaverine Hydrochloride Injection, 995
Papaverine Hydrochloride Tablet, 996
Papaverine Hydrochloride, 994
Paraffin, 996
Parafin Cair P, 1733
Parafin P, 1733
Parafin, 996
Paraformaldehida P, 1733
Paraformaldehida, 997
Paraformaldehide, 997
Parasetamol, 998
Paromomisin Sulfat, 1001
Paromomycin Sulfate, 1001
Pasta, 52
Paste, 52
Pati Beras, 1002
Pati Gandum, 1002
Pati Jagung, 1003
Pati Kentang, 1003
Pati Larut P, 1733
Pati Singkong, 1003
P-Bromoanilin LP, 1697
P-Bromoanilin P, 1697
P-Dimetilaminobenzaldehida LP, 1703
P-Dimetilaminobenzaldehida P, 1703
P-Dimetilaminosinamalaldehida P, 1703
Pectine, 1003
PEG, 1033
Pektin, 1003
Pelarut Impregnasi, 1733
Pelepasan Obat, 1548
Pembakaran dengan Labu Oksigen , 1461
Pembalut Krep Katun, 1004
Pembalut Perekat Elastis, 1005
Pencucian Peralatan Kaca, 1638
Penetapan Aktivitas Vitamin B12, 1384
Penetapan Batas Flokulasi Vaksin dan Toksin Difteri, 1553
Penetapan Bobot Jenis, 1553
Penetapan Bobot Per Mililiter, 1554
Penetapan Golongan Darah ABO Donor , 1386
Penetapan Golongan Rh Donor, 1388
Penetapan Indeks Bias, 1554
Penetapan Jarak Destilasi, 1554
Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur, 1555
Penetapan Kadar Air, 1557
Penetapan Kadar Antibiotik Secara Iodometri , 1463
Penetapan Kadar Barbiturat, 1464

Penetapan Kadar Etanol, 1560
Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik, 1464
Penetapan Kadar Gula Darah, 1465
Penetapan Kadar Kalsiferol, 1466
Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat, 1390
Penetapan Kadar Kobalamin Secara Perunut Radioaktif, 1472
Penetapan Kadar Nitrogen Dalam Produk Darah, 1474
Penetapan Kadar Nitrogen, 1473
Penetapan Kadar Riboflavin, 1475
Penetapan Kadar Sineol, 1476
Penetapan Kadar Steroid Tunggal, 1477
Penetapan Kadar Steroid, 1476
Penetapan Kadar Tiamin, 1477
Penetapan Kadar Vit A, 1461
Penetapan Kadar Zink, 1475
Penetapan Kekentalan, 1562
Penetapan Partikel Logam Dalam Salep Mata, 1563
Penetapan Penisilin G, 1478
Penetapan pH, 1563
Penetapan Potensi Antibiotik Secara Mikrobiologi, 1392
Penetapan Potensi Fraksi Faktor IX, 1401
Penetapan Potensi Fraksi Faktor VIII, 1399
Penetapan Potensi Insulin, 1402
Penetapan Potensi Streptokinase, 1404
Penetapan Rotasi Optik, 1567
Penetapan Sifat Hablur, 1568
Penetapan Sisa Pemijaran, 1426
Penetapan Suhu Beku, 1568
Penetapan Susut Pemijaran, 1569
Penetapan Susut Pengeringan, 1569
Penetapan Volume Injeksi Dalam Wadah, 1570
Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia, 1478
Pengayak dan Derajat Halus Serbuk, 1570
Pengukuran Warna dengan Instrumen, 1639
Penicillin V Tablet, 1006
Penicillin V, 1006
Penimbangan pada Timbangan Analitik, 1641
Penisilin V, 1006
Pentana P, 1733
2,4-Pentanadion P, 1733
Pentapan Bobot Jenis, 1553
Pentoksifilin, 1007
Pentoxifylline, 1007
Penyangga Kromatografi Gas, 1733
Peppermint Oil, 881
Pepsin P, 1733
Pepton Daging P, 1733
Pepton Kering P, 1733
Perak Ammonium Nitrat LP, 1733
Perak Dietilditiokarbamat LP, 1733
Perak Dietilditiokarbamat P, 1733
Perak Nitrat 0,1 N LV, 1758

- Perak Nitrat Amoniakal LP, 1734
Perak Nitrat P, 1733
Perak Nitrat, 1008
Perak Oksida P, 1734
Peralatan Volumetrik, 1340
Perangkat Infus Dan Transfusi, 1405
Pereaksi Deniges, 1734
Pereaksi Mayer, 1734
Pereaksi Nessler, 1734
Pereaksi, Indikator dan Larutan, 1677
Perfenazin, 1009
Permeabilitas Uap Air, 1571
Permeable Non-Woven Surgical
Synthetic Adhesive Tape, 1032
Perphenazine Tablet, 1010
Perphenazine, 1009
Pertimbangan Tentang Stabilitas
Dalam Pemberian Obat, 1644
Pethidine Hydrochloride Injection,
1012
Pethidine Hydrochloride, 1011
Petidin Hidroklorida, 1011
Petroleum Eter P, 1734
Phenazopyridin Hydrochloride, 423
Phenfluramine Hydrochloride Tablet,
425
Phenfluramine Hydrochloride, 424
Phenylmercury(II) Acetate, 429
Phenylmercury(II) Nitrate, 430
Pheniramine Maleate, 432
Phenobarbital Sodium for Injection,
442
Phenobarbital Sodium Injection, 442
Phenobarbital Sodium, 441
Phenobarbital Tablet, 440
Phenobarbital, 439
Phenol Liquid, 445
Phenol, 444
Phenolphthaleine, 445
Phenoterole Hidrobromide, 446
Phenoxymethyl Penicillin, 1006
Phentanyle Citrate Injections, 448
Phentanyle Citrate, 447
Phenylbutazone Tablet, 427
Phenylbutazone, 426
Phenylephrine Hydrochloride, 428
Phenylpropanolamine Hydrochloride,
431
Phenytoin Oral Suspension, 434
Phenytoin Sodium Capsule, 438
Phenytoin Sodium Injection, 437
Phenytoin Sodium, 435
Phenytoin, 433
Phosphate Acid, 155
Phytomenadione Injections, 451
Phytomenadione Tablet, 451
Phytomenadione, 450
Pilocarpine Hydrochloride Eyes Drops,
1013
Pilocarpine Hydrochloride, 1012
Pilocarpine Nitrate Eyes Drops, 1014
Pilocarpine Nitrate, 1013
Pilokarpin Hidroklorida, 1012
Pilokarpin Nitrat, 1013
Pindolol, 1014
Piperazin Adipat, 1016
Piperazin Fosfat, 1017
Piperazin Sitrat, 1018
Piperazin, 1016
Piperazine Adipate, 1016
Piperazine Citrate Syrup, 1019
Piperazine Citrate Tablet, 1020
Piperazine Citrate, 1018
Piperazine Phosphate Tablet, 1018
Piperazine Phosphate, 1017
Piperazine, 1016
Piracetam, 1023
Pirantel Pamoat, 1020
Pirasetam, 1023
Pirazinamid, 1024
Pirazinamide Tablet, 1024
Piridilazonaftol, Pan P, 1734
1-(2-Piridilazo)-2-Naftol P, 1734
Piridin Anhidrat P, 1734
Piridin P, 1734
Piridoksal Hidroklorida P, 1734
Piridoksamin Dihidroklorida P, 1735
Piridoksin Hidroklorida P, 1735
Piridoksin Hidroklorida, 1025
Piridostigmin Bromida, 1027
Pirilamin Maleat, 833
Pirimetamin, 1028
Pirogalol Basa LP, 1735
Pirogalol P, 1735
Piroksikam, 1029
Pirol P, 1735
Piroxicam Capsule, 1030
Piroxicam Tablet, 1031
Piroxicam, 1029
P-Kloroanilin P, 1720
P-Kloroasetanilida P, 1720
P-Klorofenol P, 1720
Plasma Protein Fraction, 475
Plasma Reduced Blood, 273
Plasma Sedikit Platelet P, 1735
Plasma Segar Beku Untuk Infus, 1031
Plasma Segar Beku, 1031
Plaster of Paris Bandage, 495
Platina(IV) Klorida LP, 1735
Platina(IV) Klorida P, 1735
Platinum Kobalt LP, 1735
Plester Bedah Zink Oksida, 1032
Plester Sintetik Permeabel Tidak
Ditenun, 1032
Plester, 52
Plester, 52
P-Metilaminofenol Sulfat P, 1724
P-Naftolbenzein LP, 1726
P-Naftolbenzein P, 1726
P-Naftolbenzein P, 1747
P-Natrium Periodat P, 1729
P-Nitroanilin Diazotasi LP, 1731
P-Nitroanilin P, 1731
P-Nitrobenzendiazonium
Tetrafluoroborat P, 1731
Podophylli Root, 1103
Polarografi, 1572
Polietilen Glikol 1000 P, 1735
Polietilen Glikol 200 P, 1735
Polietilen Glikol 400 P, 1735
Polietilen Glikol 400, 1035
Polietilen Glikol 600 P, 1735
Polietilen Glikol 6000 P, 1735
Polietilen Glikol, 1033
Polimiksin B Sulfat, 1036
Polimiksin B untuk Injeksi, 1037
Poliomyelitis Vaccine, Live (Oral),
1302
Polisorbat 20 P, 1735
Polisorbat 20, 1038
Polisorbat 60, 1038
Polisorbat 80 P, 1735
Polisorbat 80, 1038
Polivinil Alkohol P, 1735
Polyethylene Glycol 400, 1035
Polyethylene Glycol, 1033
Polymyxin B for Injection, 1037
Polymyxine B Sulphate, 1036
Polysorbate 20, 1038
Polysorbate 60, 1038
Polysorbate 80, 1038
Potassium Chloride, 594
Potassium Guaiacolsulfonate, 595
Potassium Iodide, 593
Potassium Permanganate, 595
Potato Starch, 1003
Powdered Opium, 989
Powder, 54
Povidon Iodum, 1039
Povidon Iodum, 1039
Povidone Iodine Topical Solution,
1040
Povidone Iodine, 1039
Praktek Laboratorium Mikrobiologi
yang Baik, 1649
Pravastatin Natrium, 1040
Pravastatin Sodium Tablet, 1042
Pravastatin Sodium, 1040
Prazikuantel, 1044
Prazikuantel Tablet, 1045
Prazikuantel, 1044
Prazosin Hidroklorida, 1046
Prazosin Hydrochloride Tablet, 1047
Prazosin Hydrochloride, 1046
Prednisolon Acetate Ophthalmic
Suspension, 1051
Prednisolon Asetat, 1050
Prednisolon, 1048
Prednisolone Acetate, 1050
Prednisolone Cream, 1049
Prednisolone Tablet, 1049
Prednisolone, 1048
Prednison, 1052
Prednisone Tablet, 1053
Prednisone, 1052
Primakuin Fosfat, 1054
Primaquine Phosphate Tablet, 1054
Primaquine Phosphate, 1054
Probenecid Tablet, 1056
Probenecid, 1055
Probenesid, 1055
Procainamide Hydrochloride, 1061
Procaine Hydrochloride Injection,
1059
Procaine Hydrochloride, 1058
Procaini Penicillinum G Sterile, 1059
Progesteron, 1057
Progesterone, 1057

Prokain Hidroklorida, 1058
Prokain Penisilin G Steril, 1059
Prokainamida Hidroklorida P, 1736
Prokainamida Hidroklorida, 1061
Prometazin Hidroklorida, 1062
Prometazin Teoklat, 1066
Promethazine Hydrochloride Injection, 1063
Promethazine Hydrochloride Syrup, 1064
Promethazine Hydrochloride Tablet, 1064
Promethazine Hydrochloride, 1062
Promethazine Teoclate, 1066
Propana-1,2-Diol P, 1736
2-Propanil P, 1736
Propantelin Bromida, 1069
Propantheline Bromide, 1069
Propilen Glikol P, 1736
Propilen Glikol, 1070
Propiliodon, 1071
Propilparaben P, 1736
Propilparaben, 1072
Propiltiourasil, 1073
Propofol, 1074
Propranolol Hidroklorida, 1067
Propranolol Hydrochloride Injection, 1068
Propranolol Hydrochloride Tablet, 1068
Propranolol Hydrochloride, 1067
Propylene Glycol, 1070
Propylidone, 1071
Propylparaben, 1072
Propylthiouracil Tablet, 1073
Propylthiouracil, 1073
Prosedur Disolusi : Pengembangan dan Validasi, 1654
Protamin Sulfat, 1077
Protamine Sulfate Injection, 1078
Protamine Sulfate, 1077
Pseudoefedrin Hidroklorida, -1078
Pseudoephedrine Hydrochloride, 1078
P-Tolualdehida P, 1743
P-Toluenasulfonil-L-Arginina Metil Ester Hidroklorida P, 1743
Pulvis Agar, 63
Purified Water, 63
Pyrantel Pamoate Oral Suspension, 1022
Pyrantel Pamoate, 1020
Pyrazinamide, 1024
Pyridostigmine Bromide, 1027
Pyridoxine Hydrochloride Tablet, 1026
Pyridoxine Hydrochloride, 1025
Pyrimethamine, 1028
Pyrazinamide Table, 1024

Q

Quinidine Sulphate Tablet, 744
Quinidine Sulphate, 743
Quinine Ethylcarbonate, 745

Quinine Hydrochloride, 747
Quinine Sulphate Tablet, 749
Quinine Sulfate, 748

R

Rabies Immunoglobulin, 561
Rabies Vaccine, 1304
Radioaktivitas, 1575
Raksa P, 1736
Raksa(I) Nitrat LP, 1736
Raksa(I) Nitrat P, 1736
Raksa(II) Asetat LP, 1736
Raksa(II) Asetat P, 1736
Raksa(II) Bromida-Etanol LP, 1736
Raksa(II) Iodida LP, 1736
Raksa(II) Iodida Merah P, 1736
Raksa(II) Iodida P, 1736
Raksa(II) Kalium Iodida Alkalis LP, 1736
Raksa(II) Kalium Iodida LP, 1736
Raksa(II) Klorida LP, 1736
Raksa(II) Klorida P, 1736
Raksa(II) Nitrat 0,02 M LV, 1758
Raksa(II) Nitrat LP, 1736
Raksa(II) Nitrat P, 1736
Raksa(II) Oksida Kuning P, 1736
Raksa(II) Oksida P, 1736
Raksa(II) Sulfat P, 1736
Raksa(II) Sulfat LP, 1736
Raksa(II) Tiosianat P, 1736
Raksa(II)-Imidazol LP, 1736
Ramipril, 1079
Ranitidin Hidroklorida, 1081
Ranitidine Hydrochloride Tablet, 1082
Ranitidine Hydrochloride, 1081
Ranitidine Injection, 1084
Rauwolfiae Radix, 66
Repaglinide Tablet, 1085
Reserpin, 1086
Reserpine Tablet, 1087
Reserpine, 1086
Resin Guiakum P, 1737
Resin Kolestiramin untuk Suspensi Oral, 732
Resin Penukar Ion P, 1737
Resorcinol, 1089
Resorsinol LP (A), 1737
Resorsinol LP, 1737
Resorsinol P, 1737
Resorsinol, 1089
Retinoic Acid Cream, 163
Retinoic Acid Gel, 162
Retinoic Acid, 161
Retinol, 71
Rhodamin B P, 1737
Ribavirin, 1090
Riboflavin Natrium Fosfat, 1092
Riboflavin P, 1737
Riboflavin Phosphate Sodium, 1092
Riboflavin, 1091
Rice Starch, 1002
Rifampisin untuk Injeksi, 1097
Rifampisin, 1094

Rifamycin and Isoniazid Capsule, 1098
Rifamycin Capsule, 1095
Rifamycin for Injection, 1097
Rifamycin Oral Suspension, 1096
Rifamycin, 1094
Rifamycin, Isoniazid and Pyrazinamide Tablet, 1100
Rifamycin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Hydrochloride Tablet, 1102
Rimpang Podofili, 1103
Ringer Injection, 1104
Ringer Lactate Injection, 1105
Risedronat Natrium, 1106
Risedronate Sodium Tablet, 1109
Risedronate Sodium, 1106
Risperidon, 1111
Risperidone Tablet, 1112
Risperidone, 1111
Ritonavir, 1114
Rivanol, 397
Rose Bengal Sodium ¹³¹I Injection, 1116
Rumus dan Bobot Molekul, 1769

S

S1a; S1ab; S1c, S1ns; S2; S3; S4; S5; S6; S7; S8; S9; S10; S11 P, 1737
Saccharin Sodium, 1119
Saccharin, 1117
Saccharose, 1120
Sakarin Natrium, 1119
Sakarin, 1117
Sakarosa P, 1737
Sakarosa, 1120
Salbutamol Sulfat, 1122
Salbutamol Tablet, 1121
Salbutamol, 1120
Salep Amfoterisin B, 105
Salep Asam Benzoat dan Salisilat, 152
Salep Asiklovir, 181
Salep Betametason Dipropionat, 237
Salep Betametason Valerat, 242
Salep Eritromisin, 385
Salep Gentamisin Sulfat, 493
Salep Hidrokortison, 534
Salep Mata Gentamisin Sulfat, 493
Salep Mata Idoksuridin, 556
Salep Mata Kloramfenikol, 687
Salep Mata Tetrasiklin Hidroklorida, 1261
Salep Mata Tobramisin, 1277
Salep Nistatin, 950
Salep, 56
Salicylamide, 1123
Salicylic Acid, 163
Salin LP, 1737
Salin pH 7,4 Didapar Fosfat, 1737
Salisilamida, 1123
Schweitzer, Pereaksi, 1737
Scopolamin Hydrobromide Tablet, 1209

Scopolamine Hydrobromide Injection, 1208	Sianogen Bromida P, 1738	Sorbic Acid, 165
Scopolamine Hydrobromide, 1207	Sianokobalamin, 1174	Sorbitol P, 1739
Sediaan Obat Mata, 53	Siklofosfamida untuk Injeksi, 1182	Sorbitol, 1210
Sefadroksil untuk Suspensi Oral, 1127	Siklofosfamida, 1178	Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya, 1585
Sefadroksil, 1124	Sikloheksan P, 1738	Spektrometri Massa, 1592
Sefaklor untuk Suspensi Oral, 1130	Sikloserin, 1182	Spiramisin, 1211
Sefaklor, 1127	Siklosporin, 1184	Spiramycin, 1211
Sefaleksin Hidroklorida, 1135	Silika Gel Oktadesilsilanisasi Untuk Kromatografi P, 1738	Spironolactone Tablet, 1213
Sefaleksin untuk Suspensi Oral, 1134	Silika Gel P, 1738	Spironolactone, 1212
Sefaleksin, 1131	Silikon Karbida P, 1738	Spironolakton, 1212
Sefamandol Nafat untuk Injeksi, 1137	Silostazol, 1189	Spon Gelatin, 1214
Sefamandol Nafat, 1136	Silver Nitrate, 1008	Stanozolol, 1215
Sefazolin Natrium Steril, 1140	Simethicone, 1193	Stavudin Untuk Larutan Oral, 1219
Sefazolin Natrium, 1139	Simetidin, 1191	Stavudin, 1216
Sefazolin, 1138	Simetikon, 1193	Stavudine Capsule, 1218
Sefepim Hidroklorida, 1141	Simvastatine Tablet, 1195	Stavudine for Oral Solution, 1219
Sefepim untuk Injeksi, 1143	Simvastatin, 1194	Stavudine, 1216
Sefiksim untuk Suspensi Oral, 1147	Simvastatine, 1194	Sterile Water for Injections, 64
Sefiksim, 1145	Sineol P, 1738	Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Pada Suatu Sediaan, 1661
Sefoperazon Natrium, 1147	Siprofloksasin Hidroklorida, 1196	Streptokinase, 1220
Sefotaksim Natrium, 1148	Siproheptadin Hidroklorida, 1199	Streptomisin Sulfat untuk Injeksi, 1223
Sefotaksim untuk Injeksi, 1150	Sirup Asam Valproat, 169	Streptomisin Sulfat, 1221
Sefotiam Hidroklorida, 1152	Sirup Dekstrometorfan Hidrobromida, 295	Streptomycin Injection, 1223
Sefotiam untuk Injeksi, 1153	Sirup Difenhidramin Hidroklorida, 316	Streptomycin Sulfate for Injection, 1223
Sefradin untuk Injeksi, 1156	Sirup Klorpromazin Hidroklorida, 713	Streptomycin Sulfate, 1221
Sefradin untuk Suspensi Oral, 1157	Sirup Piperazin Sitrat, 1019	Striknin Nitrat, 1224
Sefradin, 1154	Sirup Prometazin Hidroklorida, 1064	Striknin Sulfat P, 1739
Seftazidim untuk Injeksi, 1159	Sisplatin untuk Injeksi, 1203	Stronsium Nitrat P, 1739
Seftazidim, 1158	Sisplatin, 1200	Strychnine Nitrate, 1224
Seftizoksim Natrium, 1162	Sistein Hidroklorida, 1204	Sufentanil Citrate Injection, 1226
Seftizoksim untuk Injeksi, 1163	Sitarabin untuk Injeksi, 1207	Sufentanil Citrate, 1225
Seftriakson Natrium, 1164	Sitarabin, 1205	Sufentanil Sitrat, 1225
Seftriakson untuk Injeksi, 1166	Skopolamin Hidrobromida, 1207	Sukrosa P, 1739
Sefuroksim Aksetil, 1167	Sodium Aminosalisilat, 903	Sulbactam Sodium, 1227
Sefuroksim Natrium, 1169	Sodium Ascorbate, 905	Sulbaktam Natrium, 1227
Sefuroksim untuk Injeksi, 1170	Sodium Benzoate, 905	Sulfacetamida Sodium Ophthalmic Solution, 1241
Sel Darah Merah Pekat, 1171	Sodium Bicarbonate Injection, 909	Sulfacetamide Sodium, 1240
Selenium P, 1737	Sodium Bicarbonate Tablet, 909	Sulfacetamide, 1239
Selenium Sulfida, 1171	Sodium Bicarbonate, 906	Sulfadiazin P, 1739
Selenium Sulfide, 1171	Sodium Chloride Composition Injection, 918	Sulfadiazin, 1228
Selulosa P, 1737	Sodium Chloride Injection, 918	Sulfadiazine, 1228
Serbuk Agar, 63	Sodium Chloride, 917	Sulfadimidin, 1229
Serbuk Daun Digitalis, 318	Sodium Chromate ⁵¹ Cr Injection, 919	Sulfadimidine, 1229
Serbuk Gom Akasia, 511	Sodium Citrate, 926	Sulfadoksin, 1230
Serbuk Gom Arab, 511	Sodium Fluoride, 910	Sulfadoxine and Pyrimethamine Tablet, 1231
Serbuk Opium, 989	Sodium Hydroxide, 911	Sulfadoxine, 1230
Serbuk, 54	Sodium Iodide ¹²³ I Capsule, 912	Sulfamerazin, 1232
Serium(III) Nitrat LP, 1737	Sodium Iodide ¹²³ I Solution, 913	Sulfamerazine, 1232
Serium(III) Nitrat P, 1737	Sodium Iodide ¹³¹ I Capsule, 913	Sulfametazin, 1229
Serium(IV) Amonium Nitrat 0,05 N LV, 1759	Sodium Iodide ¹³¹ I Solution, 914	Sulfamethizole, 1233
Serium(IV) Amonium Nitrat LP, 1737	Sodium Lauryl Sulfate, 920	Sulfamethoxazole and Trimethoprim Injection, 1235
Serium(IV) Amonium Nitrat P, 1737	Sodium Metabisulfite, 921	Sulfamethoxazole and Trimethoprim Oral Suspension, 1236
Serium(IV) Amonium Sulfat P, 1737	Sodium Nitroprusside for Injection, 923	Sulfametizol, 1233
Serium(IV) Sulfat 0,1 N LV, 1759	Sodium Nitroprusside, 922	Sulfametoksazol, 1234
Serium(IV) Sulfat P, 1737	Sodium Pertechnetate ^{99m} Tc Injection, 924	Sulfametoksazole and Trimetoprim Tablet, 1238
Setil Alkohol, 1172	Sodium Phosphate ³² P Injections, 911	Sulfametoksazole, 1234
Setilpiridinium Klorida 0,005 M LV, 1759	Sodium Salicylate, 926	Sulfanilamida P, 1739
Setilpiridinium Klorida P, 1738	Sodium Tetraborate, 927	Sulfanilat- α -Naftilamin LP, 1739
Setilpiridinium Klorida, 1173	Sodium Thiosulfate Injections, 928	
Setiltrimetilamonium Bromida P, 1738	Sodium Thiosulfate, 927	
Setrimida P, 1738	Solution, 51	
Setrimida, 1174		
Sianogen Bromida LP, 1738		

Sulfanilat-1-Naftilamin LP, 1739
Sulfasetamida Natrium, 1240
Sulfasetamida, 1239
Sulfur Precipitated, 215
Sulfuric Acid, 165
Sumatriptan Succinate, 1243
Sumatriptan Suksinat, 1243
Sumatriptan, 1241
Supositoria Bisakodil, 245
Supositoria, 55
Suppositoria, 55
Suspensi Medroksiprogesteron Asetat untuk Injeksi, 818
Suspensi Oral Alumina dan Magnesia Karbonat, 89
Suspensi Oral Alumina dan Magnesia, 88
Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat, 92
Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat, 93
Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon, 95
Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat, 386
Suspensi Oral Fenitoin, 434
Suspensi Oral Ibuprofen, 552
Suspensi Oral Karbamazepin, 616
Suspensi Oral Kloramfenikol Palmitat, 691
Suspensi Oral Mebendazol, 813
Suspensi Oral Meloksikam, 825
Suspensi Oral Nevirapin, 933
Suspensi Oral Nistatin, 951
Suspensi Oral Parasetamol, 1000
Suspensi Oral Pirantel Pamoat, 1022
Suspensi Oral Rifampisin, 1096
Suspensi Oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim, 1236
Suspensi Steril Kortison Asetat, 740
Suspensi, 56
Suspension, 56

T

Tabel Alkoholometrik, 1765
Tabel Bobot Molekul, 1769
Tabel Kesetaraan Termometrik, 1784
Tabel Larutan Isotonik, 1787
Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazid, 575
Tablet Aloksiprin, 82
Tablet Alopurinol, 83
Tablet Alprazolam, 85
Tablet Alprenolol Hidroklorida, 87
Tablet Alumina dan Magnesia, 89
Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat, 90
Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat, 92
Tablet Amfetamin Sulfat, 103
Tablet Amilorida Hidroklorida, 109
Tablet Aminofilin, 112
Tablet Amitriptilin Hidroklorida, 115

Tablet Amodiakuin Hidroklorida, 119
Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat, 125
Tablet Amoksisilin, 121
Tablet Ampisilin, 130
Tablet Antalgin, 844
Tablet Asam Alendronat, 138
Tablet Asam Aminokaproat, 141
Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar, 146
Tablet Asam Asetilsalisilat, 145
Tablet Asam Askorbat, 150
Tablet Asam Folat, 154
Tablet Asam Mefenamat, 158
Tablet Asam Nalidiksate, 160
Tablet Asebutolol Hidroklorida, 172
Tablet Asetazolamida, 174
Tablet Asetosal Didapar, 146
Tablet Asetosal, 145
Tablet Asiklovir, 182
Tablet Astemizol, 184
Tablet Atenolol, 186
Tablet Atropin Sulfat, 192
Tablet Azatioprin, 195
Tablet Azitromisin, 200
Tablet Besi(II) Fumarat, 229
Tablet Betametason, 234
Tablet Bisoprolol Fumarat, 250
Tablet Bromokriptin Mesilat, 256
Tablet Busipiron Hidroklorida, 265
Tablet Busulfan, 266
Tablet Dapson, 271
Tablet Deksametason, 279
Tablet Deksklorfeniramin Maleat, 287
Tablet Diazepam, 305
Tablet Didrogesteron, 311
Tablet Dietilkarbamazin Sitrat, 313
Tablet Difenhidramin Teoklat, 339
Tablet Digitalis, 319
Tablet Digitoksin, 321
Tablet Digoksin, 323
Tablet Diklofenak Kalium, 328
Tablet Diltiazem Hidroklorida, 338
Tablet Dimenhidrinat, 339
Tablet Dipiridamol, 344
Tablet Doksisisiklin Hikat, 356
Tablet Efedrin Hidroklorida, 363
Tablet Efervesen Asam Asetilsalisilat, 148
Tablet Ekstrak Beladona, 213
Tablet Enalapril Maleat, 368
Tablet Ergometrin Maleat, 377
Tablet Ergonovin Maleat, 377
Tablet Ergotamin Tartrat dan Kafein, 381
Tablet Ergotamin Tartrat, 380
Tablet Eritromisin Etilsuksinat, 387
Tablet Eritromisin Stearat, 388
Tablet Eritromisin, 385
Tablet Estrogen Terkonjugasi, 394
Tablet Etambutol Hidroklorida, 398
Tablet Famotidin, 414
Tablet Feksofenadin Hidroklorida, 419
Tablet Fenfluramin Hidroklorida, 425
Tablet Fenilbutason, 427
Tablet Fenobarbital, 440

Tablet Fitonadion, 451
Tablet Flufenazin Hidroklorida, 456
Tablet Fluoksetin, 463
Tablet Furosemida, 479
Tablet Gemfibrosil, 490
Tablet Glibenklamida, 498
Tablet Gliklazida, 500
Tablet Glimepirida, 503
Tablet Glipizida, 506
Tablet Griseofulvin, 515
Tablet Guaifenesin, 517
Tablet Haloperidol, 519
Tablet Hidroklorotiazid, 531
Tablet Ibuprofen, 554
Tablet Irbesartan, 574
Tablet Irbesartan dan Hidroklotiazid, 575
Tablet Isoniazid, 579
Tablet Isosorbid Dinitrat, 581
Tablet Isosorbid Mononitrat, 586
Tablet Kalsium Laktat, 605
Tablet Kaptopril, 613
Tablet Karbamazepin, 617
Tablet Karisoprodol, 625
Tablet Karvedilol, 628
Tablet Ketokonazol, 637
Tablet Ketorolak Trometamin, 642
Tablet Klaritromisin, 647
Tablet Klemastin Fumarat, 656
Tablet Klorifen Sitrat, 671
Tablet Klonazepam, 674
Tablet Klonidin Hidroklorida, 678
Tablet Klopidogetrel, 680
Tablet Klorambusil, 683
Tablet Klordiazepoksida Hidroklorida, 696
Tablet Klordiazepoksida, 693
Tablet Klorfeniramin Maleat, 700
Tablet Klorokuin Fosfat, 709
Tablet Klorpromazin Hidroklorida, 715
Tablet Klorpropamida, 716
Tablet Klortalidon, 718
Tablet Klorzoksazon, 720
Tablet Kodein Fosfat, 726
Tablet Kolkhisin, 735
Tablet Kotrimoksazol, 741
Tablet Kuinidin Sulfat, 744
Tablet Kuinin Sulfat, 749
Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat, 94
Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Simetikon, 97
Tablet Lepas Lambat Isosorbid Dinitrat, 581
Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat, 588
Tablet Lepas Lambat Klaritromisin, 648
Tablet Lepas Lambat Nifedipin, 941
Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat, 148
Tablet Lepas Tunda Bisakodil, 245
Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium, 331
Tablet Leukovorin Kalsium, 765
Tablet Levamisol Hidroklorida, 767

- Tablet Levonorgestrel dan Etinil Estradiol, 771
- Tablet Levotiroksin Natrium, 774
- Tablet Lisinopril, 784
- Tablet Loperamida Hidroklorida, 787
- Tablet Loratadin, 792
- Tablet Lorazepam, 794
- Tablet Losartan Kalium, 798
- Tablet Lovastatin, 801
- Tablet Luminal, 440
- Tablet Mebendazol, 814
- Tablet Medroksiprogesteron Asetat, 818
- Tablet Meloksikam, 827
- Tablet Merkaptopurin, 836
- Tablet Metadon Hidroklorida, 843
- Tablet Metampiron, 844
- Tablet Metenamin Mandelat, 847
- Tablet Metformin Hidroklorida, 849
- Tablet Metildopa, 852
- Tablet Metilergometrin Maleat, 855
- Tablet Metilergonovin Maleat, 855
- Tablet Metilprednisolon, 859
- Tablet Metoklopramida Hidroklorida, 866
- Tablet Metoprolol Tartrat, 869
- Tablet Metotreksat, 872
- Tablet Metronidazol, 874
- Tablet Nadolol, 890
- Tablet Naproksen Natrium, 900
- Tablet Natrium Aminosalisilat, 904
- Tablet Natrium Bikarbonat, 909
- Tablet Natrium Subkarbonat, 909
- Tablet Neostigmin Bromida, 930
- Tablet Nevirapin, 936
- Tablet Nistatin, 951
- Tablet Nitrazepam, 953
- Tablet Nitroglicerina, 960
- Tablet Noretindron, 962
- Tablet Noretisteron, 962
- Tablet Ofloksasin, 967
- Tablet Ondansetron, 987
- Tablet Papaverin Hidroklorida, 996
- Tablet Parasetamol, 1001
- Tablet Penisilin V, 1006
- Tablet Perfenazin, 1010
- Tablet Piperazin Fosfat, 1018
- Tablet Piperazin Sitrat, 1020
- Tablet Pirazinamida, 1024
- Tablet Piridoksin Hidroklorida, 1026
- Tablet Piroksikam, 1031
- Tablet Pravastatin Natrium, 1042
- Tablet Prazikuantel, 1045
- Tablet Prazosin Hidroklorida, 1047
- Tablet Prednisolon, 1049
- Tablet Prednison, 1053
- Tablet Primakuin Fosfat, 1054
- Tablet Probenesid, 1056
- Tablet Prometazin Hidroklorida, 1064
- Tablet Propiltiourasil, 1073
- Tablet Propranolol Hidroklorida, 1068
- Tablet Ranitidin Hidroklorida, 1082
- Tablet Repaglinida, 1085
- Tablet Reserpin, 1087
- Tablet Rifampisin, Isoniazid, dan Pirazinamida, 1100
- Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida, 1102
- Tablet Risedronat Natrium, 1109
- Tablet Risperidon, 1112
- Tablet Salbutamol, 1121
- Tablet Sefadroksil, 1126
- Tablet Sefalekssin, 1133
- Tablet Sefiksime, 1146
- Tablet Sefradin, 1156
- Tablet Sefuroksim Aksetil, 1168
- Tablet Siklofosfamid, 1180
- Tablet Silostazol, 1190
- Tablet Simetidin, 1192
- Tablet Simvastatin, 1195
- Tablet Siprofloksasin, 1198
- Tablet Siproheptadin Hidroklorida, 1199
- Tablet Skopolamin Hidrobromida, 1209, 548
- Tablet Spironolakton, 1213
- Tablet Sublingual Isosorbid Dinitrat, 583
- Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin, 1231
- Tablet Sulfametoksazol dan Trimetoprim, 741, 1238
- Tablet Tamoksifen Sitrat, 1249
- Tablet Terbutalin Sulfat, 1253
- Tablet Tiamin Hidroklorida, 1267
- Tablet Tolbutamid, 1280
- Tablet Triheksifenidil Hidroklorida, 1289
- Tablet Trimetoprim, 1291
- Tablet Vaginal Klotrimazol, 724
- Tablet Vaginal Nistatin, 952
- Tablet Verapamil Hidroklorida, 1317
- Tablet Vitamin B1, 1267
- Tablet Vitamin C, 150
- Tablet Warfarin Natrium, 1324
- Tablet Zidovudin, 1331
- Tablet, 57
- Tablet, 57
- Tabung Detektor Amonia, 1739
- Tabung Detektor Belerang Dioksida, 1739
- Tabung Detektor Hidrogen Sulfida, 1739
- Tabung Detektor Karbon Monoksida, 1739
- Tabung Detektor Nitrogen Oksida-Nitrogen Dioksida, 1739
- Tabung Detektor Uap Air, 1739
- Talcum, 1247
- Talium ²⁰¹Ti Chloride Injection, 1245
- Talk P, 1739
- Talk, 1247
- Tamoksifen Sitrat, 1247
- Tamoxifen Citrate Tablet, 1249
- Tamoxifen Citrate, 1247
- Tanah Fuller Untuk Kromatografi P, 1739
- Tanah Silika Untuk Kromatografi P, 1739
- Tanin P, 1740
- Tapioca Starch, 1003
- Tartaric Acid, 166
- Tawas, 100
- Tembaga (II) Sulfat 0,02 M LV, 1759
- Tembaga Karbonat P, 1740
- Tembaga(II) Iodida Alkali LP, 1740
- Tembaga(II) Oksida Amoniakal LP (A), 1740
- Tembaga(II) Oksida Amoniakal LP, 1740
- Tembaga(II) Sitrat Alkali LP, 1740
- Tembaga(II) Sulfat Anhidrat P, 1740
- Tembaga(II) Sulfat LK, 1751
- Tembaga(II) Sulfat LP, 1740
- Tembaga(II) Sulfat P, 1740
- Tembaga(II) Tartrat Alkali LP, 1740
- Tembaga, Lembaran P, 1740
- Tenoksikam, 1250
- Tenoxicam, 1250
- Teofilin Etilendiamin, 111
- Teofilin, 1250
- Terbutalin Sulfat, 1251
- Terbutaline Sulfate Tablet, 1253
- Terbutaline Sulfate, 1251
- Termometer, 1341
- Testosteron Enantat, 1253
- Testosteron Propionat, 1254
- Testosterone Enantate, 1253
- Testosterone Propionate, 1254
- Tetanus Antitoxin, 564
- Tetanus Immunoglobulin, 562
- Tetanus Vaccine, Adsorbed, 1305
- Tetes Hidung Oksimetazolin Hidroklorida, 972
- Tetes Hidung Silometazolin Hidroklorida, 1188
- Tetes Mata Atropin Sulfat, 193
- Tetes Mata Gentamisin Sulfat, 494
- Tetes Mata Homatropin Hidrobromida, 550
- Tetes Mata Kloramfenikol, 687
- Tetes Mata Pilokarpin Hidroklorida, 1013
- Tetes Mata Pilokarpin Nitrat, 1014
- Tetes Mata Sulfasetamida Natrium, 1241
- Tetes Mata Suspensi Prednisolon Asetat, 1051
- Tetes Mata Timolol Maleat, 1271
- Tetes Mata Tobramisin, 1278
- Tetes Mata Tropikamid, 1295
- Tetes Telinga Kloramfenikol, 688
- Tetrabutylamonium Hidrogen Sulfat P, 1740
- Tetrabutylamonium Hidroksida 0,1 N LV, 1760
- Tetrabutylamonium Hidroksida P, 1740
- Tetrabutylamonium Iodida P, 1740
- Tetracaine Hydrochloride, 1256
- Tetracaine, 1255
- Tetracycline Hydrochloride Capsule, 1260
- Tetracycline Hydrochloride Ophthalmic Ointment, 1261
- Tetracycline Hydrochloride, 1258
- Tetracycline Phosphate Complex Capsule, 1263

Tetracycline Phosphate Complex, 1261
Tetracycline, 1257
Tetradekana P, 1741
Tetraetilamonium Perklorat P, 1741
Tetrahidrofuran P, 1741
Tetrahidrozolin Hidroklorida, 1255
Tetrahidrozoline Hydrochloride, 1255
Tetrakain Hidroklorida, 1256
Tetrakain, 1255
Tetrametilamonium Hidroksida LP, 1741
Tetrametilamonium Hidroksida P, 1741
Tetrametilamonium Nitrat P, 1741
Tetrasiklin Fosfat Kompleks, 1261
Tetrasiklin Hidroklorida, 1258
Tetrasiklin, 1257
Theophylline, 1250
Thiamine Hydrochloride Injection, 1266
Thiamine Hydrochloride Tablet, 1267
Thiamine Hydrochloride, 1265
Thiamine Mononitrate, 1268
Thiampenicol, 1264
Thimerosal, 1268
Thiopental Sodium for Injection, 1274
Thiopental Sodium, 1273
Thymol, 1270
Tiamfenikol, 1264
Tiamin Hidroklorida P, 1741
Tiamin Hidroklorida, 1265
Tiamin Mononitrat, 1268
Timah P, 1741
Timah(II) Klorida Asam LP, 1741
Timah(II) Klorida LP, 1741
Timah(II) Klorida P, 1741
Timah(II) Klorida Pekat Asam LP, 1741
Timbal Dioksida P, 1741
Timbal Monoksida P, 1741
Timbal(II) Asetat LP, 1742
Timbal(II) Asetat P, 1742
Timbal(II) Nitrat 0,05 M LV, 1760
Timbal(II) Nitrat P, 1742
Timbal(II) Perklorat P, 1742
Timbal(II) Subasetat LP (A), 1742
Timbal(II) Subasetat LP, 1742
Timbal(IV) Oksida P, 1742
Timbangan dan Anak Timbangan, 1342
Timerosal, 1268
Timol, 1270
Timolftalein LP, 1742
Timolftalein P, 1742, 1747
Timolol Maleat Ophtalmic Solution, 1271
Timolol Maleat, 1270
Timolol Maleate, 1270
Tingtur Guaiakum LP, 1742
Tioasetamida LP, 1742
Tioasetamida P, 1742
Tioconazole, 1272
Tiokonazol, 1272
Tiopental Natrium untuk Injeksi, 1274
Tiopental Natrium, 1273
Tiourea P, 1742
Titan Triklorida P, 1742
Titan(III) Klorida 0,1 N LV, 1760

Titan(III) Klorida P, 1742
Titanium Tetraklorida, 1742
Titrimetri, 1480
Tobramisin untuk Injeksi, 1278
Tobramisin, 1275
Tobramycin for Injection, 1278
Tobramycin Injection, 1277
Tobramycin Ophthalmic Ointment, 1277
Tobramycin Ophthalmic Solution, 1278
Tobramycin, 1275
Tocopherol Acetate, 79
Tocopherol, 77
Tolbutamid, 1279
Tolbutamide Tablet, 1280
Tolbutamide, 1279
Toluen P, 1743
Torium Nitrat LP, 1743
Torium Nitrat P, 1743
Tragacanth, 1281
Tragakan, 1281
Tramadol Hidroklorida, 1281
Tramadol Hydrochloride, 1281
Tretinoin Cream, 163
Tretinoin Gel, 162
Tretinoin, 161
Triamcinolone Acetonide, 1286
Triamcinolone, 1285
Triamsinolon Asetonida, 1286
Triamsinolon, 1285
Trietanolamina P, 1743
Trietilamin P, 1743
Trifluoperazin Hidroklorida, 1287
Trifluoperazine Hydrochloride, 1287
Triheksifenidil Hidroklorida, 1288
Trihexiphenidyl Hydrochloride Tablet, 1289
Trihexiphenidyl Hydrochloride, 1288
Triketohidriden Hidrat LP, 1743
Triketohidriden Hidrat P, 1743
Trikloroetana P, 1743
Trikloroetilen P, 1743
Trimethoprim Tablet, 1291
Trimethoprim, 1290
Trimetilklorosilan P, 1743
2,2,4-Trimetilpentan P, 1743
Trimetoprim, 1290
Trinatrium Sitrat Dihidrat P, 1744
Trinitrofenol LP, 1744
Trinitrofenol P, 1744
Trioktilfosfina Oksida P, 1744
Tripelenamin Hidroklorida, 1292
Tripelenamin Hydrochloride, 1292
Triprolidin Hidroklorida, 1293
Triprolidine Hydrochloride, 1293
Tris(Hidroksimetil) Aminometan P, 1744
Tris(Hidroksimetil)Metilamin P, 1744
Trometamina P, 1744
Tropicamide Ophthalmic Solution, 1295
Tropicamide, 1294
Tropikamid, 1294
Tuberculine Purified Protein Derivative, 1295

Tuberkulin PPD, 1295
Tubocurarine Chloride, 1296
Tubokurarin Klorida, 1296
Tutup Elastomerik Untuk Injeksi, 1485
Typhoid Vaccine, 1306

U

Uji Aerosol, 1595
Uji Bahan Tambahan Dalam Vaksin dan Imunoserum, 1490
Uji Batas 4-Epianhidrotetrasiklin, 1427
Uji Batas Aluminium, 1427
Uji Batas Arsen, 1428
Uji Batas Besi, 1429
Uji Batas Dimetilanilin, 1433
Uji Batas Etilen Oksida dan Dioksan, 1430
Uji Batas Kalsium, Kalium dan Natrium, 1432
Uji Batas Klorida dan Sulfat, 1432
Uji Batas Logam Berat, 1433
Uji Batas Mikroba, 1343
Uji Batas Raksa, 1436
Uji Batas Selenium, 1438
Uji Batas Timbal, 1439
Uji Daya Hipotensif, 1405
Uji Daya Serap, 1605
Uji Disolusi, 1605
Uji Efektifitas Pengawet, 1354
Uji Hemolisin, 1411
Uji Histamin, 1411
Uji Identifikasi Umum, 1422
Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologi, 1357
Uji Kinerja Wadah, 1627
Uji Pirogen, 1412
Uji Reaktivitas Biologi Secara In-Vitro, 1413
Uji Reaktivitas Biologi Secara In-Vivo, 1415
Uji Salep Mata, 1612
Uji Sterilitas, 1359
Uji Waktu Hancur, 1613
Uji Zat Mudah Terarangkan, 1440
Undecylenic Acid, 166
Ungu Bromokresol LP, 1744
Ungu Bromokresol P, 1744, 1747
Ungu Metil LP, 1744
Uranil Asetat P, 1744
Urasil P, 1744
Urea P, 1744
Uridin P, 1744

V

Vaccine, 59
Vaksin Basil Calmette-Guerin Beku Kering, 1297
Vaksin Campak, Hidup, 1298
Vaksin Demam Kuning, Hidup, 1298

Vaksin Difteri dan Tetanus Jerap, 1299
Vaksin Difteri, Tetanus dan Pertusis Jerap, 1300
Vaksin Hepatitis B Asal Plasma Manusia, 1301
Vaksin Kolera, 1302
Vaksin Polio Oral, Hidup, 1302
Vaksin Polisakarida Meningokokus, 1303
Vaksin Rabies, 1304
Vaksin Tetanus Jerap, 1305
Vaksin Tifus, 1306
Vaksin, 59
Validasi Prosedur Dalam Farmakope, 1669
Valproic Acid Capsule, 168
Valproic Acid Syrup, 169
Valproic Acid, 167
Valsartan, 1307
Valser, Pereaksi, 1744
Vanadium Pentoksida P, 1744
Vancomycin Hydrochloride, 1309
Vanilin P, 1745
Vanilin, 1309
Vanillin, 1309
Vankomisin Hidroklorida, 1309
Vaselin Kuning, 1311
Vaselin Putih, 1312
Vecuronium Bromide, 1312
Vekuronium Bromida, 1312
Verapamil Hidroklorida, 1314
Verapamil Hydrochloride Injection, 1315
Verapamil Hydrochloride Tablet, 1317
Verapamil Hydrochloride, 1314
Verifikasi Prosedur Dalam Farmakope, 1673
Vinblastin Sulfat, 1318
Vinblastine Sulfate, 1318
Vincristine Sulfate, 1320
Vinkristin Sulfat, 1320
Vioform, 663
Vitamin A, 71
Vitamin B₁₂, 1174
Vitamin C, 149
Vitamin D, 374
Vitamin E Asetat, 79
Vitamin E, 77
Vitamin K1, 450
Volume Terpindahkan, 1614

W

Wadah, 1618
Warfarin Kalium, 1321
Warfarin Natrium, 1322
Warfarin Pottasium, 1321
Warfarin Sodium Tablet, 1324
Warfarin Sodium, 1322
Warna dan Akromisitas, 1631
Wheat Starch, 1002
White Vaseline, 1312
Whole Blood, 272

X

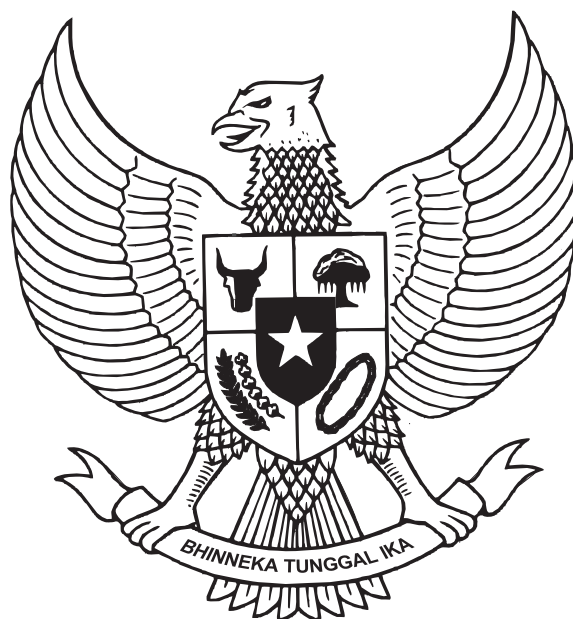
Xilena P, 1745
Xilometazolin Hidroklorida, 1325
Xilosa P, 1745
Xylometazoline Hydrochloride Nasal Solution, 1188
Xylometazoline Hydrochloride, 1325

Y

Yellow Fever Vaccine, Live, 1298
Yellow Vaseline, 1311

Z

Zat Larut Dalam Air, 1633
Zat Larut Dalam Eter, 1633
Zidovudin, 1326
Zidovudine Capsule, 1328
Zidovudine Injection, 1327
Zidovudine Oral Solution, 1329
Zidovudine Tablet, 1331
Zidovudine, 1326
Zinc Chloride, 1332
Zinc Oxide, 1333
Zinc Sulfate, 1333
Zinc Undecylenate, 1334
Zink Aktif P, 1745
Zink Butiran P, 1745
Zink Granul P, 1745
Zink Klorida P, 1745
Zink Klorida, 1332
Zink Oksida, 1333
Zink Oxide Surgical Adhesive Tape, 1032
Zink P, 1745
Zink Sulfat 0,05 M LV, 1761
Zink Sulfat P, 1745
Zink Sulfat, 1333
Zink Undesilenat, 1334



FARMAKOPE INDONESIA

EDISI V

2014

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

**615.1
Ind
f**

Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI

Indonesia Kementerian Kesehatan RI. Direktorat
Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan
Farmakope Indonesia Edisi V 2013. —
Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. 2013

ISBN 978-602-235-463-5

1. Judul I. PHARMACOPOEIAS
II. FORMULARIES

BUKU I DAN BUKU II MERUPAKAN SATU KESATUAN

NATRIUM AMINOSALISILAT

Sodium Aminosalisilate

Mononatrium-4-aminosalisilat dihidrat
[6018-19-5]

$C_7H_6NNaO_3 \cdot 2H_2O$

BM 211,15

Anhidrat [133-10-8]

BM 175,12

Natrium Aminosalisilat mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101,0% $C_7H_6NNaO_3$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Catatan Gunakan larutan natrium aminosalisilat dalam waktu 24 jam setelah pembuatan. Jangan digunakan jika warna larutan lebih gelap dari larutan segar.]

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga krem; praktis tidak berbau; rasa manis dan asin. Bentuk larutan terurai secara perlahan dan warna menjadi lebih gelap.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Asam aminosalisilat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan di dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada suhu tidak lebih dari 30°. *m-Aminofenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi

A. Larutkan 250 mg zat dalam 3 ml *natrium hidroksida 1 N* dalam labu tentukur 500-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml yang berisi 12,5 ml *dapar fosfat pH 7*, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan menggunakan larutan dapar fosfat sebagai blangko; serapan maksimum pada panjang gelombang 265 ± 2 nm dan 299 ± 2 nm; perbandingan serapan A_{265}/A_{299} antara 1,50 dan 1,56.

B. Masukkan lebih kurang 1 g zat ke dalam labu alas bulat kecil, tambahkan 10 ml *anhidrida asetat P*. Panaskan labu di atas tangas uap selama 30 menit, tambahkan 40 ml air, campur, saring, dinginkan dan biarkan hingga derivat diasetil menghablur. Kumpulkan endapan pada penyaring, cuci dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; derivat diasetil yang diperoleh melebur antara 191° dan 197°.

C. Larutkan 50 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N*, jika perlu saring. Pada filtrat tambahkan 1 tetes *besi (III) klorida LP*; terjadi warna ungu.

D. Larutan menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air; terjadi larutan jernih yang berwarna tidak lebih tua dari warna kuning pucat. Larutkan 1 g zat dalam

campuran segar 5 ml *asam nitrat P* dan 45 ml air; terjadi larutan jernih yang hampir tidak berwarna.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Air <1031> *Metode I* Antara 16,0% dan 18,0%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,042%. Larutkan 500 mg zat dalam campuran 5 ml *asam nitrat P* dan 15 ml air; larutan tidak lebih keruh dari 0,30 ml *asam klorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

m-Aminofenol Tidak lebih dari 0,25%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Asam Aminosalisilat*.

Larutan baku internal, Larutan baku, dan Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada uji *m-aminofenol dalam Asam Aminosalisilat*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif sulfanilamida dan *m-aminofenol* masing-masing adalah lebih kurang 0,66 dan 1,0. Hitung persentase *m-aminofenol*, dalam zat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *m-Aminofenol BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; *W* adalah jumlah natrium aminosalisilat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *m-aminofenol* terhadap sulfanilamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hidrogen sulfida, belerang dioksida dan amil alkohol

Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 ml *natrium hidroksida 1 N*, tambahkan 6 ml *asam klorida 3 N* dan aduk kuat; tidak tercium bau hidrogen sulfida atau belerang dioksida dan hanya berbau lemah amil alkohol. Sepotong kertas saring yang dibasahi dengan *timbal(II) asetat LP* yang diletakkan di atas larutan; warna tidak hilang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Asam Aminosalisilat*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 69 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml, tambahkan 50 ml *Fase gerak*, goyang hingga larut. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*. Hitung jumlah dalam mg, natrium aminosalisilat, $C_7H_6NNaO_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{175,12}{153,14} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 175,12 dan 153,14 berturut-turut adalah bobot molekul natrium aminosalisilat anhidrat dan asam aminosalisilat; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminosalisilat terhadap asetaminofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, hindarkan dari panas berlebihan.

TABLET NATRIUM AMINOSALISILAT

Aminosalicylate Sodium Tablet

Tablet Natrium Aminosalisilat mengandung Natrium Aminosalisilat, $C_7H_6NNaO_3 \cdot 2H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam aminosalisilat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan di dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada suhu tidak lebih dari 30°. *m-Aminofenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Digesti sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 3 g natrium aminosalisilat dengan 40 ml air dan saring. Pada filtrat tambahkan 15 ml *asam asetat 1 N*, dan biarkan hingga terbentuk endapan. Kumpulkan endapan pada penyaring dan cuci dengan air, keringkan pada suhu 105° selama 30 menit, residu menunjukkan reaksi sebagai berikut:

A. Masukkan 1 g residu ke dalam labu alas bulat kecil dan tambahkan 10 ml *anhidrida asetat P*. Panaskan labu di atas tangas uap selama 30 menit, tambahkan 40 ml air, campur, saring, dinginkan dan biarkan hingga derivat diasetil menghablur. Kumpulkan endapan pada penyaring, cuci dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; derivat diasetil yang diperoleh melebur antara 191° dan 197°.

B. Kocok 100 mg residu dengan 10 ml air dan saring. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna ungu.

Disolusi <1231>

Prosedur gabungan sampel

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_6NNaO_3 \cdot 2H_2O$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), natrium aminosalisilat, $C_7H_6NNaO_3 \cdot 2H_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

m-Aminofenol Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*.

Larutan baku, *Larutan baku internal*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada uji *m-Aminofenol* dalam *Asam Aminosalisilat*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji *m-aminofenol* dalam *Asam Aminosalisilat*. Hitung persentase m-aminofenol, dalam natrium aminosalisilat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *m-Aminofenol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah jumlah dalam mg natrium aminosalisilat dalam serbuk tablet yang digunakan berdasarkan hasil *Penetapan kadar*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak m-aminofenol terhadap sulfanilamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 690 mg natrium aminosalisilat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml. Tambahkan 50 ml *Fase gerak* dan kocok selama lebih kurang 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring dan pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml yang berisi 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*. Hitung jumlah dalam

mg, natrium aminosalisilat, $C_7H_6NNaO_3 \cdot 2H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

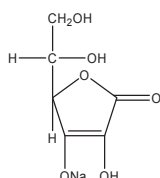
$$1000 C \left(\frac{211,15}{153,14} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 211,5 dan 153,14 berturut-turut adalah bobot molekul natrium aminosalisilat dihidrat dan asam aminosalisilat; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminosalisilat terhadap asetaminofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, hindarkan dari panas berlebihan.

NATRIUM ASKORBAT

Sodium Ascorbate



Garam Natrium L-askorbat [134-03-2]
 $C_7H_6NaO_6$

BM 198,11

Natrium Askorbat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_7H_6NaO_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih atau kuning sangat pucat; tidak berbau atau praktis tidak berbau; Mantap di udara. Jika dibiarkan terpapar cahaya, berangsur-angsur menjadi gelap.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Natrium Askorbat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Natrium Askorbat BPFI*.

B. Tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N* ke dalam 4 ml larutan (1 dalam 50): larutan mereduksi secara perlahan-lahan *tembaga(II) tartrat alkali LP* pada suhu ruang, tetapi reduksi sangat cepat pada pemanasan.

C. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara $+103^\circ$ dan $+108^\circ$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan

menggunakan larutan (1 dalam 10) dalam *air bebas karbon dioksida P*, ukur segera setelah larutan disiapkan.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai, menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai pengering, pada suhu 60° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan baku dan *Larutan uji* Buat *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali kadar *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam campuran 100 ml *air bebas karbon dioksida P* dan 25 ml *asam sulfat 2 N*. Titrasi segera dengan *iodum 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

Tiap ml *iodum 0,1 N*
setara dengan 9,905 mg $C_7H_6NaO_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

NATRIUM BENZOAT

Sodium Benzoate



Natrium benzoat [532-32-1]
 $C_7H_5NaO_2$

BM 144,11

Natrium Benzoat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_7H_5NaO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Granul atau serbuk hablur, putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol dan lebih mudah larut dalam etanol 90%.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B dan *Benzoat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Larutkan 2 g dalam 20 ml air panas, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*: bila terjadi warna merah muda, warna hilang pada penambahan 0,20 ml *asam sulfat 0,10 N*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g dalam 40 ml air, tambahkan tetes demi tetes 10 ml *asam klorida 3 N* sambil diaduk kuat-kuat, saring, gunakan 25 ml filtrat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml. Tambahkan 100 ml *asam asetat glasial P*, aduk hingga larut sempurna, tambahkan 2 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 14,41 mg $C_7H_5NaO_2$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NATRIUM BIKARBONAT

Natrium Subkarbonat

Sodium Bicarbonate

Mononatrium karbonat [144-55-8]
 $NaHCO_3$

BM 84,01

Natrium Bikarbonat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $NaHCO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih. Stabil di udara kering, tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan terurai. Larutan segar dalam air dingin tanpa dikocok, bersifat basa terhadap lakmus. Kebasaan bertambah bila larutan dibiarkan, digoyang kuat atau dipanaskan.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutannya menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam, menggunakan lebih kurang 4 g yang ditimbang saksama.

Zat tidak larut Larutkan 1 g zat dalam 20 ml air; melarut sempurna dan jernih.

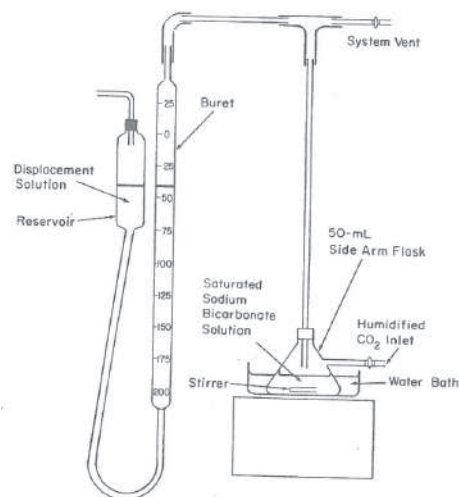
Karbonat (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk digunakan dalam hemodialisis) Tidak lebih dari 0,23%.

Alat Alat (lihat gambar) terdiri dari labu 50 ml berlengan samping yang dihubungkan dengan sumber karbon dioksida yang dilembabkan dengan mengalirkan melalui larutan jenuh *natrium bikarbonat P* dan labu dihubungkan dengan sistem ventilasi dan buret penyetingkat dan pencadang dengan pipa T.

Pereaksi

Larutan jenuh natrium bikarbonat Campur lebih kurang 20 g *natrium bikarbonat P* dan 100 ml air, biarkan kristal yang tidak larut mengendap. Gunakan beningan yang jernih.

Larutan pengganti Larutkan 100 g *natrium klorida P* dalam 350 ml air, tambahkan lebih kurang 1 g *natrium bikarbonat P* dan 1 ml *jingga metil LP*. Setelah natrium bikarbonat larut, tambahkan *asam sulfat 6 N* sampai warna larutan menjadi merah muda. Gunakan larutan ini untuk mengisi penampungan pada alat.



Carbonate Apparatus

Prosedur Tambahkan 25 ml *Larutan jenuh natrium bikarbonat* dalam labu 50 ke ml, bilas sistem dengan mengalirkan *karbon dioksida P* lembab melalui lengan samping labu. Tutup kran masuk karbon dioksida dan sistem ventilasi, aduk *Larutan jenuh natrium bikarbonat* sampai tidak ada lagi penyerapan karbon dioksida yang dapat dilihat dari pembacaan buret. Pertahankan tekanan udara dalam alat dengan mengatur *Larutan pengganti* sama tinggi pada penampung dan pada buret, berdasarkan pembacaan buret. Buka sistem ventilasi dan alirkan lagi *karbon dioksida P* lembab melalui lengan samping labu. Tutup kran masuk karbon dioksida dan sistem ventilasi, aduk kuat-kuat *Larutan jenuh natrium bikarbonat* sampai tidak ada lagi penyerapan karbon dioksida. Ulangi prosedur penyerapan karbon dioksida mulai dengan "Buka sistem ventilasi" sampai perubahan pembacaan buret lebih dari 0,2 ml. Hentikan pengadukan, alirkan lagi karbon dioksida lembab melalui lengan samping labu, angkat segera tutup labu dan cepat-cepat masukkan lebih kurang 10 g zat uji yang telah ditimbang saksama ke dalam labu. Tutup kembali labu, lanjutkan pengaliran karbon dioksida lembab selama lebih kurang 30 detik, tutup kran masuk karbon dioksida dan sistem ventilasi. Aduk kuat-kuat larutan dalam labu sampai penyerapan karbon dioksida selesai, catat volume yang diserap dari pembacaan buret. Normalkan kembali tekanan udara dalam alat dengan membuat sama tinggi permukaan *Larutan pengganti* dalam penampung dan dalam buret, hentikan pengadukan. Buka sistem ventilasi dan alirkan *karbon dioksida P* lembab melalui sistem. Tutup kran

karbon dioksida dan sistem ventilasi, aduk kuat-kuat larutan dalam labu sampai penyerapan karbon dioksida selesai. Tentukan jumlah volume, V , dalam ml, karbon dioksida yang diserap setelah penambahan zat uji ke dalam labu. Hitung persentase karbonat dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{273 V (6001 P)}{[22400 (273 + T)(760 W)]} \right)$$

P adalah tekanan udara ruangan dalam mmHg; T adalah suhu ruang; W adalah jumlah zat uji yang digunakan dalam g. [Catatan Pertahankan suhu tetap selama pengukuran volume karbon dioksida yang diserap.]

Karbonat normal Larutkan tanpa digoyangkan kuat 1,0 g zat dalam 20 ml air pada suhu tidak lebih dari 5°, tambahkan 2,0 ml *asam klorida 0,10 N* dan 2 tetes *fenolfthalein LP*: larutan tidak segera berwarna merah muda lemah.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,015%; lakukan penetapan menggunakan 350 mg bandingkan kekeruhan dengan 1,48 ml *asam klorida 0,0010 N*.

Sulfat Tidak lebih dari 0,015%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat bandingkan kekeruhan dengan 0,15 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Amonia Panaskan lebih kurang 1 g zat dalam tabung reaksi: tidak terjadi bau amoniak.

Aluminium (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk digunakan dalam hemodialisis) Tidak lebih dari 2 bpj. [Catatan Larutan baku dan Larutan uji bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier.]

Pengencer asam nitrat Encerkan 40 ml *asam nitrat P* dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Masukkan 2,0 g *aluminium P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml *asam klorida 6 N*, goyang agar aluminium dan asam kontak sempurna, biarkan reaksi berjalan sampai aluminium terlarut sempurna. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer asam nitrat* sampai tanda. Pipet 1 ml; 2 ml dan 4 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang berbeda, encerkan masing-masing dengan *Pengencer asam nitrat* sampai tanda. larutan ini masing-masing mengandung 0,01 µg; 0,02 µg dan 0,04 µg aluminium per ml.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu tentukur plastik 100-ml, tambahkan hati-hati 4 ml *asam nitrat P*. Sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi aluminium pada 309,3 nm dengan

spektrofotometer serapan atom yang sesuai, yang dilengkapi dengan lampu tabung katode aluminium dan pemanas listrik tanpa api, menggunakan *Pengencer asam nitrat* sebagai blangko. Gambarkan titik hubungan serapan *Larutan baku* terhadap kadar aluminium dalam µg per ml, tarik garis lurus melalui ketiga titik tersebut. Dari kurva yang didapat, tentukan jumlah dalam µg Al per ml *Larutan uji*. Hitung jumlah aluminium dalam bpj, dalam zat uji yang digunakan dengan mengalikan harga yang diperoleh dengan 100.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,5 g zat dalam 20 ml *asam sulfat 7 N* dan tambahkan 35 ml air.

Kalsium dan Magnesium (Bila pada penandaan dimasukkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 0,01% kalsium dan tidak lebih dari 0,004% magnesium. [Catatan Larutan baku dan Larutan uji bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier.]

Larutan kalium klorida Larutkan 10 g *kalium klorida P* dalam 1000 ml *asam klorida 0,36 N*.

Larutan baku kalsium Masukkan 249,7 mg *kalsium karbonat P* yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 300° selama 3 jam dan didinginkan dalam desikator selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 6 ml *asam klorida 6 N*, tambahkan 1 g *kalium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Larutan kalium klorida* sampai tanda. Larutan ini mengandung 100 µg kalsium per ml. Pipet 2 ml; 3 ml; 4 ml dan 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang berbeda, masing-masing berisi 6 ml *asam klorida 6 N*, encerkan dengan *Larutan kalium klorida* sampai tanda. *Larutan baku kalsium* ini berturut-turut mengandung 2,0 µg; 3,0 µg; 4,0 µg dan 5,0 µg kalsium per ml.

Larutan baku magnesium Masukkan 1,0 g *magnesium P* ke dalam gelas piala 250 ml yang berisi 20 ml air, tambahkan hati-hati 20 ml *asam klorida P*, bila perlu hangatkan sampai reaksi sempurna. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 10 g *kalium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 1 g *kalium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan larutan kalium klorida sampai tanda. Larutan ini mengandung 10,0 µg magnesium per ml. Pipet 2 ml; 3 ml; 4 ml dan 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berbeda, masing-masing berisi 6 ml *asam klorida 6 N*, encerkan dengan *Larutan kalium klorida* sampai tanda. Larutan magnesium ini berturut-turut mengandung 0,2 µg; 0,3 µg; 0,4 µg dan 0,5 µg magnesium per ml.

Larutan uji Masukkan 3,0 g zat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 6 ml *asam klorida 6 N* dan 1 g *kalium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur untuk kalsium Ukur serapan *Larutan baku kalsium* dan *Larutan uji* pada garis emisi kalsium pada 422,7 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang sesuai, dilengkapi dengan lampu tabung katode kalsium dan nyala nitrous oksida dan asetilena, menggunakan *Larutan kalium klorida* sebagai blangko. Gambar titik hubungan serapan *Larutan baku kalsium* terhadap kadar kalsium dalam μg per ml, tarik garis lurus melalui keempat titik di atas. Dari kurva yang diperoleh, tentukan jumlah kalsium dalam μg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase kalsium dalam zat uji yang digunakan dengan membagi harga yang diperoleh dengan 300.

Prosedur untuk magnesium Ukur serapan *Larutan baku magnesium* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium pada 285,2 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang sesuai, dilengkapi dengan lampu tabung katode magnesium dan nyala asetilena-udara, menggunakan *Larutan kalium klorida* sebagai blangko. Gambar titik hubungan serapan *Larutan baku magnesium* terhadap kadar magnesium dalam μg per ml, tarik garis lurus melalui keempat titik di atas. Dari kurva yang diperoleh, tentukan jumlah magnesium dalam μg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase magnesium dalam zat uji yang digunakan dengan membagi harga yang diperoleh dengan 300.

Tembaga (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 1 bpj. [Catatan *Larutan baku* dan *Larutan uji* bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier.]

Pengencer asam nitrat Encerkan 40 ml *asam nitrat P* dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Masukkan 1,0 g tembaga *P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 20 ml *asam nitrat P*, encerkan dengan *asam nitrat 0,2 N* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml kedua, encerkan dengan *asam nitrat 0,2 N* sampai tanda. Larutan ini mengandung 10,0 μg tembaga per ml. Simpan dalam botol polietilena.

Larutan uji Masukkan 5,0 g ke dalam labu tentukur plastik 100-ml, tambahkan hati-hati 4 ml *asam nitrat P*. Sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji plus Pada 10,0 ml *Larutan uji* tambahkan 20 μl *Larutan baku*, campur. Larutan ini mengandung 0,02 μg tembaga yang ditambahkan per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan uji plus* pada garis emisi tembaga pada 324,7 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang sesuai, dilengkapi dengan lampu tabung katode tembaga dan pemanas listrik tanpa api, menggunakan *Pengencer asam nitrat* sebagai blangko. Gambar titik hubungan serapan *Larutan uji* dan *Larutan uji plus* terhadap kadar tembaga yang ditambahkan, dalam μg per ml, tarik garis yang menghubungkan kedua titik, dan ekstrapolasi garis sampai memotong aksis kadar. Dari titik potong tentukan jumlah tembaga, dalam μg per ml *Larutan uji*. Hitung

jumlah tembaga dalam zat uji yang digunakan, dalam bpj, dengan mengalikan harga yang diperoleh dengan 20.

Besi <331> (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 5 bpj. Masukkan 2,0 g zat dalam gelas piala, netralkan dengan *asam klorida P*, catat volume asam yang digunakan. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 25-ml dengan penambahan air (*Larutan uji*). Buat *Larutan baku* dengan memindahkan 1,0 ml *Larutan baku besi* ke dalam labu tentukur 25-ml dan tambahkan volume sama *asam klorida P* yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji*. Buat Blangko dengan menambahkan volume sama *asam klorida P* ke dalam labu tentukur 25-ml ketiga. Ke dalam masing-masing labu di atas tambahkan 50 mg hablur amonium peroksidisulfat dan 2 ml larutan amonium tiosianat *P*, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 480 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai, serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari pada serapan *Larutan baku*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Campur 4,0 g zat dengan 5 ml air 19 ml *asam klorida 3 N*, panaskan sampai mendidih, pertahankan suhu selama 1 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolfthalein LP*, kemudian amonium hidroksida 6 *N* secukupnya tetes demi tetes sampai larutan berwarna merah muda lemah. Dinginkan, encerkan dengan air sampai 25 ml.

Senyawa organik (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 0,01%.

Larutan perak sulfat Larutkan 22 g *perak sulfat P* dalam 2000 ml *asam sulfat P*.

Larutan indikator Larutkan 1,485 g 1,10-fenantrolina *P* dan 695 mg *besi(II) sulfat P* dalam air sampai 100 ml.

Larutan baku Masukkan 850,3 mg *kalium bifthalat P*, yang sebelumnya dihancurkan perlahan-lahan dan dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 6 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung setara dengan 0,06 mg senyawa organik per ml. Pipet 40 ml larutan ini ke dalam labu refluks 500 ml.

Larutan uji timbang saksama lebih kurang 20 g zat, masukkan ke dalam labu refluks 500 ml, tambahkan 20 ml air, goyangkan. Tambahkan hati-hati 20 ml *asam sulfat P*, goyangkan. [Perhatian Lakukan di dalam lemari asam.]

Blangko Tambahkan 40 ml air ke dalam labu refluks 500 ml.

Prosedur Lakukan terhadap masing-masing *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* sebagai berikut: Tambahkan 1 g *raksa(II) sulfat P* dan lebih kurang 5 butir batu didih kaca. Dinginkan labu dalam tangas es, tambahkan 5 ml *Larutan perak sulfat*. Sambil digoyang perlahan-lahan dalam tangas es, tambahkan 25,0 ml *kalium dikromat 0,025 N LV* dan perlahan-lahan 70 ml

Larutan perak sulfat. Pasang kondensor dengan aliran air dingin, kemudian refluks selama 2 jam. Biarkan isi labu mendingin selama 10 menit, cuci pendingin dengan 50 ml air, kumpulkan air cucian dalam labu. Tambahkan air secukupnya ke dalam labu sampai volume lebih kurang 350 ml. Tambahkan 3 tetes *Larutan indikator*, titrasi pada suhu ruang dengan *besi(II) amonium sulfat 0,07 N LV* sampai warna larutan berubah dari biru kehijauan menjadi coklat kemerahan. Hitung jumlah kesetaraan organik dalam mg, dalam larutan baku dengan rumus:

$$8 N (V_B - V_S)$$

N adalah normalitas *besi(II) amonium sulfat LV*; V_B dan V_S berturut-turut adalah volume dalam ml *besi(II) amonium sulfat 0,07 N LV* yang diperlukan pada titrasi *Blangko* dan *Larutan baku*. Dalam sistem yang baik diperoleh harga antara 2,328 dan 2,424 mg. Hitung jumlah kesetaraan senyawa organik dalam mg, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$8 N (V_B - V_u)$$

V_u adalah volume dalam ml *besi(II) ammonium sulfat 0,07 N LV* yang digunakan pada *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 g zat, campur dengan 100 ml air, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 1 N LV*. Tambahkan asam perlahan-lahan sambil terus diaduk sampai larutan berwarna merah muda lemah. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi sampai warna larutan merah muda lemah tidak hilang setelah dididihkan.

*Tiap ml asam klorida 1 N
setara dengan 84,01 mg NaHCO₃*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan haemodialisis, pada penandaan harus dicantumkan.

INJEKSI NATRIUM SUBKARBONAT

Injeksi Natrium Bikarbonat Sodium Bicarbonate Injection

Injeksi Natrium Bikarbonat adalah larutan steril Natrium Bikarbonat dalam *Air untuk Injeksi*. pH larutan dapat disesuaikan dengan menambahkan *karbon dioksida P*. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% NaHCO₃, dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Injeksi ini tidak boleh digunakan bila terdapat endapan.]

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk

menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,0 unit Endotoksin FI per mEq.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 3 g natrium bikarbonat, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 1 N LV*. Tambahkan asam perlahan-lahan sambil tetap diaduk hingga larutan berwarna merah muda lemah. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi hingga warna larutan merah muda tidak hilang setelah dididihkan.

*Tiap ml asam klorida 1 N
setara dengan 84,01 mg NaHCO₃*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca Tipe I.

Penandaan pada etiket dinyatakan kadar total dalam mOsmol per liter, bila volume lebih kecil dari 100 ml atau pada etiket dinyatakan tidak untuk disuntikkan langsung tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, pada etiket dapat dinyatakan kadar total osmolar dalam mOsmol per ml.

TABLET NATRIUM SUBKARBONAT

Tablet Natrium Bikarbonat Sodium Bicarbonate Tablet

Tablet Natrium Bikarbonat mengandung natrium bikarbonat, NaHCO₃, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Larutan dari sejumlah tablet menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit, lakukan penetapan menggunakan *cairan asam lambung buatan LP* sebagai pengganti air.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 2 g natrium bikarbonat, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 1 N LV*. Tambahkan asam perlahan-lahan sambil tetap diaduk hingga larutan berwarna merah muda lemah. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi hingga warna larutan merah muda tidak hilang setelah dididihkan.

*Tiap ml asam klorida 1 N
setara dengan 84,01 mg NaHCO₃*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NATRIUM FLUORIDA

Sodium Fluoride

Natrium fluorida [7681-49-4]
NaF

BM 41,99

Natrium Fluorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% NaF, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Natrium Fluorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan 1 g zat dalam krus platina, lakukan dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, tambahkan 15 ml *asam sulfat P*, dan tutup krus dengan kaca yang mengkilap dan bening. Panaskan di atas tangas uap selama 1 jam, angkat tutup kaca, bilas dengan air, dan keringkan: permukaan kaca tergores.

B. Larutan zat (1 dalam 25) menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman atau kebasaan Larutkan 2,0 g zat dengan 40 ml air dalam cawan platina, tambahkan 10 ml larutan jenuh *kalium nitrat P*, dinginkan larutan sampai 0°, dan tambahkan 3 tetes *fenolftalein LP*. Bila tidak timbul warna, dengan penambahan tidak lebih dari 2,0 ml *natrium hidroksida 0,10 N* akan terjadi warna merah muda yang bertahan selama 15 detik. Bila dengan penambahan *fenolftalein LP* terjadi warna merah muda: dengan penambahan tidak lebih dari 0,50 ml *asam sulfat 0,10 N* berubah menjadi tidak berwarna, larutan netral disimpan untuk uji *Fluosilikat*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 150° selama 4 jam.

Fluosilikat Setelah larutan uji netral dari *Keasaman atau kebasaan*, panaskan sampai mendidih, dan titrasi dalam keadaan panas dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*, hingga diperoleh warna merah muda yang stabil: dibutuhkan tidak lebih dari 1,5 ml *natrium hidroksida 0,10 N LV*.

Klorida Tidak lebih dari 0,012%. Lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 300 mg zat dalam 20 ml air, dan tambahkan 200 mg *asam borat P*, 1 ml *asam nitrat P* dan 1 ml *perak nitrat 0,1 N*: terjadi kekeruhan yang tidak lebih dari kekeruhan yang ditimbulkan oleh blangko yang telah ditambahkan 1,0 *asam klorida 0,0010 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj. Lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 1 g zat ke dalam cawan atau krus platina, lakukan dalam lemari asam, tambahkan 1 ml air dan 3 ml *asam sulfat P*, panaskan pada suhu rendah hingga asam sulfat habis keluar. Larutkan residu dalam 20 ml air, netralkan terhadap *fenolftalein LP* dengan *amonium hidroksida P*, tambahkan 1 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 45 ml, saring dan gunakan 30 ml filtrat untuk pengujian.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [*Catatan Simpan semua larutan dalam wadah plastik kecuali Larutan dapar*].

Larutan dapar Larutkan 57 ml *asam asetat glasial P*, 58 g *natrium klorida P* dan 4 g *asam (1,2- sikloheksil enadinitrilo) tetra asetat P* dalam 500 ml air, atur hingga pH 5,25±0,25 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Fluorida BPFI*, larutkan secara kuantitatif dengan air hingga diperoleh kadar 420 µg per ml. Tiap ml larutan ini (*Larutan baku A*) mengandung ion fluorida 190 µg per ml (10⁻² M). Pipet 25 ml *Larutan baku A* ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan baku B*), mengandung ion fluorida 19 µg per ml (10⁻³ M). Masukkan 25,0 ml *Larutan baku B* ke dalam labu tentukur 250-ml. Encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan baku C*), mengandung ion fluorida 1,9 µg per ml (10⁻⁴ M).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 50 ml air, kocok selama 5 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 20 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam gelas piala plastik terpisah yang berisi batang pengaduk berlapis plastik. Pada masing-masing gelas piala tambahkan 20,0 ml *Larutan dapar*. Secara berurutan ukur perbedaan tegangan, dalam mV, masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan pH meter dengan kemampuan reproduktibilitas minimum ±0,2 mV yang dilengkapi dengan elektroda indikator spesifik ion fluorida dan

elektroda pembanding kalomel [Catatan Saat melakukan pengukuran, celupkan elektroda ke dalam larutan, kocok dengan pengaduk magnetik tersalut hingga keseimbangan tercapai (1 - 2 menit), rekam perbedaan tegangan. Bilas dan keringkan elektroda diantara pengukuran. Lakukan hati-hati untuk menghindari kerusakan hablur dari elektroda ion spesifik.] Buat kurva antara logaritma kadar ion fluorida dalam μg per ml Larutan baku terhadap perbedaan tegangan, dalam mV. Dari perbedaan tegangan Larutan uji yang diukur dari garis respons baku, tetapkan kadar ion fluorida, C, dalam μg per ml Larutan uji. Hitung jumlah dalam mg, natrium flourida, NaF, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$1,25C \left(\frac{41,99}{18,998} \right)$$

C adalah kadar fluorida yang ditetapkan dalam μg per ml Larutan uji; 41,99 adalah bobot molekul natrium fluorida; 18,998 adalah bobot atom fluorin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI NATRIUM FOSFAT ^{32}P Sodium Phosphate ^{32}P Injections

Injeksi Natrium Fosfat ^{32}P adalah larutan steril natrium fosfat dibasa dan natrium fosfat monobasa (P) yang dibuat isotonis dengan penambahan natrium klorida. Fosfor-32 dibuat dengan cara penembakan belerang dengan neutron. Radioaktivitas ^{32}P tidak kurang 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari aktivitas yang tertera pada etiket pada saat kalibrasi. Tidak kurang dari 95,0% dari radioaktivitas berasal dari fosfor-32 dalam bentuk ion ortofosfat. Aktivitas jenis tidak kurang dari 11,1 MBq per mg ion ortofosfat.

Pemerian Larutkan jernih dan tidak berwarna; memancarkan radiasi beta.

Identifikasi

A. Spektrum sinar beta menunjukkan energi maksimum 1,71 MeV yang sama seperti pada ^{32}P yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

B. Distribusi radioaktivitas pada kromatogram seperti tertera pada uji Kemurnian radiokimia merupakan identifikasi sediaan.

pH<1071> Antara 6,0 dan 8,0.

Kemurnian radionuklida Spektrum sinar beta atau kurva serapan sinar beta yang dibuat dengan alat yang sesuai, menunjukkan spektrum yang sama dengan ^{32}P yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Kemurnian radiokimia Lakukan Kromatografi kertas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga laju cacahan 10.000 sampai 20.000 cacahan per menit dalam 10 μl .

Larutan baku Larutan asam ortofosfat P dengan kadar fosfor 0,2%.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 μl Larutan uji dan Larutan baku pada kertas Whatman 541; 30 cm x 25 mm. Eluasi secara kromatografi menaik menggunakan fase gerak 75 ml isopropanol P-25 ml air-5 g asam triklorasetat P-0,3 ml amonium hidroklorida 10 M selama 16 jam, biarkan kering, semprot kertas dengan larutan asamperklorat P 5%, kemudian diikuti dengan larutan amonium molibdat P 1%, dan paparkan pada gas hidrogen sulfida. Terbentuk warna biru bercak asam fosfat. Tentukan bercak fosfor radioaktif dengan cara autoradiografi atau dengan pengukuran radioaktivitas sepanjang kromatogram. Tidak kurang dari 95,0% radioaktivitas total terdapat pada bercak asam ortofosfat.

Fosfat total Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air secukupnya hingga diperoleh kadar radioaktivitas 370 kBq fosfor-32 per ml. Ke dalam 1 ml larutan, tambahkan dengan pengocokan 0,5 ml larutan amonium metavanadat P 0,25%, 0,5 ml larutan amonium molibdat P 10% dan 1 ml asam perklorat P, encerkan dengan air hingga 5 ml dan biarkan selama 30 menit. Warna yang terjadi tidak lebih intensif dari warna yang dihasilkan oleh 1 ml larutan yang mengandung ion ortofosfat 0,0033%, yang diperlakukan dengan cara yang sama dan pada waktu yang bersamaan.

Syarat lain Memenuhi syarat Uji Sterilitas <71>, kecuali bahwa injeksi dapat diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi atau mCi) per ml Injeksi natrium fosfat menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>, dibandingkan dengan larutan baku fosfor-32, atau dengan pengukuran dalam alat pencacah yang telah dikalibrasi dengan larutan baku.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada Penandaan dalam Injeksi, pada penandaan juga tertera: (1) Saat dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah ^{32}P sebagai natrium fosfat dalam MBq (μCi atau mCi) per ml injeksi pada saat kalibrasi, (3) Tanggal kedaluarsa (4) Pernyataan: "Awat bahan radioaktif", (5) Informasi bahwa dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) Waktu paro ^{32}P adalah 14,3 hari.

NATRIUM HIDROKSIDA Sodium Hydroxide

Natrium Hidroksida [1310-73-2]

NaOH

BM 40,00

Natrium Hidroksida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% alkali total, dihitung sebagai NaOH, mengandung Na_2CO_3 tidak lebih dari 3,0%. [Perhatian Hati-hati dalam penanganan natrium hidroksida karena merusak jaringan dengan cepat.]

Pemerian Putih atau praktis putih, keras, rapuh dan menunjukkan pecahan hablur. Jika terpapar di udara, akan cepat menyerap karbon dioksida dan lembab. Massa melebur, berbentuk pelet kecil, serpihan atau batang atau bentuk lain.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 25).

Bahan tidak larut dan senyawa organik Larutan (1 dalam 20) larut sempurna, jernih dan tidak berwarna sampai agak berwarna.

Kalium Asamkan 5 ml larutan (1 dalam 20) dengan *asam asetat* 6 N, tambahkan 5 tetes *natrium kobalt nitrit LP*: tidak terbentuk endapan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 670 mg dalam campuran 5 ml air dan 7 ml *asam klorida* 3 N. Panaskan sampai mendidih, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g, larutkan dalam lebih kurang 40 ml *air bebaskarbon dioksida P*. Dinginkan larutan sampai suhu ruang, tambahkan *fenolfalein LP* dan titrasi dengan *asam sulfat* 1 N LV. Pada saat terjadi warna merah muda catat volume asam yang dibutuhkan, tambahkan *jingga metil LP* dan lanjutkan titrasi hingga terjadi warna merah muda yang tetap.

*Tiap ml asam sulfat 1 N
setara dengan 40,00 mg alkali jumlah,
dihitung sebagai NaOH*

*Tiap ml asam dalam titrasi dengan metil jingga setara
dengan 106,0 mg Na_2CO_3*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL NATRIUM IODIDA ^{123}I Sodium Iodide ^{123}I Capsule

Kapsul Natrium Iodida ^{123}I mengandung iodum radioaktif ^{123}I yang diproses dalam bentuk natrium iodida yang diperoleh dari penembakan telurium 124 yang diperkaya dengan proton atau telurium 122 yang diperkaya dengan deutron atau dari peluruhan xenon 123 sedemikian

hingga bebas pengemban. Kapsul mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah ^{123}I yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) pada waktu dan tanggal kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 5% dari radioaktivitas jumlah. Kapsul dapat mengandung penstabil.

Identifikasi radionuklida Larutan atau suspensi 1 kapsul atau lebih dalam air, memenuhi uji *Identifikasi radionuklida* seperti tertera pada *Larutan Natrium Iodida* (^{123}I).

Kemurnian radionuklida Memenuhi syarat *Kemurnian radionuklida* yang tertera pada *Larutan Natrium Iodida* (^{123}I); lakukan penetapan menggunakan larutan atau suspensi 1 kapsul atau lebih dalam air.

Kemurnian radiokimia Memenuhi syarat uji *Kemurnian radiokimia* yang tertera pada *Larutan Natrium Iodida* (^{123}I); lakukan penetapan menggunakan beningan yang diperoleh sebagai berikut: Gerus isi 1 kapsul dalam 3 ml air, tambahkan 3 ml *metanol P* dan sentrifus.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan Ukur radioaktivitas masing-masing 20 kapsul menggunakan alat pencacah yang sesuai dengan kondisi geometri yang sama. Hitung nilai radioaktivitas rata-rata per kapsul. Syarat dipenuhi jika tidak kurang 19 dari 20 kapsul mempunyai nilai radioaktivitas antara 96,5% dan 103,5% dari radioaktivitas rata-rata.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penetapan radioaktivitas dalam Larutan Natrium Iodida* (^{123}I); lakukan penetapan menggunakan larutan atau suspensi yang diperoleh dengan menggerus isi 1 kapsul atau lebih dalam air hingga kadar tidak kurang 1 MBq ($25 \mu\text{Ci}$) per ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan cukup terlindung.

Penandaan Pada penandaan tertera: (1) Nama kapsul, (2) Nama, alamat dan nomor batch pembuat, (3) Waktu dan tanggal kalibrasi, (4) Jumlah ^{123}I sebagai iodida dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per kapsul pada saat kalibrasi, (5) Nama dan jumlah pengawet atau penstabil yang ditambahkan, (6) Pernyataan hanya digunakan secara oral, (7) Waktu dan tanggal kadaluarsa, (8) Pernyataan: "Awas bahan radioaktif", (9) Informasi bahwa dalam perhitungan dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (10) Waktu paro ^{123}I adalah 13,2 jam.

LARUTAN NATRIUM IODIDA ¹²³I Sodium Iodide ¹²³I Solution

Natrium iodida (Na¹²³I) [41927-88-2]

Larutan Natrium Iodida ¹²³I adalah larutan, untuk pemberian oral atau suntikan intravena, mengandung Iodium radioaktif ¹²³I yang diproses dalam bentuk natrium iodida, dihasilkan dari penembakan telurium 124 yang diperkaya dengan proton atau penembakan telurium 122 yang diperkaya dengan neutron atau dari peluruhan xenon 123 sedemikian rupa hingga bebas pengemban. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah ¹²³I sebagai Iodida yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml, ditetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 5% dari radioaktivitas jumlah. Larutan dapat mengandung bahan pengawet atau penstabil.

Pemerian Larutan jernih, tidak berwarna.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada Radioaktivitas <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama pada 0,159 MeV yang sama seperti ¹²³I yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Kemurnian radionuklida Tidak kurang dari 85,0% radionuklida jumlah sebagai ¹²³I. Lakukan penetapan kemurnian radionuklida dalam larutan menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>.*

Kemurnian radiokimia Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>.* Totolkan sejumlah volume larutan yang mengandung *kalium iodida P 0,1%, kalium iodat P 0,2% dan natrium bikarbonat P 1,0%,* pada kertas kromatografi berukuran 25 mm x 300 mm dan biarkan kering. Totolkan pada titik yang sama, sejumlah volume sama dari Larutan Natrium Iodida ¹²³I yang diencerkan sedemikian hingga memberikan laju cacahan lebih kurang 20.000 cacahan per menit dan biarkan kering. Masukkan kertas dalam bejana kromatografi menaik dengan fase gerak *metanol P 70%* selama 4 jam. Keringkan kertas kromatografi di udara dan tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatogram menggunakan detektor radiasi terkolimasi: radioaktivitas pita iodida ¹²³I tidak kurang dari 95,0% dari radioaktivitas total dan harga *R_f* pita iodida berada dalam batas lebih kurang 5% dari harga *R_f* cuplikan natrium iodida yang ditetapkan dengan cara

yang sama. Identifikasi pita iodida dilakukan dengan penambahan pada pita yang diduga adalah pita iodida, 6 tetes larutan *hidrogen peroksida P* yang diasamkan (yang dibuat dengan penambahan 6 tetes *asam klorida I N* pada 10 ml *hidrogen peroksida P*), kemudian tambahkan beberapa tetes *kanji LP*: terjadinya warna biru menunjukkan adanya iodida.

pH <1071> Antara 7,5 dan 9,0.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per ml injeksi; V adalah dosis total maksimum yang dianjurkan, pada saat kadaluarsa.

Syarat lain Sediaan untuk suntikkan intravena memenuhi syarat *Injeksi*, kecuali bahwa injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi dan tidak harus memenuhi anjuran seperti yang tertera pada *Volume dalam wadah.*

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi) per ml Larutan Natrium Iodida ¹²³I menggunakan alat pencacah yang sesuai, seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda yang tidak mengadsorpsi.

Penandaan Pada penandaan tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah ¹²³I sebagai iodida dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Nama dan jumlah bahan pengawet penstabil yang ditambahkan, (4) Pernyataan untuk pemakaian oral atau injeksi intravena, (5) Tanggal dan waktu kadaluarsa, (6) Pernyataan: "Awat bahan radioaktif", (7) Informasi bahwa dalam menghitung dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (8) Waktu paro ¹²³I adalah 13,2 jam.

KAPSUL NATRIUM IODIDA ¹³¹I Sodium Iodide ¹³¹I Capsule

Natrium Iodida (Na¹³¹I) [7790-26-3]

Kapsul Natrium Iodida ¹³¹I mengandung Iodium radioaktif ¹³¹I yang diproses dalam bentuk natrium iodida yang dihasilkan dari fisi uranium atau penembakan telurium dengan neutron sedemikian hingga bebas pengemban dan secara alamiah hanya mengandung sejumlah kecil Iodium ¹²⁷I.

Kapsul mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah ¹³¹I sebagai Iodida yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml, ditetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 5% dari radioaktivitas jumlah. Kapsul dapat mengandung bahan pengawet atau penstabil.

Identifikasi radionuklida Memenuhi uji *Identifikasi radionuklida* yang tertera pada *Larutan Natrium Iodida* ¹³¹I. Lakukan penetapan menggunakan larutan atau suspensi 1 kapsul atau lebih dalam air.

Kemurnian radiokimia Memenuhi syarat uji *Kemurnian radiokimia* yang tertera pada *Larutan Natrium Iodida* ¹³¹I; lakukan penetapan menggunakan beningan yang diperoleh sebagai berikut: Homogenkan 1 kapsul dalam 3 ml air, tambahkan 3 ml *metanol P* dan sentrifus.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan Ukur radioaktivitas masing-masing 20 kapsul menggunakan alat pencacah yang sesuai dengan kondisi geometri yang sama. Hitung nilai radioaktivitas rata-rata per kapsul. Syarat dipenuhi, jika tidak kurang 19 dari 20 kapsul yang diuji mempunyai nilai radioaktivitas antara 96,5% dan 103,5% dari radioaktivitas rata-rata.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penetapan radioaktivitas* dalam *Larutan Natrium Iodida* (¹³¹I); lakukan penetapan menggunakan larutan atau suspensi yang diperoleh dengan menggerus isi 1 kapsul atau lebih dalam air hingga kadar tidak kurang 1 MBq (25 µCi) per ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada penandaan tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah ¹³¹I sebagai Iodida yang dinyatakan dalam MBq (µCi atau mCi) per kapsul pada saat kalibrasi, (3) Pernyataan yang menunjukkan tujuan penggunaan, untuk diagnostik atau terapi, (4) Tanggal kadaluarsa, (5) Pernyataan: "Awas bahan radioaktif", (6) Informasi bahwa dalam menghitung dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (7) Waktu paro ¹³¹I adalah 8,08 hari.

LARUTAN NATRIUM IODIDA ¹³¹I

Sodium Iodide ¹³¹I Solution

Natrium iodida (Na¹³¹I) [7790-26-3]

Larutan Natrium Iodida ¹³¹I adalah larutan yang dapat digunakan secara oral atau intravena, mengandung iodium radioaktif ¹³¹I yang diproses dalam bentuk natrium iodida yang dihasilkan dari fisi uranium atau penembakan telurium dengan neutron sedemikian hingga bebas pengemban dan hanya mengandung sejumlah kecil Iodium ¹²⁷I alamiah.

Larutan Natrium Iodida ¹³¹I mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah ¹³¹I sebagai Iodida yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (µCi atau mCi) per ml ditetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 5% dari radioaktivitas jumlah. Larutan dapat mengandung bahan pengawet atau penstabil.

Pemerian Larutan jernih. Larutan dan wadah kaca dapat menjadi gelap akibat pengaruh radiasi.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum gamma menunjukkan puncak energi utama pada 0,364 MeV yang sama seperti ¹³¹I yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per ml larutan untuk sediaan yang digunakan secara intravena; *V* adalah dosis total maksimum yang dianjurkan pada saat kadaluarsa.

pH <1071> Antara 7,5 dan 9,0.

Kemurnian radiokimia Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan sejumlah volume larutan yang mengandung *kalium iodida P* 0,1%, *kalium iodat P* 0,2% dan *natrium bikarbonat P* 1,0%, pada kertas kromatografi berukuran 25 mm x 300 mm dan biarkan kering. Totolkan pada titik yang sama, sejumlah volume yang sama larutan natrium Iodida ¹³¹I yang telah diencerkan sedemikian hingga memberikan laju cacahan lebih kurang 20.000 cacahan per menit dan biarkan kering. Eluasi secara kromatografi menaik dengan *metanol P* 70% selama 4 jam. Keringkan kertas kromatografi di udara dan tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatogram menggunakan detektor radiasi terkolimasi. Radioaktivitas pita iodida ¹³¹I tidak kurang dari 95% dari radioaktivitas total dan harga *R_f* pita iodida berada pada batas lebih kurang 5% dari harga *R_f* cuplikan natrium iodida yang ditetapkan dengan cara yang sama. Identifikasi terhadap pita iodida dilakukan dengan penambahan pada pita yang diduga adalah pita iodida, 6 tetes larutan *hidrogen peroksida P* yang diasamkan (yang dibuat dengan penambahan 6 tetes *asam klorida I N* pada 10 ml *hidrogen peroksida P*) kemudian tambahkan beberapa tetes *kanji LP*: terjadinya warna biru menunjukkan adanya iodida.

Syarat lain Memenuhi syarat *Injeksi*, kecuali injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi dan tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Volume dalam wadah*.

Penetapan radioaktifitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (µCi) per ml larutan natrium iodida ¹³¹I menggunakan alat pencacah yang sesuai, seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi* dalam *Radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda yang tidak mengadsorpsi.

Penandaan Pada penandaan tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah ^{131}I sebagai iodida dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Nama dan jumlah bahan pengawet atau penstabil yang ditambahkan, (4) Penjelasan cara pemberian obat secara oral atau intravena, (5) Pernyataan yang menunjukkan tujuan penggunaan untuk diagnostik atau terapi, (6) Tanggal kadaluarsa, (7) Pernyataan: "Awas bahan radioaktif", (8) Informasi bahwa dalam menghitung dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (9) Waktu paro ^{131}I adalah 8,08 hari.

INJEKSI NATRIUM IODOHIPURAT ^{123}I Iodohipurate Sodium ^{123}I Injection

Natrium o-iodo- ^{123}I -hipurat [56254-07-0]
 $\text{C}_9\text{H}_7^{123}\text{INNaO}_3$

Injeksi Natrium Iodohipurat ^{123}I adalah larutan steril dalam air yang mengandung natrium o-iodohipurat yang sebagian molekul mengandung Iodium radioaktif ^{123}I dalam struktur molekulnya. Dapat mengandung bahan pengawet atau penstabil. Mengandung tidak kurang dari 90,0% tidak lebih 110,0% dari jumlah ^{231}I sebagai Natrium Iodohipurat yang tertera pada etiket yang dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml ditetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, asam o-Iodohipurat dari jumlah yang tertera pada etiket. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 3,0% dari radioaktivitas jumlah.

Pemerian Larutan jernih, tidak berwarna.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Asam o-Iodohipurat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam desikator, terlindung cahaya.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas <1171>*. Spektrum gamma menunjukkan puncak energi utama pada 0,159 MeV yang sama seperti ^{123}I yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Kemurnian radionuklida Tidak kurang dari 85,0% radioaktivitas jumlah sebagai ^{123}I lakukan penetapan radioaktivitas kemurnian radionuklida dalam larutan menggunakan alat cacahan yang sesuai yang tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per ml injeksi; V adalah dosis total maksimum yang dianjurkan dalam ml, pada saat kedaluwarsa.

pH<1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Kemurnian radiokimia

Fase gerak. Larutan baku dan Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan asam o-Iodohipurat*, kecuali kromatograf cair, juga dilengkapi dengan detektor radioaktivitas seperti tertera pada *Radioaktivitas <1171>*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 μl setara dengan 1,8 – 3,7 MBq (50 μCi - 100 mCi) injeksi ke dalam kromatograf, rekam seluruh luas puncak radioaktivitas. Radioaktivitas puncak asam o-Iodohipurat ^{123}I tidak kurang dari 97,0% dari jumlah luas seluruh puncak dan waktu retensi dalam batas lebih kurang 10% dari waktu retensi puncak *Asam o-Iodohipurat BPFI*.

Distribusi Biologik Suntikkan secara intravena 0,10 ml hingga 0,15 ml injeksi dengan kandungan antara 0,75 - 22 MBq (20 μCi dan 600 mCi) ke dalam masing-masing vena ekor dari 3 ekor tikus dengan berat antara 125 hingga 225 g yang dibius. Jepit saluran kencing dengan hemostat. Bunuh tikus 1 jam setelah injeksi dan ambil dengan hati-hati melalui diseksi kantung kencing serta isinya dan tiroid secara utuh. Masukkan masing-masing organ dan bangkai tikus (kecuali ekor) dalam masing-masing wadah pencacah terpisah yang sesuai, tetapkan radioaktivitas masing-masing wadah dalam cacah per menit menggunakan detektor yang sesuai dan geometri cacah yang sama. Tetapkan persentase radioaktivitas masing-masing. Tidak kurang 75% dari dosis yang diberikan ditemukan dalam kantong kencing dan tidak lebih dari 3% dari dosis yang diberikan ditemukan dalam tiroid dalam 2 ekor tikus.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*, kecuali injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi dan bahwa tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Volume dalam wadah*.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan *Radioaktivitas* dalam MBq (μCi atau mCi) per ml injeksi natrium iodohipurat ^{123}I menggunakan alat pencacah yang sesuai, seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*.

Penetapan asam o-iodohipurat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P-asam asetat glasial P* (75:25:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *asam o-Iodohipurat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan uji Gunakan Injeksi Natrium Iodohipurat ^{123}I .

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm kolom 10 cm x 8 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 500 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg per ml, asam o-iodohipurat dalam injeksi yang dianjurkan dengan rumus:

$$C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam o-Iodohipurat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada Penandaan dalam *Injeksi* pada penandaan tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah ^{123}I sebagai natrium iodohipurat yang dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Nama dan jumlah bahan pengawet atau penstabil yang ditambahkan, (4) Tanggal kadaluarsa (5) Pernyataan: "Awas bahan radioaktif", (6) Informasi bahwa dalam menghitung dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (7) Waktu paro ^{123}I adalah 13,2 jam.

INJEKSI NATRIUM IODOHIPURAT ^{131}I Iodohipurate Sodium ^{131}I Injection

Mononatrium o-iodo-131I-hipurat [881-17-4]
 $\text{C}_9\text{H}_7^{131}\text{INNaO}_3$

Injeksi Natrium Iodohipurat ^{131}I adalah larutan steril yang mengandung natrium o-iodohipurat yang sebagian molekul mengandung iodum radioaktif ^{131}I dalam struktur molekulnya. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah ^{131}I sebagai natrium iodohipurat yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml, ditetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 3,0% dari radioaktivitas jumlah.

Pemerian Larutan jernih, tidak berwarna. Larutan dalam wadah kaca dapat menjadi gelap karena pengaruh radiasi.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi pada 0,364 MeV yang sama seperti pada ^{131}I yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Endotoksin bakteri<201> Tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per injeksi; *V* adalah jumlah dosis maksimum yang dianjurkan dalam ml pada saat kadaluarsa.

pH<1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Kemurnian radiokimia Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan 1 tetes larutan yang mengandung kalium iodida *P* 0,2%, kalium iodida *P* 0,2% dan natrium bikarbonat *P* 1,0%, dan natrium tiosulfat *P* 1,0%, pada kertas kromatografi berukuran 300 mm x 25 mm, biarkan kering. Totolkan pada salah satu titik yang sama sejumlah volume injeksi yang diencerkan hingga memberikan laju cacahan lebih kurang 20.000 cacahan per menit, biarkan kering. Totolkan pada titik kedua 100 μl larutan 50 mg natrium iodohipurat non radioaktif dalam 10 ml *etanol P*, biarkan kering. Eluasi secara kromatografi menurun dengan fase gerak berupa lapisan atas hasil pengocokan benzen *P*-asam asetat glasial *P*-air (2:2:1) selama 2,5 jam. Gunakan lapisan air untuk menjenuhkan bejana sebelum eluasi dimulai. Keringkan kromatografi di udara dan tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatogram menggunakan detektor radiasi terkolimasi. Tentukan letak bercak non radioaktif menggunakan sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Radioaktivitas pita iodohipurat tidak kurang dari 97,0% dari radioaktivitas total, dan harga R_f dalam batas lebih kurang 10% dari R_f bercak nonradioaktif.

Syarat lain Memenuhi syarat *Injeksi*, kecuali injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi, dan tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Volume dalam wadah*.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi) per ml Injeksi Natrium Iodohipurat ^{131}I menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi* dalam *Radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan* dalam *Injeksi*, pada penandaan juga tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah ^{131}I sebagai iodohipurat dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Tanggal kadaluarsa (4) Pernyataan: "Awas bahan radioaktif", (5) Informasi bahwa dalam menghitung dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) Waktu paro ^{131}I adalah 8,08 hari.

NATRIUM KLORIDA

Sodium Chloride

Natrium klorida [7647-14-5]

NaCl

BM 58,44

Natrium Klorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% NaCl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Tidak mengandung zat tambahan.

Pemerian Hablur bentuk kubus, tidak berwarna atau serbuk hablur putih; rasa asin.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sedikit lebih mudah larut dalam etanol air mendidih; larut dalam gliserin; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B, dan *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman atau kebasaan Larutkan 50,0 g dalam 200 ml air bebas karbon dioksida P, tambahkan 10 tetes indikator pH biru bromotimol LP. Jika larutan berwarna kuning, membutuhkan tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida* 0,020 N untuk menghasilkan warna biru. Jika larutan berwarna biru atau hijau, membutuhkan tidak lebih dari 3,12 ml *asam klorida* 0,020 N untuk menghasilkan warna kuning.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Arsen <371> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj.

Barium Larutkan 4,0 g dalam 20 ml air, jika perlu saring, bagi larutan menjadi 2 bagian. Pada bagian pertama tambahkan 2 ml *asam sulfat* 2 N dan pada bagian lainnya tambahkan 2 ml air: kedua larutan menunjukkan kejernihan yang sama setelah didiamkan selama 2 jam.

Iodida atau bromida Ekstraksi 2,0 g serbuk halus dengan 25 ml *etanol* P hangat selama 3 jam. Dinginkan campuran, pisahkan garam yang tidak larut dengan penyaringan. Uapkan filtrat sampai kering, larutkan residu dalam 5 ml air, tambahkan 1 ml *kloroform* P.

Tambahkan secara hati-hati 5 tetes *klorin* LP (1 dalam 3), sambil terus dikocok: kloroform tidak menunjukkan warna ungu, kuning atau jingga.

Kalsium dan magnesium Tidak lebih dari 50 bpj kalsium dan magnesium (sebagai Ca). Larutkan 20 g dalam 200 ml air dan tambahkan 0,1 ml *asam klorida* P, 5 ml *dapar amonia-amonium klorida* LP dan 5 tetes *hitam eriokrom* LP. Titrasi dengan *dinatrium etilendiamin tetraasetat* 0,005 M LV sampai titik akhir berwarna biru yang jelas.

Tiap ml dinatrium etilen diamintetraasetat 0,005 M setara dengan 0,2004 mg Ca

Besi <331> Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g dalam 45 air dan 2 ml *asam klorida* P.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,015%; sejumlah 1,0 g zat menunjukkan adanya sulfat, tidak lebih dari 0,15 ml *asam sulfat* 0,020 N.

Natrium besi(II) sianida Larutkan 25 g dalam 80 ml air dalam gelas ukur bersumbat kaca 100 ml. Tambahkan 2 ml *besi(II) sulfat* LP dan 1 ml *asam sulfat* 2 N, encerkan dengan air hingga 100 ml, campur. Sebagai kontrol masukkan 80 ml air ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 100 ml lain, tambahkan 2 ml *besi(II) sulfat* LP dan 1 ml *asam sulfat* 2 N, encerkan dengan air hingga 100 ml, campur. Masukkan masing-masing 50 ml larutan-larutan tersebut ke dalam tabung pembanding warna. *Larutan uji* berwarna tidak lebih biru dari larutan pembanding, hal ini menunjukkan tidak adanya natrium besi(II) sianida.

Aluminium (Jika tercantum pada etiket untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 0,2 bpj. [Catatan jika perlu, Larutan baku dan Larutan uji dimodifikasi untuk mendapatkan kadar yang sesuai agar serapan dan kadar merupakan kurva linier.]

Pengencer asam nitrat dan *Larutan baku* Lakukan seperti pada uji *Aluminium* yang tertera pada *Natrium Bikarbonat*.

Larutan uji Masukkan 10,0 g natrium klorida ke dalam labu tentukur plastik 100-ml, tambahkan 50 ml air dan sonikasikan selama 30 menit. Tambahkan 4 ml *asam nitrat* P, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada uji *Aluminium* dalam *Natrium Bikarbonat*. Hitung jumlah aluminium dalam μg per ml *Larutan uji*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 5 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg, masukkan ke dalam wadah porselen, tambahkan 140 ml air dan 1 ml *diklorofluoresin* LP, campur. Titrasi

dengan *perak nitrat* 0,1 N LV, sampai perak klorida menggumpal dan campuran berwarna merah muda lemah.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 mg NaCl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan pada etiket, jika dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis.

INJEKSI NATRIUM KLORIDA Sodium Chloride Injection

Injeksi Natrium Klorida adalah larutan steril natrium klorida dalam *Air untuk Injeksi*. Tidak mengandung zat antimikroba. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% NaCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B, dan *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Pirogen <231> Memenuhi syarat. [*Catatan Injeksi yang mengandung natrium klorida lebih dari 0,9%, encerkan dengan Air untuk Injeksi hingga kadar 0,9%.*]

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Besi <331> Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji sebagai berikut: encerkan 5,0 ml injeksi dengan air hingga 45 ml, dan tambahkan 2 ml *asam klorida P*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj, dihitung terhadap jumlah natrium klorida; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan 1,0 g natrium klorida ke dalam wadah yang sesuai, jika perlu uapkan hingga volume lebih kurang 20 ml, tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N*, kemudian encerkan dengan air hingga 25 ml. Lakukan seperti tertera pada penetapan *Uji Batas Logam Berat* <371>, dalam hal ini gunakan 1 ml dan 10 ml *Larutan baku timbal* (10 µg Pb) dalam *Larutan baku* dan dalam *Larutan monitor*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 90 mg natrium klorida, masukkan ke dalam wadah porselen dan tambahkan 140 ml air dan 1 ml *diklorofluorescein LP*. Campur dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, hingga perak klorida menggumpal dan campuran berwarna merah muda lemah.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 mg NaCl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI NATRIUM KLORIDA MAJEMUK INJEKSI RINGER Sodium Chloride Composition Injection

Injeksi Ringer adalah larutan steril Natrium Klorida, Kalium Klorida, dan Kalsium Klorida dalam *Air untuk Injeksi*, tiap 100 ml mengandung tidak kurang dari 323,0 mg dan tidak lebih dari 354,0 mg natrium (Na, setara dengan tidak kurang dari 820,0 mg dan tidak lebih dari 900,0 mg NaCl), tidak kurang dari 14,9 mg dan tidak lebih dari 16,5 mg kalium (K, setara dengan tidak kurang dari 28,5 mg dan tidak lebih dari 31,5 mg KCl), tidak kurang dari 8,20 mg dan tidak lebih dari 9,80 mg kalsium (Ca, setara dengan tidak kurang dari 30,0 mg dan tidak lebih dari 36,0 mg CaCl₂·2H₂O) dan tidak kurang dari 523,0 mg dan tidak lebih dari 580,0 mg klorida (Cl, sebagai NaCl, KCl dan CaCl₂·2H₂O). Injeksi Ringer tidak boleh mengandung bahan antimikroba. [*Catatan Injeksi Ringer mengandung ion kalsium, klorida, kalium dan natrium berturut-turut setara dengan lebih kurang 4,5; 156; 4 dan 147,5 miliekuivalen per liter. Larutkan 8,6 g natrium klorida; 300 mg kalium klorida dan 330 mg kalsium klorida dalam Air untuk Injeksi hingga 1000 ml, saring hingga jernih, masukkan dalam wadah yang sesuai dan sterilkan.*]

Baku pembanding *Endotoksin BPF1*; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Untuk *Natrium*, dan *Kalium* dengan reaksi nyala; untuk *Kalsium* dengan reaksi amonium oksalat; untuk *Klorida* dengan reaksi *Klorida* cara A, atau B, atau C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per ml.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 0,3 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 67 ml hingga lebih kurang 20 ml, tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar kalsium [*Catatan Kadar larutan baku dan larutan uji dapat dimodifikasi untuk memperoleh kurva spektrofotometer serapan atom.*]

Larutan lantanum klorida Masukkan 17,69 g lantanum klorida ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 1 ml air, dan tambahkan hati-hati 50 ml *asam klorida P*,

campur dan biarkan dingin, encerkan dengan air sampai tanda.

Encerkan asam klorida Buat campuran 6,75 ml *asam klorida P* dengan air hingga 3000 ml.

Larutan blangko Pipet 5 ml *Larutan lantanum klorida* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Enceran asam klorida* sampai tanda.

Larutan persediaan kalsium Masukkan 499,5 mg kalsium karbonat baku primer ke dalam labu tentukur 200-ml, dan tambahkan 10 ml air. Tambahkan hati-hati 5 ml *Enceran asam klorida*, goyang sampai kalsium karbonat larut, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung kalsium, Ca, 1000 µg per ml.

Larutan baku Ke dalam 3 labu tentukur 100-ml masing-masing berisi 5,0 ml *Larutan lantanum klorida*, tambahkan 1,0 ml; 1,5 ml; 2,0 ml *Larutan persediaan kalsium*. Encerkan tiap labu dengan *Enceran asam klorida* sampai tanda. Masing-masing larutan mengandung kalsium, Ca, 10,0 µg; 15,0 µg; dan 20,0 µg per ml.

Larutan uji Pipet 20 ml injeksi Ringer setara dengan lebih kurang 1,8 mg kalsium, Ca, ke dalam labu tentukur 100-ml berisi 5,0 ml *Larutan lantanum klorida*, encerkan dengan *Enceran asam klorida* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi kalsium pada 422,7 nm, dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu tabung katode kalsium dan nyala asetilen udara, terhadap blangko. Gambarkan kurva dari serapan larutan baku terhadap kadar kalsium dalam µg per ml, dengan menghubungkan 3 titik. Hitung kadar kalsium dalam mg per 100 ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$0,5(C)$$

C adalah kadar kalsium dalam µg per ml *Larutan uji*.

Penetapan kadar kalium

Larutan baku persediaan Timbang 190,7 mg kalium klorida P yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 ml air, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 100 µg kalium.

Larutan baku Larutkan 1,093 g natrium klorida P ke dalam 100,0 ml air, masukkan masing-masing 10,0 ml larutan ini ke dalam 5 labu tentukur 100-ml berisi 10,0 ml larutan bahan pembasah nonionik (1 dalam 500) yang sesuai. Pada salah satu labu, tambahkan dengan air sampai tanda, dan gunakan sebagai blangko. Ke dalam labu masukkan berturut-turut 5,0 ml; 10,0 ml; 15,0 ml dan 20,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10,0 ml injeksi Ringer ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml larutan bahan pembasah nonionik yang sesuai (1 dalam 500), encerkan dengan air sampai tanda.

Kurva baku Atur fotometer nyala hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 766 nm

dan transmitans nol menggunakan blangko, kemudian transmitans 100% menggunakan *Larutan baku* yang paling pekat. Ukur transmitans semua *Larutan baku* dan buat kurva transmitans terhadap kadar kalium.

Prosedur Atur alat seperti tertera pada Kurva baku, ukur transmitans *Larutan uji* dan hitung kadar kalium dalam mg per 100 ml injeksi.

Penetapan kadar natrium

Larutan baku persediaan Timbang 254,2 mg natrium klorida P yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 ml air, masukkan dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 100 µg natrium.

Larutan baku Masukkan masing-masing 10,0 ml larutan bahan pembasah nonionik (1 dalam 500) yang sesuai ke dalam 5 labu tentukur 100-ml. Pada salah satu labu, tambahkan air sampai tanda dan gunakan sebagai blangko. Ke dalam 4 labu lain berturut-turut masukkan 5,0 ml; 10,0 ml; 15,0 ml dan 20,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5,0 ml Injeksi Ringer ke dalam labu tentukur 1000-ml berisi 100,0 ml larutan bahan pembasah nonionik (1 dalam 500) yang sesuai, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada Kurva baku dan *Prosedur* dalam *Penetapan kadar kalium*, atur fotometer nyala hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 589 nm. Hitung kadar natrium dalam mg per 100 ml injeksi.

Penetapan kadar klorida

Pipet 10,0 ml *Injeksi Ringer* ke dalam wadah porselen, tambahkan 140 ml air dan 1 ml diklorfluorescein LP dan campur. Titrasi dengan perak nitrat 0,1 N LV hingga perak klorida menggumpal dan campuran berubah menjadi merah muda lemah.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

INJEKSI NATRIUM KROMAT ⁵¹Cr Sodium Chromate ⁵¹Cr Injection

Dinatrium kromat [7775-11-3]
Na₂⁵¹CrO₄

Injeksi Natrium Kromat ⁵¹Cr adalah larutan steril krom radioaktif ⁵¹Cr dalam Air untuk Injeksi sebagai natrium kromat. Pada larutan dapat ditambahkan natrium klorida dalam jumlah tertentu untuk membuat larutan isotonis seperti tertera pada *Injeksi*. ⁵¹Cr dihasilkan dari penembakan neutron pada ⁵⁰Cr yang diperkaya.

Injeksi Natrium Kromat ⁵¹Cr mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah ⁵¹Cr

sebagai natrium kromat yang tertera pada etiket dinyatakan dalam MBq (mCi) per ml ditetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Kandungan natrium kromat tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Aktivitas jenis tidak kurang dari 370 MBq (10 mCi) per mg natrium kromat pada saat kedaluwarsa. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 10,0% dari radioaktivitas total.

Pemerian Larutan jernih, tidak berwarna.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>; spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 0,320 MeV yang sama seperti ^{51}Cr yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per ml injeksi; *V* adalah dosis total maksimum yang dianjurkan pada saat kedaluwarsa.

pH <1071> Antara 7,5 dan 8,5.

Kemurnian radiokimia Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan sejumlah volume injeksi yang diencerkan hingga laju cacahan lebih kurang 20.000 cacahan per menit, pada kertas kromatografi berukuran 25 mm x 300 mm. Eluasi dengan fase gerak campuran air - etanol *P* – amonium hidroksida *P* (5:2:1). Biarkan di udara hingga kering dan tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatogram menggunakan detektor radiasi terkolimasi. Radioaktivitas pita kromat tidak kurang dari 90,0% dari radioaktivitas total. Harga R_f pita kromat berada pada batas lebih kurang, 10% dari harga R_f natrium kromat yang digunakan sebagai baku ditetapkan dengan cara yang sama.

Syarat lain Memenuhi syarat *Injeksi*, kecuali *Volume dalam Wadah*.

Penetapan kadar natrium kromat

Larutan baku persediaan Larutkan 3,735 g kalium kromat *P* dalam 1000 ml air hingga kadar kromium lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan baku Pipet masing-masing 0,25; 0,50; 0,75; 0,100; 0,125; dan 0,150 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam masing-masing labu tentukur 100-ml, Tambahkan 0,42 ml *natrium bikarbonat 0,1 N* ke dalam setiap labu, dan encerkan dengan air sampai tanda, larutan ini mempunyai kadar kromium 0,25; 0,50; 0,75; 1,00; 1,25; dan 1,50 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Injeksi*.

Blangko Masukkan 0,42 ml *natrium bikarbonat 0,1 N* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Blangko* pada garis emisi kromium 357,7 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu 'hollow' katoda kromium dan nyala asetilen - udara menggunakan air sebagai blangko. Buat kurva yang menggambarkan hubungan antara serapan *Larutan baku* dan *Blangko* terhadap kadar kromium dalam µg per ml dan tarik garis lurus. Kurva baku yang sesuai memiliki intersep antara -0,002 dan +0,002 dan koefisien regresi tidak kurang dari 0,99. Dari kurva yang diperoleh tentukan kadar kromium dalam µg per ml injeksi yang digunakan. Hitung jumlah dalam µg per ml natrium kromat, dengan rumus:

$$3,115C$$

3,115 adalah faktor konversi.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (µCi) per ml Injeksi Natrium Kromat ^{51}Cr menggunakan alat pencacah yang sesuai, seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi* dalam *Radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

Penandaan Selain pernyataan seperti tertera pada *Penandaan* dalam *Injeksi*, pada penandaan juga tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah natrium kromat dinyatakan dalam µg per ml, (3) Jumlah ^{51}Cr sebagai natrium kromat yang dinyatakan dalam MBq (µCi) per ml pada saat kalibrasi, (4) Pernyataan yang menunjukkan tujuan penggunaan, untuk diagnostik atau terapi, (5) Tanggal kedaluwarsa, (6) Peringatan "Awat bahan radioaktif", (7) Informasi bahwa dalam menghitung dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif dan jumlah kromium, (8) Waktu paro ^{51}Cr adalah 27,8 hari.

NATRIUM LAURIL SULFAT

Sodium Lauryl Sulfate

Natrium monododesil sulfat [151-21-3]



Natrium Lauril Sulfat adalah campuran dari natrium alkil sulfat, sebagian besar mengandung natrium lauril sulfat, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$. Kandungan campuran natrium klorida dan natrium sulfat tidak lebih dari 8,0%.

Pemerian Hablur, kecil, berwarna putih atau kuning muda; agak berbau khas.

Kelarutan Mudah larut dalam air; membentuk larutan opalesen.

Identifikasi Larutan zat (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, dan setelah diasamkan dengan *asam klorida P*, dididihkan perlahan-lahan selama 20 menit menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Larutkan 1,0 g dalam 100 ml air, tambahkan *merah fenol LP*, dan titrasi dengan *asam klorida 0,10 N*: diperlukan tidak lebih dari 0,60 ml untuk netralisasi.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj.

Natrium klorida Timbang saksama lebih kurang 5 g, larutkan dalam 50 ml air. Netralkan larutan dengan *asam nitrat 0,8 N* menggunakan kertas lakmus sebagai indikator, tambahkan 2 ml *kalium kromat LP*, dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 ng NaCl*

Natrium sulfat

Larutan timbal nitrat Larutkan 33,1 g *timbal(II) nitrat P* dalam air hingga 1000 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 1 g, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 35 ml air, hangatkan hingga larut. Ke dalam larutan yang hangat tambahkan 2,0 ml *asam nitrat 1 N*, campur, dan tambahkan 50 ml *etanol P*. Panaskan larutan hingga mendidih, dan dengan perlahan-lahan tambahkan 10 ml *Larutan timbal nitrat* dengan diaduk-aduk. Tutup gelas piala, dididihkan perlahan-lahan selama 5 menit, dan biarkan. Jika cairan bening berkabut, biarkan selama 10 menit, panaskan hingga mendidih dan biarkan. Pada saat larutan hampir mendidih, dekantasi cairan sebanyak-banyaknya, saring dengan kertas saring 9 cm (Whatman nomor 41 atau yang setara). Cuci empat kali dengan cara dekantasi, tiap kali dengan 50 ml *etanol P* 50%, dan dididihkan campuran. Akhirnya pindahkan kertas saring ke dalam gelas piala semula, dan segera tambahkan 30 ml air, 20,0 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV*, dan 1 ml *dapar amonia-amonium klorida LP*. Hangatkan hingga endapan larut, tambahkan 0,2 ml *hitam eriokrom LP* dan titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV*.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,05M
setara dengan 7,102 mg Na₂SO₄*

Alkohol tidak tersulfatasi Timbang saksama lebih kurang 10 g, larutkan dalam 100 ml air, dan tambahkan 100 ml *etanol P*, pindahkan larutan ke dalam corong pisah dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 50 ml *heksan P*. Jika terbentuk emulsi dapat ditambahkan *natrium klorida P* untuk memisahkan kedua lapisan. Cuci

kumpulan ekstrak heksan tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air, dan keringkan dengan *natrium sulfatanhidrat P*. Saring ekstrak heksan ke dalam gelas piala yang sudah ditara, uapkan di atas tangas uap hingga bau heksan tidak tercium lagi, keringkan dan timbang. Bobot residu tidak lebih dari 4,0% dari bobot *natrium lauril sulfat*.

Alkohol total Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 800 ml dan tambahkan 150 ml air, 50 ml *asam klorida P* dan beberapa butir batu didih. Kemudian refluks, panaskan hati-hati untuk menghindari terjadinya busa yang melimpah dan dididihkan selama lebih kurang 4 jam. Dinginkan labu, bilas kondensor dengan *eter P*, kumpulkan eter dalam labu dan pindahkan isinya ke dalam corong pisah 500 ml, bilas labu dengan *eter P* dua kali dan tambahkan cucian ke corong pisah. Ekstraksi larutan dua kali, tiap kali dengan 75 ml *eter P*, uapkan kumpulan ekstrak eter dalam gelas piala yang sudah ditara di atas tangas uap, keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit, dinginkan dan timbang. Alkohol total tidak kurang dari 59,0% dari bobot *natrium lauril sulfat* digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NATRIUM METABISULFIT **Sodium Metabisulfite**

Dinatrium pirosulfit [7681-57-4]

Na₂S₂O₅

BM 190,10

Natrium Metabisulfit mengandung sejumlah Na₂S₂O₅, setara dengan tidak kurang dari 65,0% dan tidak lebih dari 67,4% SO₂.

Pemerian Hablur putih atau hablur putih kekuningan, berbau belerang dioksida.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam gliserin; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi terhadap *Natrium* cara *A* dan *B* dan *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Klorida Tidak lebih dari 0,015%. Larutkan 1,0 g dalam 10 ml air, dan tambahkan 6 ml *hidrogen peroksida P* 30%. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* hingga larutan sedikit basa terhadap *fenolftalein LP*, encerkan dengan air hingga 100 ml, dan campur. Pipet 2,0 ml dari larutan tersebut, encerkan dengan 20 ml air, dan tambahkan 1 ml *asam nitrat P* dan 1 ml *perak nitrat PL*. Campur, biarkan selama 5 menit di tempat yang terlindung cahaya langsung, dan bandingkan kekeruhan, bila ada, dengan kekeruhan yang dihasilkan dari 2 ml larutan pembanding (yang dibuat dengan mengencerkan 0,71 ml *asam klorida 0,020 N* hingga 100 ml) dalam volume yang sama dengan kandungan pereaksi yang digunakan dalam larutan uji

seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>: kekeruhan yang dihasilkan dari larutan uji tidak lebih dari larutan pembanding.

Tiosulfat Tidak lebih dari 0,015%. Campur 2,2 g dengan 10 ml *asam klorida 1 N* dalam gelas piala 50 ml. Dididihkan dengan hati-hati selama 5 menit, dinginkan, dan pindahkan ke dalam tabung reaksi kecil. Kekeruhan tidak lebih dari yang dihasilkan 0,10 ml *natrium tiosulfat 0,10 N*, yang ditetapkan dengan cara yang sama.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj. Buat larutan uji sebagai berikut: larutkan 1,0 g dalam 10 ml air dalam gelas piala 150 ml, secara hati-hati tambahkan 10 ml *asam nitrat P* dan 5 ml *asam sulfat P*, dan uapkan di atas tangas uap hingga volume lebih kurang 5 ml. Tempatkan gelas piala di atas lempeng pemanas, dan panaskan hingga tampak asap tebal putih yang keluar pertama dari belerang trioksida. Dinginkan, bilas hati-hati bagian dalam gelas piala dengan lebih kurang 10 ml air, dan panaskan kembali hingga timbul asap putih yang tebal dari belerang trioksida. Dinginkan, ulangi pembilasan dan pemanasan dan dinginkan lagi. Larutan ini memenuhi syarat untuk pengujian tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur dalam Uji Batas Arsen s* <321>.

Besi <331> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg dalam 14 ml larutan *asam klorida P* (2 dalam 7), dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 7 ml larutan *asam klorida P* (2 dalam 7), dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan kembali residu dalam campuran 2 ml *asam klorida P* dan 20 ml air, tambahkan 3 tetes air *brom LP*, dan dididihkan untuk menghilangkan brom, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 47 ml.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 1 g dalam 10 ml air, tambahkan 5 ml *asam klorida P*, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 25 ml air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang berisi 50,0 ml *iodum 0,1 N LV* dan goyangkan hingga larut. Biarkan selama 5 menit di tempat terlindung cahaya, tambahkan 1 ml *asam klorida P* dan titrasi kelebihan *iodum* dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

*Tiap ml iodium 0,1 N
setara dengan 3,203 mg SO₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terisi penuh, tertutup rapat dan hindarkan dari panas yang berlebihan.

NATRIUM NITROPRUSIDA

Sodium Nitroprusside

Dinatrium pentasianonitrosilferat(2-) dihidrat [13755-38-9]

$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

BM 297,95

Anhidrat [14402-89-2]

BM 261,92

Natrium Nitroprusida mengandung tidak kurang dari 99,0% $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Pemerian Serbuk atau hablur, coklat kemerahan; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding *Natrium Nitroprusida BPFI*; Bentuk dihidrat tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. [Catatan Gunakan alat kaca dengan aktinik rendah pada penetapan ini.] Spektrum serapan pada 350 nm - 700 nm dari larutan (1 dalam 135) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Natrium Nitroprusida BPFI*.

B. Larutkan 5 mg zat dalam 2 ml air, tambahkan 2 tetes *aseton P* dan 0,5 ml *natrium hidroksida 2 N*; terjadi warna jingga, warna akan berubah menjadi lembayung dengan penambahan 2 ml *asam asetat P*.

C. Larutan zat (1 dalam 4) menunjukkan reaksi nyala untuk *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 9,0% dan 15,0%.

Zat tidak larut Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 10,0 g zat dalam 50 ml air, panaskan di atas tangas uap selama 30 menit, saring, kemudian cuci residu dengan air dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap: residu tidak lebih dari 1 mg.

Klorida Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan baku klorida Larutkan 42,4 mg *kalium klorida P* dalam air hingga 100,0 ml. Tiap ml larutan mengandung 0,2 mg klorida.

Prosedur Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, dan pipet 1 ml *Larutan baku klorida* ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml yang lain, tambahkan ke dalam masing-masing labu 85 ml air. Ke dalam labu

yang berisi zat uji tambahkan 15 ml larutan *tembaga(II) sulfat P* (83 dalam 1000), campur dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap. Tambahkan dengan hati-hati larutan *tembaga(II) sulfat P* (83 dalam 1000) ke dalam labu yang berisi larutan baku klorida, sambil dicampur hingga diperoleh warna sesuai dengan warna pada labu pertama. Saring isi masing-masing labu dan buang 25 ml filtrat pertama. Ke dalam masing-masing 10 ml filtrat selanjutnya, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan campur. Kemudian tambahkan masing-masing 1 ml *perak nitrat 1 N*, campur: larutan uji tidak lebih keruh dari *Larutan baku klorida*.

Besi(III) sianida Tidak lebih dari 0,02%, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml *amonium asetat LP* yang telah diatur pH hingga 4,62 dengan penambahan *asam asetat 1 N*. Bagi larutan ini menjadi 2 bagian (A dan B) dalam masing-masing labu tentukur 50-ml. Tambahkan ke dalam labu B 1,0 ml larutan segar *kalium besi (III) sianida P*, mengandung 78 µg per ml. Ke dalam kedua labu tambahkan 5 ml larutan *besi (II) amonium sulfat P* (1 dalam 1000), encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan kedua labu selama 1 jam dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 720 nm, menggunakan larutan blangko yang dibuat dengan melarutkan 250 mg zat dalam 10 ml *amonium asetat LP* (pH 4,62) dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Serapan larutan dalam labu A tidak lebih dari serapan larutan dalam labu B dikurangi dengan serapan larutan dalam labu A.

Besi(II) sianida Tidak lebih dari 0,02%, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 2,0 g dalam 40 ml air, bagi larutan menjadi 2 bagian (A dan B), dalam masing-masing labu tentukur 50-ml. Ke dalam labu B tambahkan 2 ml larutan segar *kalium besi(II) sianida P*, mengandung 200 µg per ml. Ke dalam kedua labu tambahkan masing-masing 0,2 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama tepat 20 menit dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 695 nm, menggunakan larutan blangko yang dibuat dengan melarutkan 1,0 g zat dalam air hingga 50 ml. Serapan larutan dalam labu A tidak lebih dari serapan larutan dalam labu B dikurangi serapan larutan dalam labu A.

Sulfat Tidak lebih dari 0,01%.

Larutan uji Larutkan 5,0 g zat dalam air hingga 250,0 ml, saring larutan ke dalam labu alas datar berskala 250 ml.

Larutan baku sulfat Larutkan 15 mg *natrium sulfat anhidrat P* dalam air hingga 100,0 ml. Tiap ml larutan mengandung 0,1 mg sulfat. Pipet 5 ml *Larutan baku sulfat* ke dalam labu alas datar berskala 250 ml, encerkan hingga volume sama dengan volume *Larutan uji*.

Prosedur Ke dalam masing-masing labu *Larutan uji* dan *Larutan baku* tambahkan 10 tetes *asam asetat glasial P* dan 5 ml *barium klorida 1 N*, biarkan selama 10 menit.

Letakkan kedua labu pada lampu fluoresensi: *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan baku sulfat*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera natrium nitroprusida adalah steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Natrium Nitroprusida untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera natrium nitroprusida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Natrium Nitroprusida untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 130 ml *air bebas klorida P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode perak-perak klorida.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 14,90 mg $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, diperbolehkan antara 15° dan 30°.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

NATRIUM NITROPRUSIDA UNTUK INJEKSI **Sodium Nitroprusside for Injection**

Natrium Nitroprusida untuk Injeksi adalah Natrium Nitroprusida yang sesuai untuk penggunaan parenteral. Mengandung Natrium Nitroprusida, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Natrium Nitroprusida BPFI*; Bentuk dihidrat tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Masukkan 50 mg zat dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 10 ml larutan *asam askorbat P* (1 dalam 50), campur. Tambahkan 1 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 10) dan tambahkan 1 sampai 2 ml *natrium hidroksida 1 N* tetes demi tetes: terjadi warna biru yang tidak stabil.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih 0,05 unit Endotoksin FI per µg neomisin.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 15,0%.

Syarat lain Memenuhi *Identifikasi A* dalam *Natrium Nitroprusida* dan memenuhi syarat *Sterilitas* <71>, *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7,1 Larutkan 1,36 g kalium fosfat monobasa *P* dan 5,2 ml larutan tetrabutylamonium hidroksida *P* dalam metanol *P* (1 dalam 4) dalam air hingga 1000 ml dan atur pH hingga 7,1 dengan penambahan asam fosfat *P* atau larutan tetrabutylamonium hidroksida *P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 7,1* - asetonitril *P* (lebih kurang 70:30). [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah selama prosedur berikut.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Nitroprusida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku 1 (jika pada etiket tertera hanya total isi wadah) Pindahkan isi satu wadah natrium nitroprusida ke dalam labu tentukur 100-ml dengan bantuan *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji 2 (jika pada etiket tertera jumlah natrium nitroprusida dalam volume larutan terkonstitusi) Konstitusikan natrium nitroprusida untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Encerkan larutan terkonstitusi secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, natrium nitroprusida, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dalam wadah atau larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$L\left(\frac{C}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah dalam mg natrium nitroprusida dalam wadah atau dalam volume larutan terkonstitusi; *C* adalah kadar *Natrium Nitroprusida BPFI* dalam mg per ml

Larutan baku; *D* adalah kadar natrium nitroprusida dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dalam wadah seperti tertera pada etiket atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan. Dalam *Wadah padatan steril* tidak tembus cahaya seperti tertera pada *Injeksi*.

INJEKSI NATRIUM PERTEKNETAT $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Sodium Pertechnetate $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Injection

Natrium Perteknetat ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) [23288-60-0]

Injeksi Natrium Perteknetat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ adalah larutan steril, sesuai untuk pemakaian intravena atau oral, mengandung teknisium radioaktif $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dalam bentuk natrium perteknetat dan *natrium klorida P* secukupnya untuk membuat larutan isotonis. Teknisium-99m adalah nuklida radioaktif yang terbentuk dari peluruhan radioaktif molibdenum 99. Molibdenum 99 adalah isotop radioaktif dari molibdenum dan dapat dibuat dari penembakan neutron molibdenum 98 atau hasil fisi uranium.

Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang tertera pada etiket, ditetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Bentuk kimia lain $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tidak lebih dari 5,0% dari total radioaktivitas.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 0,144 MeV yang sama seperti pada $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per ml injeksi; *V* adalah dosis total maksimum yang dianjurkan, dalam ml, pada saat kadaluarsa.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5.

Kemurnian radiokimia Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan sejumlah volume injeksi yang diencerkan secukupnya hingga memberikan laju cacahan lebih kurang 20.000 cacahan per menit, pada kertas kromatografi berukuran 300 mm x 25 mm. Eluasi secara kromatografi menaik dengan fase gerak campuran *aseton P-asam klorida 2 N* (80:20). Keringkan kertas kromatografi di udara. Tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatogram menggunakan detektor radiasi terkolimasi. Radioaktivitas pita perteknetat tidak kurang dari 95% dari radioaktivitas total yang digunakan

sebagai baku dan harga R_f pita perteknetat (lebih kurang 0,9) berada pada batas lebih kurang 10,0% dari harga R_f natrium perteknetat ^{99m}Tc yang digunakan sebagai baku dan ditetapkan dengan cara yang sama.

Kemurnian radionuklida Lakukan penetapan radioaktivitas masing-masing cemaran radionuklida, dalam kBq per MBq (μCi per mCi) teknisium-99m, dalam injeksi menggunakan alat pencacah yang sesuai, seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*.

Untuk injeksi yang dibuat dari teknisium-99m yang diturunkan dari molibden-99 induk yang berasal dari penembakan molibdenum stabil dengan neutron.

MOLIBDENUM 99 Dalam Injeksi dapat ditunjukkan oleh spektrum sinar gamma yang karakteristik. Puncak energi yang paling menonjol dari nuklida radioaktif ini mempunyai energi 0,181 MeV, 0,740 MeV, dan 0,780 MeV. Molibdenum 99 meluruh dengan waktu paro 66,0 jam. Jumlah molibdenum 99 tidak lebih besar dari 0,15 kBq per MBq (0,15 μCi per mCi) teknisium-99m per dosis injeksi pada saat penggunaan.

CEMARAN RADIONUKLIDA PEMANCAR SINAR GAMMA LAIN Total cemaran radionuklida pemancar sinar gamma lain tidak lebih besar dari 0,5 kBq per mBq (0,5 μCi per mCi) teknisium-99m, dan tidak lebih dari 92 kBq (2,5 μCi) per dosis injeksi pada saat penggunaan.

Untuk injeksi yang dibuat dengan teknisium-99m yang berasal dari molibdenum 99 induk yang terbentuk dari fisi uraian-cemaran pemancar sinar beta.

MOLIBDENUM-99 Memenuhi syarat untuk injeksi yang dibuat dari penembakan molibdenum stabil dengan neutron.

IODUM-131 Puncak energi yang paling menonjol dari radionuklida ini mempunyai energi 0,364 MeV, Iodum 131 meluruh dengan waktu paro 8,08 hari. Kadar iodum-131 tidak lebih dari 0,05 kBq per MBq (0,05 μCi per mCi) teknisium-99m pada saat penggunaan.

RUTENIUM-103 Puncak energi yang paling menonjol dari radionuklida mempunyai energi 0,497 MeV. Retenium-103 meluruh dengan waktu paro 39,5 hari. Kadar rutenium-103 tidak lebih dari 0,05 kBq per MBq (0,05 μCi per mCi) teknisium-99m pada saat penggunaan.

STRONSIUM-89 Tetapkan stronsium-89 dalam injeksi dengan sistem pencacah yang sesuai untuk deteksi radiasi partikulat. Stronsium-89 meluruh oleh emisi beta dengan energi maksimum sebesar 1,463 MeV, dan waktu paro 52,7 hari. Stronsium-89 tidak lebih dari 0,0006 kBq per MBq (0,0006 μCi per mCi) teknisium-99m pada saat penggunaan.

STRONSIUM-90 Tetapkan stronsium-90 dalam injeksi dengan sistem pencacah yang sesuai untuk deteksi radiasi partikulat. Stronsium-90 meluruh oleh emisi beta dengan energi maksimum sebesar 0,546 MeV, dan waktu paro 27,7 tahun. Stronsium-90 tidak lebih dari

0,0006 kBq per MBq (0,0006 μCi per mCi) teknisium-99m pada saat penggunaan.

CEMARAN RADIONUKLIDA LAIN Tidak lebih dari 0,01% berasal dari pemancar sinar beta dan sinar gamma yang lain pada saat penggunaan. Tidak lebih dari 0,001 Bq cemaran pemancar alfa per 1 MBq (atau 0,001 mCi cemaran pemancar alfa per 1 mCi) teknisium-99m pada saat penggunaan.

Kemurnian kimia

Aluminium Tidak lebih dari 10 μg per ml (Ditetapkan jika dalam membuat injeksi, pemisahan dilakukan menggunakan kolom alumina).

Larutan baku aluminium Timbang saksama 35,17 mg aluminium kalium sulfat dodekahidrat P larutkan dalam air sampai 1000,0 ml (mengandung aluminium 2 μg per ml).

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan baku aluminium* ke dalam masing-masing dua labu tentukur 50-ml. Pada tiap labu tambahkan 3 tetes *metil jingga LP* dan 2 tetes *amonium hidroksida 6 N*, kemudian tambahkan *asam klorida 0,5 N* tetes, hingga larutan menjadi merah. Pada salah satu labu tambahkan 25 ml *natrium tioglikolat LP* dan pada labu yang lain tambahkan 1 ml *dinatrium etilendiamin tetraasetat LP*. Pada masing-masing labu tambahkan 5 ml *eriokrom sianin LP* dan 5 ml *dapar asetat LP*, dan tambahkan air sampai tanda. Tetapkan segera serapan larutan yang mengandung *natrium tioglikolat LP* pada panjang gelombang serapan maksimum 535 nm, menggunakan *dinatrium etilendiamin tetraasetat LP* sebagai blangko. Ulangi prosedur dua kali masing-masing menggunakan 1,0 ml Injeksi. Hitung kadar aluminium dalam μg per ml dalam injeksi, dengan rumus;

$$20 \left(\frac{T_U}{T_S} \right)$$

T_U dan T_S berturut-turut adalah *Larutan uji* dan *Larutan baku aluminium*.

Metil etil keton Tidak lebih dari 0,1% (Ditetapkan jika dalam membuat injeksi, pemisahan dilakukan dengan ekstraksi cair-cair). Masukkan 1,0 ml injeksi dalam wadah yang sesuai dan encerkan dengan air hingga 20,0 ml. Tambahkan 2,0 ml larutan *natrium hidroksida 1 N*, campur, tambahkan 2,0 ml *iodum 0,1 N* tetes demi tetes, dan campur. Pada waktu yang sama buat larutan baku menggunakan 1,0 ml larutan metil etil keton (1 dalam 1000) dalam jenis wadah yang sama, dan encerkan dengan air sampai 20,0 ml. Tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1 N*, campur, tambahkan 2,0 ml larutan *iodum 0,1 N* tetes demi tetes, dan campur. Setelah dua menit, kekeruhan larutan uji tidak melebihi larutan baku.

Syarat lain Memenuhi syarat *Injeksi*, kecuali injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi dan bahwa tidak

harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Volume dalam wadah*.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi) per ml Injeksi Natrium Perteknetat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem kalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, atau dosis ganda.

Penandaan Jika digunakan secara intravena, kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada penandaan juga tertera: (1) Saat dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sebagai natrium perteknetat dinyatakan sebagai MBq (μCi per mCi) total dan per ml pada saat kalibrasi, (3) Penjelasan cara pemberian obat, oral atau intravena, (4) Tanggal kadaluarsa, (5) Pernyataan: "Awas bahan radioaktif", (6) Informasi bahwa dalam menghitung dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (7) Waktu paro $^{99\text{m}}\text{Tc}$ adalah 6,0 jam, (8) Jika injeksi dibuat dari malibdenum 99 yang dihasilkan dari pembelahan uranium harus dicantumkan pada etiket.

NATRIUM SALISILAT Sodium Salicylate

natrium-2-salisilat [54-21-7] BM 160,10

Natrium Salisilat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk mikrohablur atau amorf atau keping, tidak berwarna, atau merah muda lemah; tidak berbau atau bau khas lemah, dan dipengaruhi cahaya. Larutan segar (1 dalam 10) bereaksi netral atau asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut secara lambat dalam air dan dalam gliserin; sangat mudah larut dalam air mendidih dan dalam etanol mendidih; larut secara lambat dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan reaksi *Salisilat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

Sulfit atau Tiosulfat Tambahkan 1 ml *asam klorida P* ke dalam larutan 1,0 g dalam 20 ml air, saring tidak lebih dari 0,15 ml *iodum 0,10 N* diperlukan untuk menghasilkan warna kuning pada filtrat.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 2 g dalam

46 ml air, tambahkan 4 ml *asam klorida 3 N* sambil tetap diaduk, saring, dan gunakan 25 ml filtrat.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml. Tambahkan 100 ml *asam asetat glasial P*, aduk hingga larut sempurna. Tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 16,01 mg $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

NATRIUM SITRAT Sodium Citrate

$\text{CH}_2(\text{COONa})\text{C}(\text{OH})(\text{COONa})\text{CH}_2\text{COONa}$

Trinatrium sitrat (anhidrat) [68-04-2] BM 258,07
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$ (anhidrat)
Dihidrat [6132-04-3] BM 294,10

Natrium Sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung dua molekul air berbentuk hidrat, mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk putih.

Kelarutan Dalam bentuk hidrat mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Natrium* dan *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

B. Pada pemijaran, menghasilkan residu alkali yang mengeluarkan gelembung gas bila ditambahkan *asam klorida 3 N*.

Kebasaan Larutan 1,0 g zat dalam 20 ml air bereaksi basa terhadap *kertas lakmus P*, tambahkan 0,20 ml *asam sulfat 0,1 N*, kemudian tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP*: tidak terjadi warna merah muda.

Air <1031> Metode III Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk anhidrat; antara 10,0% dan 13,0% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan pada suhu 180° selama 18 jam.

Tartrat Pada larutan 1 g zat dalam 2 ml air, tambahkan 1 ml *kalium asetat LP* dan 1 ml *asam asetat 6 N*. Gores

dinding tabung dengan batang kaca: tidak terbentuk endapan kristal.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj. Larutkan sejumlah zat setara dengan 4,4 g natrium sitrat anhidrat dalam 50 ml air sebagai *Larutan persediaan*. Pipet 12 ml *Larutan persediaan* ke dalam tabung Nessler 50 ml (*Larutan uji*). Pipet 11 ml *Larutan persediaan* ke dalam tabung Nessler 50 ml yang berisi 1,0 ml *Larutan baku timbal* (*Larutan monitor*). Pipet 1 ml *Larutan baku timbal* dan 11 ml air ke dalam tabung Nessler ketiga (*Larutan baku*). Lanjutkan seperti tertera pada *Prosedur*. Abaikan pengenceran hingga 50 ml.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat yang telah dikeringkan pada suhu 180° selama 18 jam, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml. Tambahkan 100 ml *asam asetat glasial P*, aduk sampai larut sempurna dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 8,602 mg $C_6H_5Na_3O_7$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NATRIUM TETRABORAT BORAKS Sodium Tetraborate

Boraks [1303-96-4] BM 381,37
 $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$
Anhidrat [1330-43-4] BM 201,22

Natrium Tetraborat mengandung sejumlah $Na_2B_4O_7$, yang setara dengan tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 105,0% $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$.

Pemerian Hablur transparan tidak berwarna atau serbuk hablur putih; tidak berbau. Larutan bersifat basa terhadap fenolftalein. Pada waktu mekar di udara kering dan hangat, hablur sering dilapisi serbuk warna putih.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam air mendidih dan dalam gliserin; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) memberikan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan reaksi *Borat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Karbonat dan Bikarbonat Ke dalam tabung reaksi yang berisi 5 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N*: tidak terbentuk gelembung-gelembung gas.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g dalam campuran 16 ml

air dan 6 ml *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 g zat, larutkan dalam 50 ml air, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 1 N LV*. [Catatan Pemanasan di atas tangas uap mungkin diperlukan untuk menambah kelarutan.]

*Tiap ml asam klorida 0,5 N
setara dengan 95,34 mg $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NATRIUM TIOSULFAT Sodium Thiosulfate

Dinatrium tiosulfat pentahidrat [10102-17-7] BM 248,19
 $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$
Anhidrat [7772-98-7] BM 158,11

Natrium Tiosulfat mengandung $Na_2S_2O_3$ tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur besar, tidak berwarna atau serbuk hablur kasar. Mengkilap dalam udara lembab dan mekar dalam udara kering pada suhu lebih dari 33°. Larutan netral atau basa lemah terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Pada larutan (1 dalam 10) tambahkan beberapa tetes *iodium LP*: warna hilang.

B. Pada larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B*, reaksi *Tiosulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode III* Antara 32,0% dan 37,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 40° s- 45° selama 16 jam, menggunakan lebih kurang 1,0 g zat yang ditimbang saksama.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N*, menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dengan 10 ml air dalam labu generator arsin. Tambahkan 15 ml *asam nitrat P* dan 5 ml *asam perklorat P*, campur dan panaskan hati-hati hingga terbentuk asap asam perklorat. Dinginkan, bilas dinding labu dengan air, panaskan lagi hingga terbentuk asap. Dinginkan lagi, bilas dinding labu dan panaskan hingga

terbentuk asap. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 52 ml dan tambahkan 3 ml *asam klorida P*.

Kalsium Larutkan 1 g zat dalam 20 ml air dan tambahkan beberapa ml *amonium oksalat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 10 ml air, tambahkan perlahan-lahan 5 ml *asam klorida 3 N*, uapkan di atas tangas uap hingga hampir kering dan panaskan residu pada suhu 150° selama 1 jam. Tambahkan 15 ml air pada residu, dididihkan hati-hati selama 2 menit dan saring. Panaskan filtrat hingga mendidih, tambahkan *air brom LP* secukupnya hingga larutannya jernih dan terdapat sedikit kelebihan brom. Didihkan sampai kelebihan brom hilang, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 1 N*. Encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 30 ml air. Jika perlu tambahkan *asam klorida 3 N*, hingga pH antara 6,2 dan 6,7 dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

*Tiap ml iodium 0,1 N
setara dengan 15,81 mg Na₂S₂O₃*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI NATRIUM TIOSULFAT

Sodium Thiosulfate Injections

Injeksi Natrium Tiosulfat adalah larutan steril Natrium Tiosulfat dalam *Air untuk Injeksi* yang baru dididihkan. Mengandung Na₂S₂O₃·5H₂O tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada reaksi *Natrium Tiosulfat*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per mg natrium tiosulfat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 9,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g natrium tiosulfat,

masukkan ke dalam wadah yang sesuai, atur pH antara 6,2 dan 6,7 menggunakan *asam klorida 3 N*. Encerkan dengan air hingga lebih kurang 20 ml dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

*Tiap ml iodium 0,1 N
setara dengan 24,82 mg Na₂S₂O₃·5H₂O*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca Tipe I.

NEOMISIN SULFAT

Neomycin Sulfate

Neomisin Sulfat [1405-10-3]

Neomisin Sulfat adalah garam sulfat dari neomisin, zat antibakteri yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Streptomyces fradiae* Waksman (Familia *Streptomycetaceae*), atau campuran dari dua atau lebih bentuk garam. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 600 µg neomisin per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai agak kuning atau padatan kering mirip es; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopik; larutannya memutar bidang polarisasi ke kanan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µl larutan yang mengandung (1) zat uji 20 mg per ml dan (2) *Neomisin Sulfat BPFI* 20 mg per ml pada lempeng kromatografi silika gel, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak campuran air-amonium hidroksida P-aseton P (71,5:8,5:20) yang dibuat segar dan biarkan merambat sampai lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan panaskan pada suhu 105° selama 1 jam. Semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* dalam *butanol P* (1 dalam 100), panaskan pada suhu 105° selama 5 menit, amati kromatogram: harga *R_f* bercak merah utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan 5 ml *asam sulfat 15 N* dan panaskan pada suhu 100° selama 100 menit. Biarkan dingin, tambahkan

10 ml *xilen P*, kocok selama 10 menit. Biarkan memisah, dan enaptuankan lapisan xilen. Pada lapisan xilen tambahkan 10 ml *p-bromoanilin LP*, kocok: terjadi warna merah muda terang setelah dibiarkan.

C. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 33 mg zat per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Syarat lain Neomisin sulfat yang akan digunakan untuk pembuatan salep mata memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> menurut *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

NEOMISIN UNTUK INJEKSI

Neomycin for Injection

Neomisin untuk Injeksi mengandung neomisin sulfat setara dengan neomisin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Prosedur untuk basitrasin, neomisin, dan polimiksin B* dalam *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih 1,30 unit Endotoksin FI per mg neomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penyaring Membran dalam Uji Sterilitas Produk*.

Syarat lain Memenuhi syarat *pH* dan *Susut pengeringan* seperti tertera pada *Neomisin Sulfat* dan *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji 1 (jika dikemas untuk pembuatan) Konstitusikan neomisin untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Ambil semua isi yang dapat diambil, menggunakan jarum hipodermik dan siring yang sesuai, encerkan dengan *Dapar no 3* hingga kadar yang diinginkan.

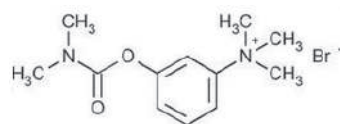
Larutan uji 2 (jika dikemas untuk pembuatan dan pada etiket tertera jumlah neomisin dalam volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan satu wadah neomisin untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi dan encerkan dengan *Dapar no 3* hingga kadar yang diinginkan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama dan diencerkan secara kuantitatif dengan *Dapar no 3* hingga diperoleh enceran larutan uji dengan kadar yang setara dengan nilai tengah *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

NEOSTIGMIN BROMIDA

Neostigmine Bromide



(*m*-Hidroksifenil)trimetilamonium bromida dimetil karbamat [114-80-7]
 $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ BM 303,20

Neostigmin Bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih; tidak berbau; higroskopis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Neostigmin Bromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*,

menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Neostigmin Bromida BPFI*.

B. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Bromida* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 171° dan 176°, disertai peruraian.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Sulfat Larutkan 250 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N* dan 1 ml *barium klorida LP*: tidak segera terbentuk kekeruhan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam campuran 70 ml *asam asetat glasial P* dan 20 ml *raksa(II) asetat LP*, tambahkan 4 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 30,32 mg $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET NEOSTIGMIN BROMIDA

Neostigmine Bromide Tablet

Tablet Neostigmin Bromida mengandung Neostigmin Bromida, $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Neostigmin Bromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg neostigmin bromida ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *etanol P*, saring tiap kali ekstraksi. Uapkan kumpulan filtrat dengan aliran *nitrogen P*, hingga kering. Larutkan residu dalam 10 ml air, pindahkan ke dalam corong pisah 125 ml dengan bantuan 5 ml air, ekstraksi dengan 15 ml *eter P* dan lakukan pengujian berikut:

A. Uapkan 3 ml lapisan air di atas tangas uap dengan aliran *nitrogen P* hingga kering. Larutkan residu dalam 1 ml *etanol P*, hangatkan jika perlu. Tambahkan 5 ml *kloroform P*, saring, uapkan filtrat dengan aliran *nitrogen P* hingga kering, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit: spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada

bilangan gelombang yang sama seperti pada *Neostigmin Bromida BPFI*.

B. Bagian dari lapisan air menunjukkan reaksi *Bromida* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Pada waktu interval tertentu, keluarkan 30 ml alikuot, dan saring. Pipet masing-masing 10 ml dari setiap alikuot, larutan baku *Neostigmin Bromida BPFI* dan air sebagai blangko, ke dalam corong pisah 125 ml. Lakukan penetapan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* mulai dengan “tambahkan 15 ml larutan”.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Neostigmin Bromida BPFI*, larutkan dalam air dan encerkan dengan air secara bertahap hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 50 mg neostigmin bromida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml air, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit, tambahkan air sampai tanda, kocok dan saring. Pipet 4 ml filtrat yang jernih ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji* dan *Larutan baku* masing-masing ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan 15 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 25 mg *heksanitrodifenilamina P* dalam *metilen klorida P* hingga 250 ml, tanpa digerus atau dipanaskan. Kemudian tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 5 N*, kocok kuat selama 30 detik. Ekstraksi lapisan air tiga kali, tiap kali dengan 15 ml *metilen klorida P*, kumpulkan lapisan metilen klorida dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *metilen klorida P* sampai tanda. Ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm, menggunakan *metilen klorida P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg zat, neostigmin bromida, $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1,25C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Neostigmin Bromida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NEOSTIGMIN METILSULFAT

Neostigmine Methysulfate

(*m*-Hidroksifenil) trimetilamonium metil sulfat
dimetilkarbamat [51-60-5]
 $C_{13}H_{22}N_2O_6S$ BM 334,39

Neostigmin Metilsulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Neostigmin Metilsulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Neostigmin Metilsulfat BPFI*.

B. Masukkan lebih kurang 1 mg zat ke dalam cawan porselen kecil, tambahkan 2 ml air dan 0,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5), uapkan di atas tangas uap hingga kering. Pindahkan residu ke dalam tabung reaksi kecil, panaskan segera di dalam tangas cairan yang sesuai yang sama selama lebih kurang 30 detik. Dinginkan, larutkan residu dalam 0,5 ml air, dinginkan dalam air es dan tambahkan 1 ml *asam diazobenzenesulfonat LP*: terjadi warna merah ceri.

C. Campurkan lebih kurang 20 mg zat dengan 500 mg *natrium karbonat P* di dalam krus kecil dan panaskan campuran hingga melebur. Didihkan massa yang telah lebur dengan 10 ml air hingga hancur, dan saring. Tambahkan ke dalam filtrat beberapa tetes *air brom LP*, panaskan hingga mendidih, asamkan dengan *asam klorida P*, dan didihkan untuk menghilangkan kelebihan brom: larutan yang diperoleh menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 144° dan 149°; lakukan penetapan terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 300 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Pada 10 ml larutan (1 dalam 50) tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*: tidak segera terjadi opalesensi.

Ion Sulfat Pada 10 ml larutan (1 dalam 50) tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N* dan 1 ml *barium klorida LP*: tidak segera terbentuk kekeruhan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 ml, larutkan dalam 150 ml air, tambahkan 40 ml *natrium hidroksida 2,5 N*. Hubungkan labu dengan alat destilasi dengan kondensor yang bagian ujungnya tercelup dalam 25 ml larutan *asam borat P* (1 dalam 25), destilasi lebih kurang 150 ml, tambahkan *ungu metil LP* ke dalam larutan, dan titrasi dengan *asam sulfat 0,02 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam sulfat 0,02 N
setara dengan 6,688 mg $C_{13}H_{22}N_2O_6S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI NEOSTIGMIN METILSULFAT

Neostigmine Methysulfate Injections

Injeksi Neostigmin Metilsulfat adalah larutan steril Neostigmin Metilsulfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung neostigmin metilsulfat, $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Neostigmin Metilsulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 1 mg neostigmin metilsulfat ke dalam cawan porselen kecil. Jika perlu, uapkan hingga 2 ml, tambahkan 0,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5), lanjutkan seperti tertera pada *Identifikasi B* pada *Neostigmin Metilsulfat*, mulai dari “uapkan di atas tangas uap”.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Neostigmin Metilsulfat BPFI*, larutkan dalam air dan encerkan secara bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi yang diukur saksama setara dengan lebih kurang 2 ml neostigmin metilsulfat ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera dalam *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Neostigmin Bromida*. Hitung jumlah dalam mg, $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

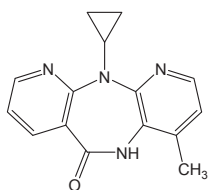
$$0,05 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Neostigmin Metilsulfat BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, terlindung cahaya.

NEVIRAPIN

Nevirapine



11-Siklopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b:2',3'-e] [1,4] diazepin-6-on [129618-40-2]

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

Hemihidrat

BM 266,30

BM 275,31

Nevirapin berbentuk anhidrat atau hidrat yang mengandung setengah molekul air. Mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol. Bentuk hidrat agak sukar larut dalam propilen glikol.

Baku Pembanding *Nevirapin Anhidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nevirapin Hemihidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*; [5,11-dihidro-6H-11-etil-4-metil-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on] ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ BM 254,29) tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*; [5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on] ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ BM 226,23) tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nevirapin BPFI*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,2% untuk nevirapin anhidrat; untuk nevirapin hemihidrat antara 3,1% dan 3,9%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran spesifik atau tidak spesifik Senyawa sejenis A nevirapin, senyawa sejenis B nevirapin dan senyawa sejenis C nevirapin masing-masing tidak lebih dari 0,2%; cemaran tidak spesifik lainnya tidak lebih dari 0,1%; total cemaran tidak lebih dari 0,6%.

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar amonium fosfat 0,025 M, Fase gerak, Larutan baku persediaan 1, Larutan baku persediaan 2, Larutan baku persediaan 3, dan Larutan Resolusi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 24 mg nevirapin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 4 ml *asetonitril P* dan 80 ml *Fase gerak*, sonikasi tidak kurang dari 15 menit. Biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* (lebih kurang 25 μl), rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B nevirapin, nevirapin, senyawa sejenis A nevirapin, cemaran C nevirapin, berturut-turut adalah lebih kurang 0,7; 1,0; 1,5 dan 2,8; resolusi, R , antara senyawa sejenis B nevirapin dan nevirapin tidak kurang dari 5,0 dan resolusi, R , antara nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 7,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 80 menit dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif untuk masing-masing cemaran; 1,3 untuk senyawa sejenis B nevirapin dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya; *C* adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot nevirapin dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak nevirapin dalam *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode V Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar amonium fosfat 0,025 M Timbang 2,88 g amonium fosfat monobasa *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 800 ml air. Atur pH hingga lebih kurang 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium fosfat 0,025 M-asetonitril P* (4:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Nevirapin Anhidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume campuran *Fase gerak-asetonitril P* (20:1), sonikasi selama lebih kurang 15 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml. [Catatan Jangan digunakan lebih dari 78 jam.]

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume campuran *Fase gerak-asetonitril P* (3:1), sonikasi selama lebih kurang 15 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,24 mg per ml.

Larutan baku persediaan 3 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume campuran *Fase gerak-asetonitril P* (2,2:1), sonikasi selama lebih kurang 30 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan resolusi Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan 1*, 3 ml *Larutan baku persediaan 2* dan 6 ml *Larutan baku persediaan 3* ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda [Catatan Jangan digunakan lebih dari 78 jam].

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 24 mg nevirapin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 4 ml *asetonitril P* dan 80 ml *Fase gerak*, sonikasi selama tidak

kurang dari 15 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L60* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* (lebih kurang 25 µl) dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B nevirapin, nevirapin, senyawa sejenis A nevirapin dan cemaran C nevirapin berturut-turut lebih kurang 0,7; 1,0; 1,5; dan 2,8; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B nevirapin dan nevirapin tidak kurang dari 5,0 dan resolusi, *R*, antara nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 7,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nevirapin, C₁₅H₁₄N₄O, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$833,33C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Etiket menyatakan anhidrat atau hemihidrat.

SUSPensi ORAL NEVIRAPIN

Nevirapine Oral Suspension

Suspensi Oral Nevirapin mengandung nevirapin, C₁₅H₁₄N₄O, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket

Baku pembanding *Nevirapin Anhidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nevirapin Hemihidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*, [5,11-dihidro-6H-11-etil-4-metil-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on] (C₁₄H₁₄N₄O BM 254,29); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*, [5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] 1,4]

diazepin-6-on] ($C_{12}H_{10}N_4O$ BM 226,23); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran etil asetat *P-isopropanol P-amonium hidroksida pekat P* (18:2:0,1).

Pereaksi besi(III) klorida-kalium besi(III) sianida Larutkan lebih kurang 1,35 g *besi(III) klorida P* dalam 25 ml air. Larutkan lebih kurang 1,64 g *kalium besi(III) sianida P* dalam 25 ml air. Campur kedua larutan segera sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang sejumlah *Nevirapin Anhidrat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 10 mg nevirapin ke dalam tabung bersumbat kaca 8 ml. Pipet 2 ml *kloroform P* ke dalam tabung dan kocok, biarkan lapisan memisah. Pindahkan lapisan bawah menggunakan pipet kaca Pasteur sekali pakai dan masukkan ke dalam wadah yang lain.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi lapis tipis yang dilapisi silika gel 60 F₂₅₄ setebal 0,25 mm. Biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, eluasi hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang 6 - 7 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan tandai bercak. Semprot lempeng dengan penampak bercak *Pereaksi besi(III) klorida-kalium besi(III) sianida*. Harga R_f bercak utama berwarna biru (lebih kurang 0,4-0,5) yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 cfu per ml dan total campuran jamur dan ragi tidak lebih dari 50 cfu per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 2: 25 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{14}N_4O$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran etanol mutlak *P-air* (1:1).

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P* (77:23), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 10 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI* dan 15 mg *metil paraben P* ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan

dalam lebih kurang 2 ml *Pengencer* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 28 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 2 ml *Pengencer* dan sonikasi lebih kurang 1 menit. [Catatan Pada kondisi ini zat belum terlarut sempurna.] Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda dan amati larutan secara visual untuk memastikan zat terlarut sempurna. Kadar larutan lebih kurang 56 μ g per ml nevirapin.

Larutan uji Kocok perlahan botol dengan membolak-balikkan dari sisi ke sisi selama lebih kurang 10 detik. Zat uji harus bebas gelembung udara dan tidak boleh disonikasi. Gunakan pipet yang sesuai dengan rentang volume 1-10 ml, pipet 5 ml zat yang setara dengan lebih kurang 50 mg nevirapin. Bersihkan kelebihan suspensi oral yang menempel pada bagian luar ujung pipet dengan hati-hati, sehingga tidak menyentuh lubang pipet. Masukkan ke dalam labu disolusi dalam waktu 1-2 detik dengan cara memasukkan ujung pipet di antara dayung dan sisi labu disolusi, kira-kira 1 cm di bawah permukaan media disolusi. Dengan cara yang sama, masukkan zat ke dalam labu disolusi yang lain. Setelah 45 menit, ambil 5 ml larutan dari masing-masing labu disolusi, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 μ m, buang 2 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm, kolom pelindung 3,9 mm x 20 mm, berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara nevirapin dan metil paraben tidak kurang dari 5,0 dan faktor ikutan untuk puncak nevirapin tidak lebih dari 1,8. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 14 menit dan ukur respons puncak nevirapin. Hitung persentase $C_{15}H_{14}N_4O$, yang terlarut dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right) \left(\frac{900}{V} \right)$$

C_s adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C adalah kadar dalam mg per ml suspensi oral yang tertera pada etiket; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 900 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; V adalah volume dalam ml suspensi oral yang digunakan dan 100 adalah faktor konversi ke persen.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{14}N_4O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran yang diperoleh tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar kalium fosfat, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, dan Larutan baku persediaan, Penetapan bobot dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran yang tidak diketahui dalam suspensi oral, dengan rumus:

$$200 \left(\frac{C}{W_U} \right) \left(\frac{W_A}{5} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right) \left(\frac{100}{L} \right)$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W_U* adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; *W_A* adalah bobot dalam g per 5 ml suspensi oral yang diperoleh seperti tertera pada *Penetapan bobot*; *L* adalah jumlah mg per ml suspensi oral nevirapin seperti tertera pada etiket; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak nevirapin dalam *Larutan baku*. [Catatan Bahan tambahan dan hasil degradasi produk tidak termasuk dalam penetapan cemaran.]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-metanol P (80:20).

Dapar kalium fosfat Larutkan 13,6 g kalium fosfat monobasa P ke dalam lebih kurang 1900 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P. Pindahkan ke dalam labu tentukur 2000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan.

Larutan A Campuran *Dapar kalium fosfat-asetonitril P* (97:3).

Larutan B Campuran *Dapar kalium fosfat-asetonitril P* (76:24).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 20 ml *metanol P*, sonikasi dengan sesekali diaduk sampai larut. Tambahkan air sampai lebih kurang 1 cm di bawah permukaan, biarkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan cemaran persediaan Timbang saksama lebih kurang masing-masing 3 mg *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20 ml *metanol P*, sonikasi sampai larut. Tambahkan air sampai lebih kurang 1 cm di bawah permukaan, biarkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 15 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan cemaran persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Penetapan bobot Gunakan pipet yang sesuai dengan rentang volume 1 - 10 ml, pipet sebanyak 5 ml, zat uji harus bebas dari gelembung udara. Masukkan ke dalam vial yang sudah ditara, dan catat bobot suspensi oral hingga lebih kurang 0,1 mg.

Larutan uji Gunakan pipet yang sesuai dengan rentang volume 1-10 ml, ambil zat uji setara dengan lebih kurang 60 mg nevirapin, harus bebas dari gelembung udara. Bersihkan kelebihan zat uji yang menempel pada bagian luar ujung pipet dengan hati-hati, sehingga tidak menyentuh lubang ujung pipet. Masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml yang sudah ditara. Catat bobot contoh mendekati ±0,1 mg. Tambahkan 40 ml *metanol P* dan sonikasi selama lebih kurang 5 menit dengan sesekali diaduk. Tambahkan air hingga lebih kurang 1 cm di bawah permukaan. Labu tidak boleh dikocok. Biarkan hingga mencapai suhu ruang dan encerkan dengan air sampai tanda. Kocok labu perlahan-lahan dan biarkan selama lebih kurang 5 menit.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom pelindung 12,5 mm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom analitik 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-1	100	0	Isokratik
1-31	100 → 0	0 → 100	Gradien linier
31-32	0 → 100	100 → 0	Gradien linier
32-42	100	0	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara

nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 3,0; resolusi, R , antara nevirapin dan senyawa sejenis B nevirapin tidak kurang dari 1,7; dan faktor ikutan dari puncak nevirapin tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, dalam tiap ml suspensi oral dengan rumus:

$$200 \left(\frac{C}{W_U} \right) \left(\frac{W_A}{5} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; W_A adalah bobot dalam g per 5 ml suspensi oral yang diperoleh seperti tertera pada *Penetapan bobot*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

TABLET NEVIRAPIN

Nevirapine Tablet

Tablet Nevirapin mengandung Nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nevirapin Anhidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nevirapin Hemihidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*, [5,11-dihidro-6H-11-etil-4-metil-dipirido [3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on] ($C_{14}H_{14}N_4O$ BM 254,29); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*, [5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on] ($C_{12}H_{10}N_4O$ BM 226,23); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg nevirapin ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 10 ml *diklorometan P*. Goyang larutan selama 30 - 60 detik. Saring melalui penyaring kaca masir hampa udara. Dengan menggunakan sebuah siring kaca lewatkan filtrat melalui penyaring teflon 0,45 μ m. Keringkan ekstrak pada suhu 105° selama tidak kurang dari 1 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya

pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nevirapin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *Dapar fosfat 0,1 M* pH 2,0; yang dibuat dengan mencampur 3,9 ml *asam fosfat pekat P* dengan 5,73 g *natrium fosfat monobasa P* dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu atur pH hingga 2,0 $\pm$ 0,02 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Alat tipe 2: 50 rpm, gunakan hanya dayung yang terbuat dari baja tahan karat, jangan menggunakan dayung yang dilapisi politetrafluoroetilen.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{14}N_4O$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pengencer dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 50 ml *etanol P* dan 250 ml *Media disolusi*. Sonikasi selama lebih kurang 20 menit hingga larut, biarkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama lebih kurang 7 mg *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 2 ml *Pengencer*, sonikasi hingga larut sempurna dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan resolusi Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan *Larutan baku persediaan 2* sampai tanda.

Larutan uji Lewatkan 20 ml alikuot melalui penyaring nilon atau serat kaca dengan porositas 0,45 μ m dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 13,5 μ g per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Lakukan penetapan persentase nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$ terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{W_S}{LC} \right) \left(\frac{D_S}{D_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

900 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; W_S adalah jumlah dalam mg *Nevirapin Anhidrat BPFI* yang digunakan; LC adalah jumlah dalam mg tablet yang tertera pada etiket; D_S adalah faktor disolusi pada *Larutan baku*; D_U adalah faktor disolusi dalam *Larutan uji*; r_U dan

r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 100 adalah faktor konversi ke persen.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{14}N_4O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran atau hasil degradasi yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran atau hasil degradasi yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Pengencer*, *Larutan resolusi*, *Larutan baku persediaan 1*, *Larutan baku persediaan 2* dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan baku persediaan 1* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,125 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 13 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran atau hasil degradasi dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$8000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{A}{L} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right) 100$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*; A adalah bobot rata-rata tablet dalam mg; L adalah jumlah mg nevirapin dalam tablet yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran atau hasil degradasi yang diperoleh dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak nevirapin dalam *Larutan baku*. Abaikan semua puncak pelarut atau bahan tambahan dan puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P* (77:23), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *etanol mutlak P-air* (1:1).

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan resolusi Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan 1* dan 25 ml *Larutan baku persediaan 2* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg nevirapin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan lebih kurang 150 ml *Pengencer*. Sonikasi lebih kurang 20 menit, dan kocok lebih kurang 20 menit. Biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus larutan dengan kecepatan lebih kurang 1500 rpm selama lebih kurang 5 menit. Pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 200-ml kedua dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dan buang 2 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara nevirapin dan senyawa sejenis *A nevirapin* tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

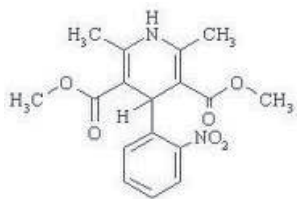
$$8000 C \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

NIFEDIPIN

Nifedipine



Dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(o-nitrofenil)-3,5-piridindikarboksilat [21829-25-4]

$C_{17}H_{18}N_2O_6$

BM 346,33

Nifedipin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; kuning; terurai oleh cahaya langsung.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton.

Baku pembanding *Nifedipin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Turunan Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI*, *Turunan Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI*.

[Catatan *Nifedipin* langsung terurai menjadi turunan nitrosofenilpiridin oleh cahaya biasa dan cahaya buatan pada panjang gelombang tertentu. Cahaya ultraviolet sangat berpengaruh dalam pembentukan turunan nitrofenilpiridin. Lakukan penetapan kadar dan semua pengujian di tempat gelap atau berfluoresensi keemasan atau cahaya aktinik rendah. Gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang tidak dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nifedipin BPFI*.

B. Ke dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 14 mg nifedipin tambahkan 1,0 ml kloroform *P* dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda, gunakan sebagai *Larutan uji*. Ukur serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang dari 450 - 200 nm menggunakan blangko metanol *P*. Spektrum serapan *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang utama yang sama seperti pada larutan *Nifedipin BPFI* yang diperlakukan sama.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> *Metode III* Antara 171° dan 175°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 600°.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Titrasi asam perklorat Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, masukkan ke dalam Erlenmeyer 250 ml, larutkan dalam 160 ml asam asetat glasial *P* dengan tangas ultrasonik. Tambahkan 3 tetes *p-naftolbenzein LP* dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV* sampai titik akhir warna hijau: tidak lebih dari 0,12 ml asam perklorat 0,1 *N* yang diperlukan untuk tiap gram nifedipin.

Klorida dan sulfat Pada 5,0 g zat dalam gelas piala 140 ml, tambahkan 4,0 asam asetat 6 *N* dan 46 ml air, dididihkan hati-hati di atas lempeng panas, dinginkan dan saring melalui kertas bebas klorida dan sulfat. Gunakan filtrat nifedipin untuk uji berikut.

Klorida Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pipet 2,5 ml filtrat nifedipin, masukkan ke dalam tabung pembanding warna, tambahkan 12,5 ml air. Pipet 10 ml larutan baku yang berisi 8,2 µg natrium klorida *P* per ml setara dengan 5 µg klorida per ml, masukkan ke dalam tabung pembanding warna yang lain, tambahkan 5,0 ml air. Ke dalam tiap tabung tambahkan 0,15 ml asam nitrat 0,3 *M* dan 0,3 ml perak nitrat *LP*. Opalesensi filtrat nifedipin yang terjadi tidak lebih kuat dari opalesensi larutan baku.

Sulfat Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pipet 1,5 ml larutan sulfat yang berisi kalium sulfat secukupnya dalam air dengan kadar sulfat 10 µg per ml masing-masing ke dalam 2 tabung pembanding warna, tambahkan berturut-turut ke dalam masing-masing tabung sambil dikocok terus-menerus 0,75 ml etanol *P*; 0,5 ml larutan barium klorida *P* 6,1% dan 0,25 ml asam asetat 6 *N*, kocok kembali selama 30 detik. Pipet 15 ml larutan sulfat ke dalam tabung I yang diberi tanda baku. Pipet 3 ml filtrat nifedipin dan 12 ml air ke dalam tabung II yang diberi tanda contoh. Kekeruhan yang terjadi pada tabung contoh tidak lebih kuat dari tabung baku.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 0,2% untuk masing-masing dimetil 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat dan dimetil-4-(2-nitrosofenil)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat, yang dikandung oleh masing-masing turunan nifedipin nitrofenilpiridin dan turunan nifedipin nitrosofenilpiridin. [Catatan *Hindarkan Larutan baku dan Larutan uji* dari cahaya aktinik, lakukan pengujian segera setelah *Larutan baku dan Larutan uji* disiapkan.]

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku nifedipin Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml), encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan pembanding A Timbang saksama sejumlah turunan *Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml), encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,6 µg per ml.

Larutan pembanding B Timbang saksama sejumlah turunan *Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml), encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,6 µg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan pembanding A*, *Larutan pembanding B*, ke dalam wadah, tambahkan 5,0 ml *Fase gerak*.

Larutan kesesuaian sistem Campur dengan volume sama *Larutan baku nifedipin*, *Larutan pembanding A* dan *Larutan pembanding B*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *analog* nitrofenilpiridin dan nitrosofenilpiridin tidak kurang dari 1,5; resolusi, *R*, antara turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%. Waktu retensi relatif turunan nitrofenilpiridin, turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin berturut-turut adalah lebih kurang 0,8; 0,9 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tiap senyawa sejenis dalam nifedipin yang digunakan dengan rumus:

$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Turunan Nifedipin BPFI* yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar [Catatan Hindarkan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dari cahaya aktinik, lakukan pengujian segera setelah *Larutan baku* dan *Larutan uji* disiapkan.] Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-metanol P* (50:25:25), dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml), encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg nifedipin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam 25 ml *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4.000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nifedipin, *C₁₇H₁₈N₂O₆*, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

KAPSUL NIFEDIPIN Nifedipine Capsule

Kapsul Nifedipin mengandung Nifedipin, *C₁₇H₁₈N₂O₆*, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nifedipin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, hindari pemaparan cahaya dan perlakukan dengan hati-hati. *Turunan Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI*, *Turunan Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI*. [Catatan *Nifedipin* langsung terurai menjadi turunan nitrosofenilpiridin oleh cahaya biasa dan cahaya pada panjang gelombang tertentu. Cahaya ultraviolet sangat berpengaruh dalam pembentukan turunan nitrofenilpiridin. Lakukan penetapan kadar dan semua pengujian di tempat gelap atau berfluoresensi keemasan atau cahaya aktinik rendah. Gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran etil asetat P -sikloheksan P (1:1).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,5 mm.

Penampak bercak Timbang berturut-turut 3 g *bismut subnitrat P* dan 30 g *natrium iodida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Nifedipin BPFI* dalam *diklormetan P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan uji Lubangi pangkal dari 3 kapsul dengan gunting, keluarkan semua isi kapsul masukkan ke dalam tabung sentrifuga, bilas gunting dengan lebih kurang 20 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Pipet 25 ml *diklormetan P* ke dalam tabung, tutup dan balikkan beberapa kali dan buang tekanan dalam tabung secara hati-hati. Tutup kembali tabung kemudian kocok hati-hati selama 1 jam. Sentrifus tabung selama 10 menit pada kecepatan 2000 - 2500 rpm. Keluarkan beningan dengan aspirasi menggunakan siring dan pipet 5 ml lapisan paling bawah ke dalam vial yang sesuai.

Prosedur Campur volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Totolkan dalam bentuk pita secara terpisah masing-masing 500 µl *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,5 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang terlindung cahaya dan telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara sampai tidak berbau. Segera amati pita di bawah cahaya UV 254 nm. Bercak utama berbentuk pita warna biru gelap. Harga R_f pita *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* masing-masing lebih kurang 0,3. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: masing-masing larutan memberikan pita kompak jingga muda dengan latar belakang kuning.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan LP (tanpa pepsin).

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 20 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Nifedipin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 340 nm. Dapat digunakan *metanol P* tidak lebih dari 1% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan media disolusi. [Catatan Penyaring harus diperiksa terhadap adanya nifedipin yang terserap.]

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Lubangi pangkal kapsul dengan gunting. Keluarkan isi kapsul ke dalam labu tentukur 200-ml, potong kapsul menjadi 2. Bilas gunting dan potongan kapsul dengan lebih kurang 20 ml *metanol P*, kumpulkan bilasan secara kuantitatif ke dalam labu tentukur di atas. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel-1 cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 350 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$C \left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; T adalah jumlah dalam mg nifedipin dalam kapsul seperti tertera pada etiket; D adalah kadar nifedipin dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Dimetil 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat, yang sesuai dengan turunan nifedipin nitrofenilpiridin tidak lebih dari 2% dan dimetil 4-(2-nitrosofenil)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat yang sesuai dengan turunan nifedipin nitrosofenilpiridin tidak lebih dari 0,5% relatif terhadap kadar nifedipin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan *Larutan baku nifedipin* dan *Larutan uji* terlindung cahaya aktinik. Segera lakukan pengujian terhadap *Larutan baku nifedipin* dan *Larutan uji*.]

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nifedipin*.

Larutan baku nifedipin Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Nifedipin*.

Larutan baku 1 Lakukan seperti *Larutan pembanding A* yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Nifedipin*, kecuali untuk pembuatan kadar akhir lebih kurang 6 µg per ml.

Larutan baku 2 Lakukan seperti *Larutan pembanding B* yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Nifedipin*, kecuali untuk pembuatan kadar akhir lebih kurang 1,5 µg per ml.

Larutan baku Pipet masing-masing 5 ml *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Campur sejumlah volume sama *Larutan baku nifedipin*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak turunan nitrofenilpiridin dan turunan nitrosofenilpiridin tidak kurang dari 1,5; resolusi, *R*, antara puncak turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin tidak kurang dari 1,0; dan simpangan baku relatif yang ditetapkan dari respons setiap turunan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%. Waktu retensi relatif untuk turunan nitrofenilpiridin, turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin berturut-turut lebih kurang 0,8; 0,9 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg masing-masing senyawa sejenis dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$C \left(\frac{V}{5} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar turunan *Nifedipin BPFI* yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>* [Catatan Lindungi *Larutan baku* dan *Larutan uji* dari cahaya aktinik. Lakukan *Penetapan kadar* segera setelah penyiapan *Larutan baku* dan *Larutan uji*].

Fase gerak dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nifedipin*.

Larutan uji Pindahkan seluruh isi 5 kapsul dengan bantuan sedikit *metanol P* ke dalam labu tentukur, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar nifedipin lebih kurang 0,1 mg per ml. Saring melalui penyaring tahan pelarut.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor

ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$C \left(\frac{V}{5} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada suhu antara 15° dan 25°.

TABLET LEPAS LAMBAT NIFEDIPIN Nifedipine Extended-Release Tablet

Tablet Lepas Lambat Nifedipin mengandung nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nifedipin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, hindari pemaparan cahaya dan perlakukan dengan hati-hati. *Turunan Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI*, *Turunan Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI*.

[Catatan *Nifedipin* langsung terurai menjadi turunan nitrosofenilpiridin oleh cahaya biasa dan cahaya buatan pada panjang gelombang tertentu. Cahaya ultraviolet sangat berpengaruh dalam pembentukan turunan nitrofenilpiridin. Lakukan *Penetapan kadar* dan semua pengujian di tempat gelap atau berfluoresensi keemasan atau cahaya aktinik rendah. Gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. *Larutan uji* dan *Larutan baku*; memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang yang sama.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali pengenceran lebih lanjut dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nifedipin*, kecuali pengenceran lebih lanjut dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang yang sama.

Disolusi <1231> *Uji 1* Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus mencantumkan memenuhi syarat *Uji 1 Disolusi FI*.

Media disolusi: 50 ml air

Alat tipe 7 Lakukan seperti tertera pada *Pelepasan obat* <961>: Antara 15 dan 30 rpm. Jangan gunakan cakram, tapi gunakan tangkai gelas pleksi 25 cm, sisi tablet ditempelkan pada tangkai dengan bantuan lem tidak larut air. Wadah larutan adalah tabung uji dengan panjang 150 - 200 mm dan pertahankan suhu tangas air pada $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$. Pada akhir setiap interval uji, sistem dipindahkan ke deret berikutnya berupa tabung uji baru berisi 50 ml *Media disolusi* segar.

Waktu: 4, 8, 12, 16, 20 dan 24 jam.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan *Pengencer* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,4 μm ; jika perlu encerkan dengan *Pengencer*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$, yang terlarut pada setiap interval waktu 4 jam, dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 338 nm menggunakan sel 0,5-cm. [Catatan Untuk periode 4 jam, tetapkan serapan pada 456 nm, dan gunakan penetapan ini untuk mengoreksi pengaruh bahan tambahan tablet.]

Toleransi Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ yang dilepaskan dan terlarut secara in vivo pada interval waktu tertentu memenuhi *Tabel Penerimaan 2* seperti tertera pada etiket.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut*
4	Antara 5-17%
8	-
12	Antara 43-80%
16	-
20	-
24	Tidak kurang dari 80%

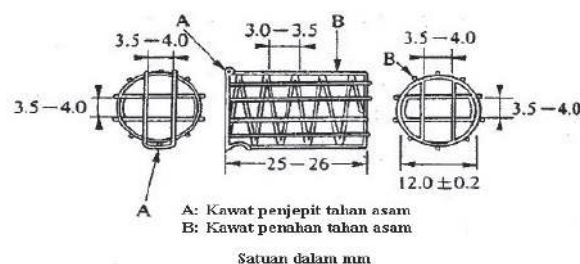
*Jumlah terlarut didasarkan pada jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus mencantumkan memenuhi syarat *Uji 2 Disolusi FI*.

Dapar Timbang 330,9 g *natrium fosfat dibasa P* dan 38 g *asam sitrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan air untuk melarutkan, tambahkan 10 ml *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Media disolusi: 900 ml campuran *Dapar*-larutan *natrium lauril sulfat P* 10%. Buat campuran 125,0 ml *Dapar* dengan 1000 ml larutan *natrium lauril sulfat P* 10% dan encerkan dengan air hingga 10.000 ml. Jika perlu atur pH hingga 6,8.

Alat tipe 2: 50 rpm dengan sinker seperti pada *Gambar*.



Gambar

Waktu: 3, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,11 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 350 nm dan kolom 12,5 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan uji* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah nifedipin, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ yang terlarut.

Toleransi Persentase jumlah nifedipin $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket memenuhi *Tabel penerimaan 2*.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
3	Antara 10-30%
6	Antara 40-65%
12	Tidak kurang dari 80%

Uji 3 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji 3 Disolusi FI*.

Untuk tablet nifedipin 30 mg.

Fase 1

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,05 M pH 7,5*.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 1 jam

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,034 mg per ml. [Catatan Jika perlu gunakan metanol *P* tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan *nifedipin*.]

[Catatan Setelah mencapai waktu, ambil tablet dari labu disolusi, letakkan pada *sinker*, dan pindahkan tablet dan *sinker* ke labu disolusi berisi media disolusi untuk Fase 2.] Lakukan penetapan jumlah *nifedipin*, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada Fase 1 dengan mengukur serapan alikuot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Fase 2

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan *P* tanpa enzim, mengandung *natrium lauril sulfat 0,5%*, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 1, 4, 8, dan 12 jam

Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,034 mg per ml. [Catatan Jika perlu gunakan metanol *P* tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan *nifedipin*.]

Prosedur Lakukan penetapan jumlah *nifedipin*, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ pada Fase 2 dengan mengukur serapan alikuot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase kumulatif jumlah *nifedipin*, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan yang tertera pada etiket memenuhi Tabel penerimaan 2.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut*
1	Tidak lebih dari 30%
4	Antara 30-55%
8	Tidak kurang dari 60%
12	Tidak kurang dari 80%

*Untuk setiap unit dosis, tambahkan persentase zat yang terlarut dalam *dapar fosfat 0,05M pH 7,5* dari Fase 1 ke dalam jumlah zat yang terlarut pada tiap waktu tertentu dari Fase 2.

Untuk tablet *nifedipin 60 mg*.

Fase 1

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,05M pH 7,5*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 25 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per ml. [Catatan Jika perlu gunakan metanol *P* tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan *nifedipin*.]

Prosedur [Catatan Setelah mencapai waktu, ambil tablet dari labu disolusi, letakkan pada *sinker*, dan

pindahkan tablet dan *sinker* ke labu disolusi berisi media disolusi untuk fase 2.] Lakukan penetapan jumlah *nifedipin*, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada Fase 1 dengan mengukur serapan filtrat alikuot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Fase 2

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan *P* tanpa enzim, mengandung *natrium lauril sulfat 0,5%*, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 1, 4, 8, dan 12 jam

Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per ml. [Catatan Jika perlu gunakan metanol *P* tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan *nifedipin*.]

Prosedur Lakukan penetapan jumlah *nifedipin*, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada Fase 2 dengan mengukur serapan filtrat alikuot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase kumulatif jumlah *nifedipin*, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan yang tertera pada etiket memenuhi Tabel penerimaan 2.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut*
1	Tidak lebih dari 30%
4	Antara 40-70%
8	Tidak kurang dari 70%
12	Tidak kurang dari 80%

*Untuk setiap unit dosis, tambahkan persentase zat yang terlarut pada Fase 1 ke dalam jumlah zat terlarut pada tiap waktu tertentu dari Fase 2.

Uji 4 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji 4 Disolusi FI*.

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan *P* tanpa enzim, mengandung *natrium lauril sulfat 0,5%*, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 1, 4, dan 12 jam

Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per ml untuk tablet 60 mg dan 0,034 mg per ml untuk tablet 30 mg. [Catatan Jika perlu gunakan metanol *P* tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan *nifedipin*.]

Prosedur Lakukan penetapan jumlah *nifedipin*, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikuot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase kumulatif jumlah *nifedipin*, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan yang tertera pada etiket memenuhi Tabel penerimaan 2.

Untuk Tablet Nifedipin 30 mg	
Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	Antara 12-35%
4	Antara 44-67%
12	Tidak kurang dari 80%

Untuk Tablet Nifedipin 60 mg	
Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	Antara 10-30%
4	Antara 40-63%
12	Tidak kurang dari 80%

Uji 5 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat Uji 5 Disolusi FI.

Media disolusi: 50 ml air

Alat tipe 7 Lakukan seperti tertera pada Pelepasan obat <961>: 30 pencelupan per menit. Gunakan tangkai gelas pleksi 25 cm, sisi tablet ditempelkan pada tangkai dengan bantuan lem tidak larut air. Wadah larutan adalah tabung uji 25 mm dengan panjang 150-200 mm dan pertahankan suhu tangas air pada $37 \pm 0,5^\circ$.

Waktu : 4, 12, dan 24 jam

Pengencer 1 Campuran metanol P-asetonitril P (1:1).

Pengencer 2 Campuran Pengencer 1- air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg Nifedipin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml Pengencer 1, dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan Pengencer 2 hingga kadar lebih kurang 0,01; 0,05; dan 0,20 mg per ml yang digunakan untuk alikuot pada waktu berturut-turut 4, 12, dan 24 jam.

Prosedur [Catatan Untuk periode waktu 4 jam, saring alikuot, dan tetapkan serapan pada 456 nm. Gunakan nilai serapan ini untuk mengoreksi pengaruh bahan tambahan tablet.] Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ yang terlarut pada waktu tertentu dengan mengukur serapan alikuot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas $0,45 \mu m$, jika perlu encerkan filtrat dengan campuran Pengencer 1 dan air hingga campuran akhir air-metanol P-asetonitril P (2:1:1) dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan sel 0,5-cm dan Pengencer 2 sebagai blangko.

Toleransi Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan yang tertera pada etiket memenuhi Tabel penerimaan 2.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
4	Tidak lebih dari 14%
12	Antara 39-75%
24	Tidak kurang dari 75%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Turunan nifedipin nitrofenilpiridin tidak lebih dari 2,0% dan turunan nifedipin nitrosofenilpiridin tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada

Kromatografi <931>. [Catatan Lakukan uji ini segera setelah penyiapan Larutan baku Nifedipin dan Larutan uji.]

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Nifedipin.

Larutan baku Nifedipin, Larutan pembanding A dan Larutan pembanding B Lakukan seperti pada uji Senyawa sejenis dalam Nifedipin, kecuali gunakan larutan nifedipin dengan kadar lebih kurang 6 dan 1,5 μg per ml berturut-turut untuk Larutan pembanding A dan Larutan pembanding B.

Larutan kesesuaian sistem Buat campuran volume sama Larutan baku Nifedipin, Larutan pembanding A dan Larutan pembanding B.

Larutan baku Pipet 5 ml masing-masing Larutan baku nifedipin, Larutan pembanding A, dan Larutan pembanding B ke dalam wadah, tambahkan 5,0 ml Fase gerak. Tiap ml larutan ini mengandung lebih kurang 2 μg per ml Turunan Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI dan 0,5 μg per ml Turunan Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak turunan nifedipin nitrosofenilpiridin dan puncak turunan nitrosofenilpiridin tidak kurang dari 1,5; resolusi, R, antara puncak turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin tidak kurang dari 1,0; dan untuk setiap turunan nifedipin simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μl) Larutan baku dan Larutan uji, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis dalam tablet dengan rumus:

$$417 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar baku pembanding turunan nifedipin yang sesuai dalam μg per ml Larutan baku; W adalah bobot dalam mg nifedipin dalam tablet yang digunakan untuk membuat Larutan uji; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis yang sesuai dari Larutan uji dan Larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Lakukan penetapan kadar segera setelah Larutan baku dan Larutan uji dibuat.]

Fase gerak dan Larutan baku Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Nifedipin.

Pengencer Campuran asetonitril P- metanol P (1:1).

Larutan uji Gunakan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 420 mg nifedipin, serbukkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml yang berisi 130 ml air; atau masukkan tablet utuh ke dalam blender berkecepatan

tinggi dengan kapasitas wadah 400 ml yang berisi 130 ml air, homogenisasi hingga diperoleh suspensi homogen (lebih kurang 2 menit) dan pindahkan suspensi ke dalam labu tentukur 250-ml dengan bantuan *Pengencer*. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan kocok selama 30 menit. Sentrifus suspensi dan gunakan beningan. Pipet 3 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, saring. Larutan ini mengandung nifedipin lebih kurang 0,1 mg per ml. [Catatan Sisihkan sebagian Larutan uji untuk digunakan pada uji Senyawa sejenis.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 3 cm x 2,1 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$4167 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

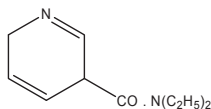
C adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

NIKETAMIDA

Niketamide



N,N-diethylpiridin-3-karboksamida [59-26-7]

$C_{10}H_{14}N_2O$

BM 178,2

Niketamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{14}N_2O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan seperti minyak atau massa hablur; tidak berwarna atau agak kekuningan; berbau lemah dan khas.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol, dengan kloroform dan dengan eter.

Baku pembanding *Niketamida BPFI*; *Etilnikotinamida BPFI*.

Identifikasi Uji *A* dapat diabaikan jika uji *B*, *C* dan *D* dilakukan. Uji *C* dan *D* dapat diabaikan jika uji *A* dan *B* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Niketamida BPFI*.

B. Spektrum serapan larutan 0,0015% dalam asam klorida 0,01 *N* setebal 2 cm pada panjang gelombang 230 - 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 263 nm. Serapan jenis pada panjang gelombang 263 nm adalah lebih kurang 285.

C. Panaskan 100 mg zat dengan 1 ml natrium hidroksida 2 *N*: terjadi bau khas dietilamina, yang makin lama makin kuat, yang membirukan kertas lakmus *P*.

D. Pada 2 ml larutan 0,1% tambahkan 2 ml sianogen bromida *LP* dan 3 ml larutan anilina *P* 2,5%, kocok: terjadi warna kuning.

pH <1071> 6,0 sampai 7,8; lakukan penetapan menggunakan larutan 25%.

Kejernihan larutan Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan bentuk cair atau cairan yang diperoleh dengan pemanasan secara hati-hati.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* Warna tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W5*.

Indeks bias <1001> 1,524 sampai 1,526.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 10,0% dan *Larutan baku timbal* (1 bpj Pb) sebagai larutan baku.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan 1 Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metanol *P* hingga kadar 4%.

Larutan 2 Timbang saksama sejumlah *Etilnikotinamida BPFI*, larutkan dalam metanol *P* hingga kadar 0,04%.

Larutan 3 Encerkan *Larutan 2* dengan metanol *P* hingga kadar 0,004%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* pada lempeng kromatografi silika gel GF254. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak kloroform *P*-*n*-propanol *P* (75:25). Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak etilnikotinamida dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2* dan bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 3*.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,3%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam campuran 20 ml *asam asetat glasial P* dan 5 ml *anhidrida asetat P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

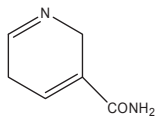
Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 17,82 mg $C_{10}H_{14}N_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NIKOTINAMIDA

NIASINAMIDA

Niacinamide



Piridin-3-karboksamida [98-92-0]
 $C_6H_6N_2O$

BM 122,12

Nikotinamida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_6H_6N_2O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam gliserin.

Baku pembanding *Nikotinamida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Didihkan 100 mg zat dengan 1 ml *natrium hidroksida 2 N*; terjadi bau amoniak.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nikotinamida BPFI*; perbandingan A_{245}/A_{262} adalah antara 0,63 dan 0,67.

Jarak lebur <1021> Antara 128° dan 131°.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etanol mutlak P-air* (48:45:4).

Larutan 1 Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol P* 50% hingga kadar 8%.

Larutan 2 Encerkan *Larutan 1* dengan *etanol P* 50% hingga kadar 0,020%.

Prosedur Totolkan secara terpisah 5 µl *Larutan 1* dan *Larutan 2* pada lempeng kromatografi silika gel GF_{254} . Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 200 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*; larutan berwarna tidak lebih intensif dari *Larutan padanan A*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium 1-heptan sulfonat* 0,005 M–*metanol P* (70:30), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nikotinamida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 3 ml air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan yang mengandung sejumlah volume sama *Larutan baku* dan larutan niasin yang dibuat dengan cara yang sama dan mempunyai kadar yang sama.

Larutan uji Buat dengan cara yang sama seperti *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*; resolusi, *R*, antara puncak niasin dan nikotinamida tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nikotinamida, $C_6H_6N_2O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

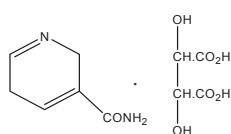
$$1250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nikotinamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NIKOTINIL ALKOHOL TARTRAT

Nicotinyl Alcohol Tartrate



3-piridilmetanol hidrogen tartrat [6164-87-0]
 $C_6H_7NO \cdot C_4H_6O_6$ BM 259,2

Nikotinil Alkohol Tartrat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_6H_7NO \cdot C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih, atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Nikotinil Alkohol Tartrat BPFI*.
Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,004% dalam *asam klorida 0,1 N* pada panjang gelombang 230 nm sampai 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 261 nm. Serapan pada 261 nm lebih kurang 0,84.

B. Pada uji *Senyawa sejenis*, bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 2* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

C. Menunjukkan reaksi *Tartrat* cara *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> 2,8 sampai 3,7; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0%.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W5*; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0%.

Suhu lebur <1021> 146° sampai 150°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 ml larutan yang diperoleh dengan melarutkan sisa pemijaran dalam 1 ml *asam klorida 2 N* dan encerkan dengan air sampai 20 ml. Gunakan *Larutan baku timbal* (2 bpj) sebagai pembanding.

Nikotinaldehida Serapan campuran 10 ml larutan zat 10% dan 10 ml larutan *fenilhidrazina hidroklorida P* 1,0% dalam *asam fosfat 3,6 M*, yang diencerkan dengan air hingga 50 ml dan biarkan selama 30 menit, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 370 nm terhadap blangko larutan *fenilhidrazina hidroklorida P* 0,20% dalam *asam fosfat 0,72 M*, tidak lebih besar dari serapan 50 ml larutan piridin-3-karboksaldehida 0,0010% yang diperlakukan sama.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *diklorometan P-1,4-dioksan P-metanol P-amonium hidroksida P* (50:30:16:4)

Larutan 1 Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *amonium hidroksida 0,1 N* hingga kadar 25%.

Larutan 2 Encerkan *Larutan 1* dengan *amonium hidroksida 0,1 N* hingga kadar 0,050%.

Larutan pembanding Timbang saksama sejumlah 3-pikolilamina, larutkan dalam *amonium hidroksida 0,1 N* hingga kadar 0,050%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nikotinil Alkohol Tartrat BPFI*, larutkan dalam *amonium hidroksida 0,1 N* hingga kadar 0,050%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan 1* dan *Larutan 2*, *Larutan pembanding* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel GF254. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot lempeng dengan larutan 2,4,6-trinitroklorobenzen 2% dalam *etanol mutlak P*, keringkan dengan aliran udara dan semprot dengan larutan *natrium karbonat dekahidrat P* 5%. Bercak *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan pembanding* 3-pikolilamina. Bercak lain selain bercak utama *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2*. Abaikan bercak asam tartrat pada garis penotolan.

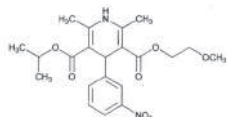
Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Titrasi Bebas Air* dalam *Titrimetri* <711> menggunakan lebih kurang 250 mg zat yang ditimbang saksama, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dan tentukan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 25,92 mg $C_6H_7NO.C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NIMODIPIN

Nimodipine



Isopropil 2-metoksietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(*m*-nitrofenil)-3,5-piridindikarboksilat [66085-59-4]
 $C_{21}H_{26}N_2O_7$ BM 418,44

Nimodipin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{21}H_{26}N_2O_7$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding Nimodipin BPFI, Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI [Catatan Larutan baku, Larutan uji terlindung cahaya, lakukan penetapan segera di bawah cahaya redup atau gunakan alat gelas aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Nimodipin BPFI.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku 1 seperti diperoleh pada Senyawa sejenis.

Rotasi jenis <781> Antara -10° dan $+10^\circ$. Gunakan larutan zat 50 mg per ml dalam aseton P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A nimodipin tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P-tetrahidrofuran P (3:1:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah Nimodipin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam tetrahidrofuran P lebih kurang 10% dari volume labu tentukur, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per ml. Encerkan

larutan ini dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang $3,2 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah Nimodipin BPFI dan Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam tetrahidrofuran P lebih kurang 10% dari volume labu tentukur, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar Nimodipin BPFI dan Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI masing-masing lebih kurang 0,8 mg per ml. Encerkan larutan dengan Fase gerak hingga kadar Nimodipin BPFI dan Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI masing-masing lebih kurang $1,6 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam 2,5 ml tetrahidrofuran P, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi LI. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° . Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku 2, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak senyawa sejenis A nimodipin dan nimodipin tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Untuk tujuan identifikasi, waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A nimodipin dan nimodipin berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) Larutan baku 1, Larutan baku 2, dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak. [Catatan Rekam kromatogram Larutan uji selama empat kali waktu retensi nimodipin.] Hitung persentase senyawa sejenis A dalam nimodipin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{100}{1000} \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI, dalam μg per ml Larutan baku 2; C_U adalah kadar nimodipin dalam mg per ml Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A nimodipin dari Larutan uji dan Larutan baku 2: didapatkan tidak lebih dari 0,1% senyawa sejenis A nimodipin. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\frac{100}{1000} \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar Nimodipin BPFI dalam μg per ml Larutan baku 1; C_U adalah kadar nimodipin, dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji dan r_S adalah respons puncak nimodipin dari Larutan baku 1: didapatkan

cemaran lain tidak lebih dari 0,2%; dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 180 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan campuran 25 ml *butil alkohol tersier P* dan 25 ml *asam perklorat LP*, panaskan hati-hati sambil diaduk hingga larut. Tambahkan 0,1 ml *feroin LP*. Titrasi dengan *serium sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blanko, jika perlu lakukan koreksi.

*Tiap ml serium sulfat 0,1 N
setara dengan 20,92 mg C₂₁H₂₆N₂O₇*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

NISTATIN

Nystatin

Nistatin [1400-61-9]

Nistatin adalah zat atau campuran dua atau lebih zat, dihasilkan oleh biakan *Streptomyces noursei* Brown et al. (Familia *Streptomycetaceae*). Mempunyai potensi tidak kurang dari 4400 unit Nistatin FI per mg, bila ditujukan untuk pemakaian dalam bentuk suspensi oral tidak kurang dari 5000 unit Nistatin FI per mg.

Pemerian Serbuk; kuning hingga cokelat muda; berbau biji-bijian; higroskopik, dan dapat terpengaruh oleh cahaya, panas dan udara dalam waktu lama.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar hingga agak sukar larut dalam etanol, dalam metanol, dalam n-propanol, dan dalam n-butanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 40° sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Masukkan lebih kurang 50 mg zat ke dalam labu tentukur 100-ml bersumbat kaca, tambahkan 25 ml *metanol P* dan 5 ml *asam asetat glasial P* untuk melarutkan, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda: spektrum serapan ultraviolet yang ditetapkan segera, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nistatin BPFI*, menggunakan blanko larutan *asam asetat glasial P* dalam *metanol P* (1 dalam 1000). Perbandingan serapan pada 230 nm dan 279 nm adalah antara 0,90 dan 1,25.

Suspendibilitas (Bila kemasan ditujukan untuk pemakaian suspensi oral) Tidak kurang dari 90,0% jumlah unit Nistatin FI yang diharapkan, berdasarkan potensi yang diperoleh dari *Penetapan potensi*. Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml berisi 200,0 ml air. Dispersikan dengan mengaduk hati-hati menggunakan batang pengaduk. Biarkan 2 menit, dan amati suspensi: akan terjadi suspensi dengan sedikit atau tanpa endapan pada dasar gelas piala. Bila terjadi endapan, tetapkan kadar suspensi tanpa digoyangkan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>*, menggunakan sejumlah volume suspensi yang diukur saksama. Masukkan ke dalam blender berkecepatan tinggi berisi sejumlah volume *dimetilformamida P* hingga diperoleh kadar *Larutan persediaan* yang mengandung lebih kurang 400 unit Nistatin FI per ml, blender selama 3 - 5 menit. Encerkan *Larutan persediaan* secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 6* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Sifat hablur <1091> (Bila kemasan ditujukan untuk pemakaian suspensi oral) Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 3%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Komposisi Nistatin A₁ tidak kurang dari 85%; cemaran lain tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Campuran amonium asetat *P* 0,05 *M*-asetonitril *P* (71:29).

Larutan B Campuran asetonitril *P* - amonium asetat *P* 0,05 *M* (60:40).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nistatin BPFI*, larutkan dalam *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. [Catatan Lindungi larutan ini dari cahaya dan gunakan dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml aktinik rendah, larutkan dan encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, larutkan dalam 25 ml *metanol P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Pipet 10 ml larutan,

tambahkan 2 ml *asam klorida P encer* dan biarkan pada suhu ruang selama 1 jam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 304 nm dan kolom "*end-capped*" 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-25	100	0	isokratik
25-35	100→0	0→100	gradien
35-40	0	100	isokratik
40-45	0→100	100→0	gradien
45-50	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: eluasi puncak utama nistatin *A₁* lebih kurang 14 menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak, abaikan puncak yang tereluasi kurang dari 2 menit. Hitung persentase masing-masing puncak dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_T} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemar; dan *r_T* adalah jumlah seluruh respons puncak.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika dikemas untuk pembuatan suspensi oral harus dicantumkan pada etiket.

KRIM NISTATIN Nystatin Cream

Krim Nistatin mengandung Nistatin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; Lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 40° sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Nistatin dalam Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>. Masukkan sejumlah krim dan sejumlah volume *dimetilformamida P* hingga diperoleh sejumlah *Larutan persediaan* yang mengandung tidak kurang 400 unit Nistatin FI per ml. Encerkan *Larutan persediaan* secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 6* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebih.

LOSIO NISTATIN Nystatin Lotion

Losio Nistatin mengandung Nistatin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 140,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 40° sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku.

pH <1071> Antara 5,5 sampai 7,5.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi dalam Krim Nistatin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

SALEP NISTATIN Nystatin Ointment

Salep Nistatin mengandung Nistatin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 40° sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%, gunakan 20 ml campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi dalam Krim Nistatin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

SUSPENSI ORAL NISTATIN

Nystatin Oral Suspension

Suspensi Oral Nistatin mengandung Nistatin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung bahan pendispersi, pewangi, pengawet dan zat suspensi yang sesuai.

Baku pambanding *Nistatin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara (tekanan udara tidak lebih dari 5 mm Hg) pada suhu 40° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; untuk *Suspensi dikemas dalam wadah dosis tunggal*.

Prosedur keseragaman kandungan [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.] Faktor koreksi, F , dihitung seperti pada bagian (4) dari *Keseragaman kandungan dalam Keseragaman Sediaan* <911>, dinyatakan tidak memenuhi jika angka yang diperoleh dengan rumus dalam kalimat kedua lebih besar dari 25; ikuti bagian (5) dan bagian (6), kecuali mengganti 0,900 dengan 0,750. Pindahkan isi yang telah dikocok sempurna dari satu wadah suspensi oral ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar *Larutan uji* lebih kurang 25 unit Nistatin FI per ml. Dengan cara yang sama, buat larutan baku *Nistatin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 unit Nistatin FI per ml. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 304 nm menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah unit Nistatin FI dalam wadah yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CL}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Larutan baku* dalam unit Nistatin FI per ml; L adalah jumlah unit Nistatin FI yang tertera pada etiket; D adalah kadar *Larutan uji* dalam unit Nistatin FI berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0 atau jika mengandung gliserin: antara 5,3 dan 7,5.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Nistatin* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>. Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang baru dikocok dan bebas gelembung udara dan sejumlah volume *dimetilformamida P* hingga diperoleh larutan dengan kadar sesuai, masukkan ke dalam blender dan blender dengan kecepatan tinggi selama 3 - 5 menit. Ukur saksama campuran ini, dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga diperoleh *Larutan persediaan* dengan kadar lebih kurang 400 unit Nistatin FI per ml. Encerkan *Larutan persediaan* secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 6* hingga kadar *Enceran larutan uji* diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET NISTATIN

Nystatin Tablet

Tablet Nistatin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pambanding *Nistatin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara (tekanan udara tidak lebih dari 5 mmHg) pada suhu 40° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Susut pengeringan <1221> Tidak lebih dari 5,0% untuk tablet salut biasa; tidak lebih dari 8,0% untuk tablet salut film; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara (tekanan tidak lebih dari 5 mmHg) pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Waktu hancur <1251> 120 menit untuk tablet salut biasa.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Nistatin* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>. Masukkan tidak kurang dari 5 tablet dan sejumlah volume *dimetilformamida P* yang diukur saksama hingga diperoleh larutan dengan kadar sesuai, masukkan ke dalam blender dan blender dengan kecepatan tinggi selama 3 - 5 menit. Encerkan secara kuantitatif dengan *dimetilformamida P* hingga kadar *Larutan persediaan* lebih kurang 400 unit Nistatin FI per ml. Encerkan secara kuantitatif *Larutan persediaan* dengan *Dapar nomor 6* hingga kadar *Enceran larutan uji* diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET VAGINAL NISTATIN

Nystatin Vaginal Inserts

Tablet Vaginal Nistatin mengandung Nistatin dengan bahan pengikat, pengencer dan pelicin yang sesuai. Mengandung nistatin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 140,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan udara tidak lebih dari 5 mm Hg dan suhu 40° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Susut pengeringan <1221> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, pada hampa udara (tekanan tidak lebih dari 5 mmHg) dan suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

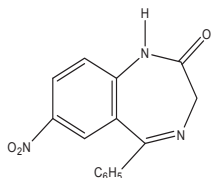
Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 60 menit.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Tablet Nistatin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan dalam lemari pendingin jika tertera pada etiket.

NITRAZEPAM

Nitrazepam



1,3-Dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
[146-22-5]
 $C_{15}H_{11}N_3O_3$ BM 281,3

Nitrazepam mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{11}N_3O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, kuning.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam eter; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Nitrazepam BPFI*; *3-Amino-6-nitro-4-fenil-2-kuinolon BPFI*.

Identifikasi Uji *A* dapat diabaikan jika uji *B*, *C*, *D* dan *E* dilakukan. Uji *B*, *C* dan *D* dapat diabaikan jika uji *A* dan *E* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nitrazepam BPFI*.

B. Pengukuran dilakukan pada larutan segar, terlindung cahaya. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,0005% dalam larutan asam sulfat *P* 0,5% dalam metanol *P* pada panjang gelombang 230 nm sampai 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 280 nm; serapan jenis pada panjang gelombang 280 nm adalah 890 sampai 950.

C. Larutan 20 mg zat dalam campuran 5 ml asam klorida *P* dan 10 ml air. Didihkan selama 5 menit, dinginkan dan tambahkan 2 ml larutan natrium nitrit *P* 0,1%. Biarkan selama 1 menit, tambahkan larutan asam sulfamat *P* 0,5%. Campur dan biarkan 1 menit, tambahkan 1 ml larutan *N*-(1-Naftil)etilendiamina dihidroklorida *P* 0,1%: terjadi warna merah.

D. Larutkan 10 mg zat dalam 1 ml metanol *P*, hangatkan jika perlu dan tambahkan 0,05 ml natrium hidroksida 2 *N*: terjadi warna kuning intensif.

Suhu lebur <1021> Metode *I* Antara 226° dan 230°.

Logam berat <371> Metode *VI* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan 2 ml Larutan baku timbal (10 bpj Pb) sebagai larutan baku.

Senyawa sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>, terlindung cahaya; gunakan larutan segar.

Larutan 1 Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam aseton *P* hingga kadar 2,0%.

Larutan 2 Encerkan *Larutan 1* dengan aseton *P* hingga kadar 0,0020%.

Larutan pembanding I Timbang saksama sejumlah 2-amino-5-nitrobenzofenon *BPFI*, larutkan dalam aseton *P* hingga kadar 0,0020%.

Larutan pembanding II Timbang saksama sejumlah 3-amino-6-nitro-4-fenil-2-kuinolon *BPFI*, larutkan dalam aseton *P* hingga kadar 0,0020%.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl *Larutan 1*, *Larutan 2*, *Larutan pembanding I* dan *Larutan pembanding II* pada lempeng kromatografi silika gel GF254. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak nitrometana *P*-etil asetat *P* (85:15), hingga merambat 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak pada kromatogram *Larutan 1* yang sesuai dengan 2-amino-5-nitrobenzofenon dan 3-amino-6-nitro-4-fenil-2 kuinolon, tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2* dan *Larutan pembanding I* dan bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan pembanding II*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai 105° selama 4 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Titration Bebas Air* dalam *Titrimetri* <711>. Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 25 ml *anhydrida asetat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,2 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 28,13 mg C₁₅H₁₁N₃O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

TABLET NITRAZEPAM

Nitrazepam Tablet

Tablet Nitrazepam mengandung Nitrazepam, C₁₅H₁₁N₃O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet pada panjang gelombang 230 - 350 nm, seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menunjukkan maksimum hanya pada 280 nm.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P* (100:10).

Larutan baku Timbang sejumlah Nitrazepam *BPFI*, larutkan dalam metanol hingga kadar 0,5%.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet larutkan dalam metanol *P* secukupnya hingga kadar nitrazepam 0,5%, biarkan mengendap dan enaptuangkan.

Prosedur Totolkan secara terpisah 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel *G*. Masukkan ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot dengan larutan *asam sulfat P* 10% dalam etanol mutlak *P*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 365 nm: bercak utama yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

C. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg nitrazepam, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml air, panaskan di atas tangas air selama 15 menit, saring. Pada filtrat yang jernih tambahkan 1 ml larutan *natrium nitrit P* 0,1%, biarkan 3 menit, tambahkan 1 ml larutan *asam sulfamat P* 0,5%, biarkan 3 menit dan tambahkan 1 ml larutan *N-(1-naftil)etilen-1,2-diamin dihidroklorida P* 0,1%: terjadi warna merah.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₅H₁₁N₃O₃ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan ukur serapan larutan baku Nitrazepam *BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum 280 nm; serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum 280 nm adalah 870.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) C₁₅H₁₁N₃O₃ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis dan hasil urai Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, terlindung cahaya.

Fase gerak Campuran etil asetat *P*- nitrometana *P* (15:85).

Larutan baku I Timbang 10 mg aminonitro benzofenon, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga 100 ml; encerkan 25 ml larutan ini dengan *aseton P* hingga 50 ml (larutan ini dibuat segar sebelum digunakan).

Larutan baku II Timbang 10 mg *Senyawa Sejenis A Nitrazepam BPFI* (3-amino-6-nitro-4-fenilkuinol-2-on) larutkan dan encerkan dengan *aseton P*, hingga 100 ml; encerkan 25 ml larutan ini dengan *aseton P* hingga 50 ml (larutan ini dibuat segar sebelum digunakan).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 20 mg nitrazepam, kocok dengan 4 ml campuran metilen klorida *P*- metanol *P* (1:1) selama 5 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku I*, *Larutan baku II* yang dibuat segar pada lempeng kromatografi silika gel GF₂₅₄. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak *Larutan uji* yang sesuai dengan 2-amino-5-nitrobenzofenon tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku I* (1%) dan bercak lain yang sesuai dengan 3-amino-6-nitro-4-fenilkuinol-2-on tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku II* (1%).

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Keseragaman kandungan

Masukkan sebuah tablet yang sudah diserbuk ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 5 ml air, campur dan diamkan selama 15 menit. Tambahkan 70 ml *asam klorida P* 0,5% dalam metanol *P*, kocok selama 15 menit, tambahkan *asam klorida P* 0,5% dalam metanol *P* sampai tanda. Jika perlu encerkan secara bertahap dengan *asam klorida P* 0,5% dalam metanol *P* hingga kadar nitrazepam 0,001% (b/v). Ukur serapan larutan segera pada panjang gelombang maksimum 280 nm, menggunakan *asam klorida P* 0,5% dalam metanol *P* sebagai blangko. Hitung jumlah C₁₅H₁₁N₃O₃ dengan membandingkan serapan larutan uji dengan serapan larutan baku Nitrazepam *BPFI*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrazepam BPFI*, larutkan dalam larutan *asam klorida P* 0,5% dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 5 mg nitrazepam, tambahkan 5 ml air, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan 70 ml larutan *asam klorida P* 0,5% dalam *metanol P*, kocok selama 15 menit. Tambahkan larutan asam klorida yang sama hingga 100 ml dan saring. Encerkan 10 ml filtrat dengan larutan asam klorida yang sama hingga 50 ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm. Hitung jumlah dalam mg nitrazepam, $C_{15}H_{11}N_3O_3$, dalam zat uji dengan rumus:

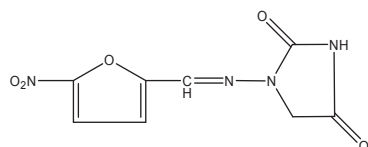
$$500C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Nitrazepam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

NITROFURANTOIN

Nitrofurantoin



1-[(5-nitrofurfurilidena)amino] hidantoin [67-20-9]
 $C_8H_6N_4O_5$ (anhidrat) BM 238,16
 Monohidrat [17140-81-7] BM 256,18

Nitrofurantoin adalah senyawa anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_6N_4O_5$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Nitrofurantoin dan larutan menjadi tidak berwarna oleh alkali dan cahaya, dan terurai bila terpapar logam kecuali aluminium dan baja tahan karat.]

Pemerian Hablur atau serbuk halus, kuning jeruk, tidak berbau, rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam dimetilformamida.

Baku pembanding *Nitrofurantoin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 140° selama 30 menit sebelum

digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Nitrofurazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Hindarkan paparan sinar matahari langsung, cahaya fluoresensi kuat, panas berlebih dan bahan alkali. *Nitrofurfural Diasetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 140° selama 30 menit dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nitrofurantoin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> Metode III Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk anhidrat; antara 6,5% dan 7,5% untuk bentuk hidrat. Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 140° selama 30 menit.

Nitrofurfural diasetat Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-*metanol P* (9:1).

Penampak bercak Timbang 750 mg fenilhidrazin hidroklorida, larutkan dalam 50 ml air, hilangkan warna dengan *arang aktif P*, tambahkan 25 ml *asam klorida P* dan campur dengan air hingga 200 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrofurfural Diasetat BPFI*, larutkan dalam campuran *dimetilformamida P*-*aseton P* (1 dalam 10) hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 1 ml *dimetilformamida P*, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan di udara selama 5 menit dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit dan selagi hangat semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Bercak *Larutan uji* pada harga R_f lebih kurang 0,7 tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan baku* pada harga R_f yang sama.

Nitrofurazon Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 7,0 Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa *P* dalam lebih kurang 500 ml air. Tambahkan sejumlah *natrium hidroksida 1 N* secukupnya (lebih

kurang 30 ml) hingga pH 7,0; encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 7,0 - tetrahidrofur* P (9:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrofurazon BPFI*, larutkan dalam *dimetilformamida P*, hingga kadar lebih kurang 5,0 µg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 20,0 ml air, campur.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah nitrofurazon dan nitrofurantoin, larutkan dalam *dimetilformamida P*, hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 µg per ml. Encerkan larutan ini dengan *Fase gerak* (1:10).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan dalam labu bersumbat kaca 25 ml, larutkan dalam 2,0 ml *dimetilformamida P*. Tambahkan 20,0 ml air, campur dan biarkan selama 15 menit hingga terbentuk endapan. Saring sejumlah larutan melalui penyaring nilon porositas 0,45 µm dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 375 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, atur parameter percobaan hingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 10,5 menit dan tinggi lebih kurang 0,1 skala penuh. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kedua puncak tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (60 - 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Respons puncak kromatogram *Larutan uji* pada waktu retensi yang sama tidak lebih dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7,0 Lakukan seperti tertera pada *Nitrofurazon*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 7,0 - asetonitril P* (88:22), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *asetanilida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nitrofurantoin BPFI*, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca, larutkan dalam 40,0 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 50,0 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, lanjutkan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, atur parameter percobaan hingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 8 menit dan tinggi lebih kurang 0,5 skala penuh. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *asetanilida* dan nitrofurantoin tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (5 - 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$W \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

W adalah bobot dalam mg *Nitrofurantoin BPFI* dalam *Larutan baku*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak nitrofurantoin terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk anhidrat, hidrat atau makrohablur. Jika nitrofurantoin berbentuk makrohablur juga harus dicantumkan luas permukaan spesifik dan metode yang digunakan pada *Luas permukaan spesifik*.

KAPSUL NITROFURANTOIN

Nitrofurantoin Capsule

Kapsul Nitrofurantoin mengandung Nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nitrofurantoin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 140° selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Nitrofurazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Hindarkan paparan sinar matahari langsung, cahaya fluoresensi kuat, panas berlebih dan bahan alkali.

Identifikasi

A. Pada sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg nitrofurantoin, tambahkan 10 ml *asam asetat 6 N*, dididihkan beberapa menit, saring selagi panas. Dinginkan

hingga suhu ruang, kumpulkan endapan nitrofurantoin, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam minyak mineral P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Nitrofurantoin BPFI.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti diperoleh pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231>

Uji 1 (Jika pada etiket tertera mengandung nitrofurantoin makrohablur)

Media disolusi: 900 ml dapar fosfat pH 7,2 ± 0,05.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 1, 3 dan 8 jam

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nitrofurantoin, C₈H₆N₄O₅, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Nitrofurantoin BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 375 nm.

Toleransi Pada titik pengambilan 1 jam, persentase C₈H₆N₄O₅ yang harus larut sesuai dengan Tabel penerimaan 2. Pada titik pengambilan 3 dan 8 jam, persentase C₈H₆N₄O₅, yang terlarut harus sesuai dengan kriteria uji akhir pada Tabel penerimaan.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	20% - 60%
3	Tidak kurang dari 45%
8	Tidak kurang dari 60%

Uji 2 (Jika pada etiket tertera mengandung nitrofurantoin makrokristal dan bentuk monohidrat)

Media asam: 900 ml asam klorida 0,01 N, selama 1 jam.

Media dapar 7,5 Buat dapar pH 7,5 (Timbang 62,2 g kalium hidroksida P dan 129,3 g kalium fosfat monobasa, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 ml). Setelah 1 jam, ganti Medium asam dengan Medium dapar 7,5 dengan menambahkan 50 ml dapar pH 7,5 dan lanjutkan pengujian selama 6 jam.

Alat tipe 2: 100 rpm dengan "sinker" yang terbuat dari kawat baja berlapis teflon 20 gauge dengan panjang lebih kurang 13 cm yang dibuat menjadi gulungan dengan panjang lebih kurang 22 mm (lihat Gambar 1).

Waktu : 1, 3 dan 7 jam.

Larutan baku tahap asam Timbang sejumlah Nitrofurantoin BPFI, larutkan dalam Media asam hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan baku tahap dapar Timbang sejumlah Nitrofurantoin BPFI dalam Media dapar pH 7,5 hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per ml.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nitrofurantoin, C₈H₆N₄O₅, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan Media yang sesuai dan serapan larutan baku Nitrofurantoin BPFI yang sesuai dalam Media asam atau Media dapar pH 7,5 pada

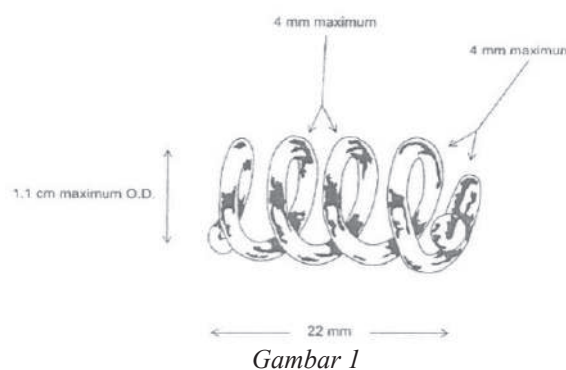
panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 375 nm.

Toleransi Persentase C₈H₆N₄O₅ yang harus larut sesuai dengan Tabel penerimaan berikut.

Waktu (jam)	Jumlah zat terlarut (individual)	Jumlah zat terlarut (rata-rata)
1	2% - 16%	5% - 13%
3	27% - 69%	39% - 56%
7	Tidak kurang dari 68%	Tidak kurang dari 81%

Tabel Penerimaan

Tahap	Jumlah uji	Kriteria
L1	12	Rata-rata zat terlarut terletak pada rentang yang ditetapkan pada tiap interval dan pada akhir uji memenuhi tidak kurang dari nilai yang ditetapkan. Semua individual zat terlarut terletak pada rentang yang ditetapkan pada tiap interval dan pada akhir uji semua individual zat terlarut memenuhi tidak kurang dari nilai yang ditetapkan.
L2	12	Rata-rata zat terlarut terletak pada rentang yang ditetapkan pada tiap interval dan pada akhir uji memenuhi tidak kurang dari nilai yang ditetapkan. Tidak lebih 2 dari 24 nilai individual terletak di luar rentang yang ditetapkan pada tiap interval, dan tidak lebih 2 dari 24 nilai individual kurang dari nilai yang ditetapkan.



Gambar 1

Uji 3 (Jika pada etiket tertera mengandung nitrofurantoin makrohablur dan bentuk monohidrat). Jika memenuhi uji ini, pada etiket tercantum memenuhi Uji 3 Disolusi FI.

Media asam, Media dapar 7,5, Alat tipe 2, Larutan baku tahap asam, Larutan baku tahap dapar Lakukan seperti tertera pada Uji 2.

Toleransi Persentase C₈H₆N₄O₅ yang harus larut sesuai dengan Tabel penerimaan 2.

Waktu (jam)	Jumlah zat terlarut (individual)	Jumlah zat terlarut (rata-rata)
1	2% - 16%	5% - 13%
3	50% - 80%	55% - 75%
7	Tidak kurang dari 85%	Tidak kurang dari 90%

Uji 4 (Jika pada etiket dicantumkan mengandung nitrofurantoin makrokristal dan bentuk monohidrat). Jika memenuhi uji ini, pada etiket tercatat memenuhi *Uji 4* Disolusi FI.

Media asam 900 ml *asam klorida* 0,01 N, awaudarakan.

Media dapar pH 7,5 Buat dapar pH 7,5 (Timbang 62,2 g kalium hidroksida P dan 129,3 g kalium fosfat monobasa P, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 ml). Setelah 1 jam, ganti *Medium asam* dengan *Medium dapar 7,5* dengan menambahkan 50 ml dapar pH 7,5 dan lanjutkan pengujian selama 9 jam.

Alat tipe 2: 100 rpm dengan “*sinker helix*”

Waktu : 1, 3 dan 10 jam

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg Nitrofurantoin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan 7,5 ml dimetilformamida P, sonikasi hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan dimetilformamida P sampai tanda.

Larutan baku tahap asam Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media asam* sampai 200 ml.

Larutan baku tahap dapar Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media dapar pH 7,5* sampai 100 ml.

Blangko cangkang kapsul tahap asam Tempatkan 10 kapsul kosong bersih dalam labu tentukur 900-ml, tambahkan 800 ml *Media asam*. Panaskan perlahan pada 37 ± 0,5°, aduk hingga kapsul terlarut. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Media asam* sampai tanda.

Blangko cangkang kapsul tahap dapar Pipet 100 ml *Blangko cangkang kapsul tahap asam*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 56 ml *Media dapar pH 7,5*, encerkan dengan *Media asam* sampai tanda dan campur. Saring, gunakan penyaring yang sama seperti pada *Larutan uji*.

Larutan uji Saring larutan disolusi melalui penyaring gelas dengan porositas 1,2 µm atau polietersulfon dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nitrofurantoin, C₈H₆N₄O₅, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* yang sesuai dan serapan larutan baku Nitrofurantoin BPFI dalam media yang sesuai pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 375 nm menggunakan sel 0,1-cm. Lakukan koreksi dengan mengukur blangko cangkang kapsul yang sesuai menggunakan media yang sesuai.

Toleransi Persentase C₈H₆N₄O₅, yang terlarut harus sesuai dengan kriteria pada Tabel penerimaan 2.

Waktu (jam)	Jumlah zat terlarut
1	Tidak lebih dari 25%
3	25%-50%
10	Tidak kurang dari 80%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Fase gerak*, *Larutan baku internal*, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Sejumlah isi satu kapsul masukkan dalam wadah yang sesuai, larutkan dan encerkan dalam sejumlah dimetilformamida P hingga diperoleh kadar nitrofurantoin lebih kurang 1,2 mg per ml. Kocok selama 15 menit. [Catatan Jika perlu homogenkan sampel menggunakan “disperser”.] Untuk kapsul dengan kekuatan 50 atau 100 mg, pipet 40 ml larutan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 50,0 ml *Larutan baku internal*, campur dan dinginkan sampai suhu ruang. Saring sebagian campuran melalui penyaring nilon porositas 0,45 µm, buang beberapa ml filtrat pertama. Untuk kapsul dengan kekuatan 25 mg, pipet 20 ml larutan, masukkan dalam labu yang sesuai, tambahkan 25,0 ml *Larutan baku internal* sebagai pengganti 50,0 ml, selanjutnya lakukan seperti tertera pada kapsul 50 atau 100 mg.

Nitrofurazon Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Campuran larutan A-tetrahidrofuran P (9:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Nitrofurazon BPFI, larutkan dan encerkan dengan dimetilformamida P, hingga kadar lebih kurang 5,0 µg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 20,0 ml air, campur.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Nitrofurazon BPFI dan Nitrofurantoin BPFI, larutkan dan encerkan dengan dimetilformamida P, hingga kadar masing-masing 0,5 µg per ml. Encerkan larutan dengan *Fase gerak* (1:10).

Larutan uji Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg nitrofurantoin, masukkan dalam labu bersumbat kaca 25 ml, tambahkan 2,0 ml dimetilformamida P, kocok selama 5 menit. Tambahkan 20,0 ml air, campur dan biarkan selama 15 menit. Saring sebagian campuran melalui penyaring nilon porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 375 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, atur parameter percobaan

hingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 10,5 menit dan tinggi lebih kurang 0,1 skala penuh resolusi; resolusi, R , antara puncak nitrofurazon dan nitrofurantoin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (60 - 100 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak kromatogram *Larutan uji* pada waktu retensi yang sama tidak lebih dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 500 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan sejumlah volume (lebih kurang 30 ml) *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Campuran *Larutan A*-asetonitril *P* (22:3).

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *asetanilida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 50 mg *Nitrofurantoin BPFI*, larutkan dalam 40,0 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 50,0 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji Keluarkan secara saksama isi 20 kapsul, masukkan dalam labu tentukur-500 ml. Tempatkan cangkang kapsul pada gelas piala, tambahkan 25 ml *dimetilformamida P* dan kocok selama 1 menit. Enaptuankan ke dalam labu berisi serbuk kapsul. Cuci cangkang kapsul dengan dua kali masing-masing dengan 25 ml *dimetilformamida P* dan enaptuankan ke dalam labu yang sama. Tambahkan *dimetilformamida P* secukupnya hingga mendekati 250 ml. Tutup labu, kocok secara mekanik selama 15 menit. Encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda. Jika perlu lakukan homogenisasi menggunakan dispenser. Saring melalui penyaring porositas sedang ke dalam labu yang sesuai. Pipet sejumlah filtrat setara dengan lebih kurang 50 mg nitrofurantoin ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan saksama *dimetilformamida P* sehingga diperoleh tepat sejumlah 40,0 ml larutan. Tambahkan 50,0 ml *Larutan baku internal*, campur dan dinginkan hingga suhu ruang. Saring sebagian campuran melalui penyaring nilon porositas 0,45 μ m, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, atur parameter percobaan sehingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 8 menit dan tinggi lebih kurang 0,5 skala

penuh. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%, resolusi, R , antara *asetanilida* dan nitrofurantoin tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 5 - 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, dalam serbuk isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Nitrofurantoin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar nominal dalam mg per ml *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan jika kapsul mengandung nitrofurantoin bentuk makrohablur. Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika hanya *Uji 1*.

NITROGLISERIN ENCER Diluted Nitroglycerin



1,2,3-Propanetriol, trinitrat [55-63-0]
 $C_3H_5N_3O_9$

BM 227,09

Nitrogliserin Encer adalah suatu campuran nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$, dengan laktosa, dekstrosa, etanol, propilen glikol, atau bahan tambahan inert lainnya yang sesuai untuk penanganan yang aman. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_3H_5N_3O_9$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Biasanya mengandung lebih kurang 10% nitrogliserin.

[Peringatan Lakukan penanganan yang tepat pada nitrogliserin yang tidak diencerkan, karena bersifat sangat mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau panas yang berlebihan. Jangan mengisolasi nitrogliserin ($C_3H_5N_3O_9$).]

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau jika diencerkan dengan laktosa; larutan jernih, tidak berwarna atau kuning pucat jika diencerkan dengan propilen glikol atau etanol. [Catatan Nitrogliserin yang tidak diencerkan adalah cairan putih hingga kuning pucat, kental, mudah terbakar dan mudah meledak.]

Kelarutan Nitrogliserin yang tidak diencerkan sukar larut dalam air; larut dalam metanol, dalam etanol, dalam karbon disulfida, dalam aseton, dalam etil eter, dalam etil asetat, dalam asam asetat glasial, dalam benzen, dalam toluen, dalam nitrobenzen, dalam fenil, dalam kloroform dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding Nitrogliserin Encer BPFI; [Perhatian Perlakukan dengan hati-hati; dapat meledak karena benturan atau panas yang berlebihan.] tidak boleh dikeringkan; tiap ampul mengandung lebih kurang 200 mg dari larutan nitrogliserin 1,00% b/b dalam propilen glikol. Simpan dalam ampul tertutup pada suhu 4°; biarkan pada suhu ruang sebelum membuka ampul. Ketika dibuka, lindungi dari kelembaban dan cahaya, gunakan segera. Buang bagian yang tidak dipakai.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji identifikasi* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada uji *Kemurnian kromatografi*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran toluen *P*-etil asetat *P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Nitrogliserin Encer BPFI, larutkan encerkan secara kuantitatif dalam metanol *P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 400 µg per ml nitrogliserin.

Penampak bercak Larutan difenilamina *P* dalam metanol *P* (1 dalam 100).

Larutan uji identifikasi Buat larutan jernih nitrogliserin dalam metanol *P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 400 µg per ml nitrogliserin.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml. Larutkan (atau suspensikan) dalam metanol *P*, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Jika perlu sentrifus sejumlah larutan untuk mendapatkan cairan jernih.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji*; 5 µl, 10µl, 15 µl, dan 20 µl *Larutan baku* dan 20 µl *Larutan uji identifikasi* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm selama lebih kurang 15 menit. Rekam kromatogram: tiap bercak selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih intensif daripada bercak yang diperoleh dari 20 µl *Larutan baku*. Bandingkan intensitas bercak lain pada kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama pada *Larutan baku* (berturut-turut sesuai dengan 0,5%; 1,0%,

1,5% dan 2,0%); jumlah intensitas bercak selain bercak utama yang diperoleh pada *Larutan uji* tidak lebih dari 3%. [Catatan Nitrat dari gliserin yang khusus berturut-turut mempunyai harga R_f lebih kurang 0,21; 0,37; dan 0,61 untuk mono-, di- dan tri-substitusi gliserin.]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran metanol *P*-air (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Nitrogliserin Encer BPFI, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar nitrogliserin lebih kurang 0,075 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 7,5 mg nitrogliserin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 75 ml *Fase gerak*. Jika perlu sonikasikan selama 2 menit atau hingga padatan terdispersi seluruhnya, kemudian kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu saring melalui kertas saring 0,7 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, dan jika perlu gunakan pra-kolom pendek berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar nitrogliserin dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak nitrogliserin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan hindarkan dari panas berlebih, simpan pada 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

INJEKSI NITROGLISERIN

Nitroglycerin Injection

Injeksi Nitroglicerina adalah larutan steril yang dibuat dari nitroglicerina encer; pelarut dapat mengandung etanol, propilen glikol dan *Air untuk Injeksi*. Injeksi nitroglicerina mengandung nitroglicerina, $C_3H_5N_3O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembandingan Nitroglicerina Encer BPFI; [Perhatian Perlakukan dengan hati-hati; dapat meledak karena benturan atau panas yang berlebih.] tidak boleh dikeringkan; tiap ampul mengandung lebih kurang 200 mg dari larutan nitroglicerina 1,00% b/b dalam propilen glikol. Simpan dalam ampul tertutup pada suhu 4°; biarkan pada suhu ruang sebelum membuka ampul. Ketika dibuka, lindungi dari kelembaban dan cahaya, gunakan segera. Buang bagian yang tidak dipakai. *Endotoksin BPFI;* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,1 unit Endotoksin FI per µg nitroglicerina.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan menambahkan 5 ml air dan 1 tetes larutan kalium klorida *P* jenuh ke dalam 5 ml injeksi.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Kandungan etanol <1041> Metode II Antara 90,0% dan 110,0% C_2H_5OH dari jumlah yang tertera pada etiket; gunakan isopropil alkohol sebagai baku internal.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nitroglicerina encer*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 7,5 mg nitroglicerina, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nitroglicerina, $C_3H_5N_3O_9$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar nitroglicerina dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak nitroglicerina dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe 1 atau 2.

Penandaan Jika perlu pada etiket tertera harus diencerkan sebelum digunakan.

TABLET NITROGLISERIN

Nitroglycerin Tablet

Tablet Nitroglicerina mengandung Nitroglicerina, $C_3H_5N_3O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembandingan Nitroglicerina Encer BPFI [Perhatian Perlakukan dengan hati-hati; dapat meledak karena benturan atau panas yang berlebih.] tidak boleh dikeringkan; tiap ampul mengandung lebih kurang 200 mg dari larutan nitroglicerina 1,00% b/b dalam propilen glikol. Simpan dalam ampul tertutup pada suhu 4°; biarkan pada suhu ruang sebelum membuka ampul. Ketika dibuka, lindungi dari kelembaban dan cahaya, gunakan segera. Buang bagian yang tidak dipakai.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitroglicerina Encer BPFI*, larutkan dalam *aseton P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg nitroglicerina, masukkan ke dalam wadah bersumbat kaca, tambahkan 1 ml *aseton P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran toluen *P*-etil asetat *P*-asam asetat glasial *P* (16:4:1) hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, semprot dengan pereaksi *difenilamina P-metanol P* (1:100). Sinari lempeng dengan cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm dan 365 nm selama 10 menit. Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 2 menit; lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet sublingual*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat keseragaman kandungan. Kandungan masing-masing dari 10 tablet terletak antara 75,0% dan 135,0% dari yang tertera pada etiket. Jika tidak lebih dari 1 tablet mempunyai kandungan di luar rentang 75,0% dan 135,0% dan tidak ada yang di luar 60,0% dan 150,0%, lakukan lagi uji tambahan 20 tablet. Uji memenuhi syarat jika kandungan masing-masing dari 20 tablet tambahan terletak antara 75,0% dan 135,0% dari yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Nitrogliserin encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 7,5 mg nitrogliserin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *Fase gerak*. Sonikasikan selama 2 menit atau sampai serbuk terdispersi sempurna, kemudian kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu saring melalui kertas saring 0,7 µm.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

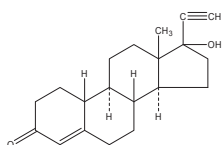
C adalah kadar nitrogliserin dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak nitrogliserin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dari kaca, pada suhu ruang terkendali. Tiap wadah berisi tidak lebih dari 100 tablet.

NORETISTERON

Noretindron

Norethindrone



17-Hidroksi-19-nor-17a-pregn-4-en-20-in-3-on [68-22-4]
 $C_{20}H_{26}O_2$ BM 298,42

Noretisteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{26}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih krem; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter.

Kesempurnaan melarut Larutan untuk uji rotasi jenis, jernih dan bebas padatan yang tidak larut.

Baku pembanding *Noretisteron BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Noretisteron BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 202° dan 208°.

Rotasi jenis <1081> Antara -30° dan -38°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 200 mg per 10 ml *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (95:5).

Penampak bercak Campuran *metanol P-asam sulfat P* (7:3).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku A, B, C dan D* dalam *kloroform P* hingga kadar berturut-turut 150 µg; 50 µg; 30 µg dan 10 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing dua kali, tiap kali 5 µl *Larutan uji dan Enceran larutan baku A, B, C dan D* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, kemudian panaskan pada suhu 100° selama 5 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Enceran larutan baku A*. Intensitas bercak lain *Larutan uji*

tidak lebih kuat dari intensitas bercak *Enceran larutan baku B* (0,5%). Jumlah intensitas semua bercak lain *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku A* (1,5%).

Gugus etinil Tidak kurang dari 8,18% dan tidak lebih dari 8,43%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 200 mg zat dalam lebih kurang 40 ml *tetrahidrofur* *P*, tambahkan 10 ml larutan *perak nitrat P* (1 dalam 10). Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*; tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel dan kaca dengan elektrolit larutan kalium nitrat. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 2,503 mg gugus etinil, $-C\equiv CH$

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol P*, hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol P*, hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 240 nm menggunakan *etanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Noretisteron BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET NORETISTERON

Tablet Noretindron Norethindrone Tablet

Tablet Noretisteron mengandung noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Noretisteron BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg noretisteron dengan 15 ml *heksan P*, aduk sesekali selama 15 menit. Sentrifus, enaptuankan dan buang larutan heksan. Ekstraksi residu dua kali, tiap kali dengan 10 ml *heksan P*. Sentrifus, enaptuankan dan buang larutan heksan. Tambahkan 25 ml *kloroform P* pada residu, kocok selama 1 - 2 menit,

dan saring. Uapkan hingga lebih kurang 3 ml, tambahkan beberapa ml *heksan P* untuk mempercepat penghabluran, dan uapkan hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Noretisteron BPFI*.

Disolusi <1231> *Uji 1 Media disolusi*: 500 ml *natrium lauril sulfat P* 0,09% dalam *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 7 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{26}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P* (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 35 mg *Noretisteron BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan 100 ml *metanol P* dan sonikasi sampai terlarut sempurna. Dinginkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Saring larutan disolusi melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C_S}{LC} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

500 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; C_S adalah kadar *Noretisteron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *LC* adalah jumlah noretisteron dalam mg yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 100 adalah faktor konversi persentase.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{20}H_{26}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi *Uji 2 Disolusi FI*.

Media disolusi: 500 ml *natrium lauril sulfat P* 0,09% dalam *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{26}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *dapar fosfat* 0,02 M *pH* 6,0-asetonitril *P* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 14 mg *Noretisteron BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Saring larutan disolusi melalui penyaring dengan porositas 0,45 μm atau sentrifus paling sedikit 10 ml larutan disolusi dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Gunakan salah satu sistem berikut.

Sistem kromatografi 1 Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Sistem kromatografi 2 Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 atau 3,5 μm . Laju alir lebih kurang 2 ml per menit.

Gunakan salah satu *Sistem kromatografi*, lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada *Uji 1* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C_S}{LC} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

500 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; C_S adalah kadar *Noretisteron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *LC* adalah jumlah noretisteron dalam mg yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{20}H_{26}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Pereaksi isoniazid Larutkan 1,0 g *isoniazid P* dalam 1000 ml *metanol anhidrat P*, tambahkan 1,3 ml *asam klorida P*, dan campur.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,7 mg noretisteron, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *metanol anhidrat P* sampai tanda. Campur dan biarkan selama 10 menit sambil sesekali dikocok, dan saring. Pada 10,0 ml filtrat tambahkan 2,0 ml *Pereaksi isoniazid*, campur, tutup dan biarkan selama 30 menit.

Larutan blangko uji Pada 10,0 ml filtrat *Larutan uji* tambahkan 2,0 ml *metanol P*, dan campur.

Larutan blangko pereaksi Pada 10,0 ml *metanol P* tambahkan 2,0 ml *Pereaksi isoniazid*, campur, tutup dan biarkan selama 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 14 μg per ml. Pada 10,0 ml larutan ini tambahkan 2,0 ml *Pereaksi isoniazid*. Campur, tutup dan biarkan selama 30 menit.

Prosedur Ukur serapan *Larutan blangko uji* menggunakan *metanol P* sebagai blangko, kemudian ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan *Larutan blangko pereaksi* sebagai blangko pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm menggunakan sel 1-cm. Hitung jumlah dalam mg noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

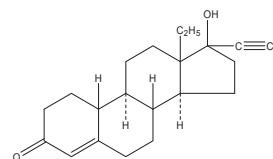
$$0,05 C \left(\frac{A_U - A_B}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Noretisteron BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; A_U , A_B dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji*, *Larutan blangko uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NORGESTREL

Norgestrel



(±)-13-Etil-17-hidroksi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-on [6533-00-2]

$C_{21}H_{28}O_2$

BM 312,45

Norgestrel mengandung, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Norgestrel BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Norgestrel BPFI*. Jika terdapat perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembanding dalam *etil asetat P*, uapkan larutan di atas tangas uap sampai kering, ulangi uji menggunakan residu bebas pelarut.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 205° dan 212°; jarak antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 4°.

Rotasi optik <1081> Antara -0,1° dan +0,1°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 5% dalam *kloroform P* dalam tabung 100 mm.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etanol P* (96:4).

Pereaksi asam fosfomolibdat Tambahkan 10 g *asam fosfomolibdat P* pada 100 ml *etanol P*, aduk campuran selama tidak kurang dari 30 menit. Saring sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang sejumlah *Norgestrel BPFI* larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri enceran *Larutan baku* dengan *kloroform P* dengan kadar 0,20; 0,10; 0,05; 0,02; dan 0,01 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku*, *Larutan uji* dan lima *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah diaktifkan dengan memanaskan pada suhu 100° selama 15 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap, Semprot dengan *Pereaksi asam fosfomolibdat*, panaskan pada suhu 105° selama 10 - 15 menit. Harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga *R_f* dari *Larutan baku*. Jika terdapat bercak lain kecuali bercak utama pada *Larutan uji*, perkirakan kadar masing-masing dengan membandingkan terhadap *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari 0,20 mg; 0,10 mg; 0,05 mg; 0,02 mg dan 0,01 mg per ml *Enceran larutan baku* setara

dengan berturut-turut 2,0%; 1,0%; 0,5%; 0,2% dan 0,1% cemar.

Gugus etinil Tidak kurang dari 7,81% dan tidak lebih dari 8,18%; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Gugus etinil* dalam *Noretisteron*.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam *etanol P*, jika perlu encerkan secara bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Norgestrel BPFI*, larutkan dalam *etanol P*, jika perlu encerkan secara bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 241 nm terhadap blanko *etanol P*. Hitung jumlah dalam mg *norgestrel*, C₂₁H₂₈O₂, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

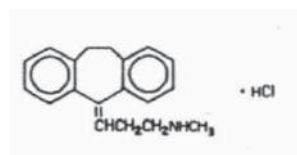
$$10C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Norgestrel BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NORTRIPTILIN HIDROKLORIDA

Nortriptyline Hydrochloride



10,11-Dihidro-N-metil-5H-dibenzo[a,d]sikloheptena-Δ5,γ-propilamina hidroklorida [894-71-3]

C₁₉H₂₁N.HCl

BM 299,84

Nortriptilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5% C₁₉H₂₁N.HCl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih hingga hampir putih; bau khas lemah. Larutan (1 dalam 100) mempunyai pH lebih kurang 5.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam eter, dalam benzen dan dalam pelarut organik lainnya.

Baku pembanding *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan dilarutkan dalam *kloroform P* (1 dalam 20) menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*;

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan dalam *metanol P* (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 215° dan 220°; jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 3°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-*metanol P*-*amonium hidroksida P* (10:1:1).

Penampak bercak Gunakan *Dragendroff LP*

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per ml.

Larutan baku B, C, D, E, F Encerkan *Larutan baku A* dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut 125; 75; 50; 25 dan 12,5 µg per ml. Kadar akhir *Larutan baku B, C, D, E*, dan *F* berturut-turut adalah 0,5%; 0,3%; 0,2%; 0,1%; dan 0,05% dari *Larutan baku A*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku A, B, C, D, E*, dan *F*, seperti tertera pada *Cemaran umum* <481>. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi *silika gel P* yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan lempeng. Amati lempeng pada cahaya UV 254 nm, kemudian semprot dengan *Penampak bercak*, keringkan lempeng dengan *nitrogen P* dan semprot dengan *hidrogen peroksida LP*: bercak lain dengan harga R_f 0,78 relatif terhadap bercak nortriptilin pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak utama pada *Larutan baku D*; bercak lain pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari 0,1% dan total bercak lain tidak lebih dari 0,5%.

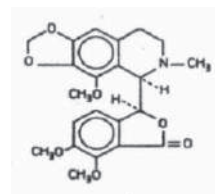
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 29,98 mg C₁₉H₂₁N.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

NOSKAPIN

Noscapine



Narkotin [128-62-1]

C₂₂H₂₃NO₇

BM 413,42

Noskapiin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₂₂H₂₃O₇, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih atau praktis putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol dan dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Noskapiin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air pada waktu digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Noskapiin BPFI*;

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (60 µg per ml) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Noskapiin BPFI*.

C. Pada lebih kurang 100 mg zat dalam cawan porselen kecil, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat P*, dan aduk: terjadi larutan berwarna kuning kehijauan, dan pada penghangatan menjadi merah kemudian berubah menjadi ungu.

Suhu lebur <1021> Antara 174° dan 176°.

Rotasi jenis <1081> Antara +42° dan +48°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan

larutan yang mengandung 200 mg zat per 10 ml dalam *asam klorida* 0,1 N.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan menggunakan 700 mg zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,20 ml *asam klorida* 0,020 N.

Morfin Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml *asam klorida* 0,1 N. Pada 1,0 ml larutan ini tambahkan 5,0 ml pereaksi besi(III) sianida encer yang dibuat sebagai berikut: larutkan 500 mg *kalium besi(III) sianida* P dalam 50 ml air, tambahkan 0,50 ml *besi(III) klorida* LP, encerkan 5,0 ml larutan ini secukupnya hingga 25,0 ml): tidak boleh terjadi warna biru atau hijau tua dalam waktu 1 menit.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform* P.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform* P.

Fase gerak Campuran *etil asetat* P-*eter* P (80:20).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 17; amati lempeng dengan segera.

Batas Jumlah intensitas semua bercak lain *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

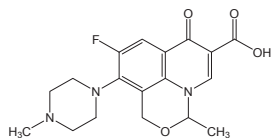
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glasial* P, tambahkan 25 ml *dioksan* P. Titrasi dengan *asam perklorat* 0,1 N LV, menggunakan indikator 5 tetes *kristal violet* LP hingga terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat* 0,1 N
setara dengan 41,34 mg $C_{22}H_{23}NO_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

OFLOKSASIN

Ofloxacin



Asam ($\pm$)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-okso-7H-pirido [1,2,3-de]-1,4-benzoksasin-6- karboksilat [82419-36-1].

$C_{18}H_{20}FN_3O_4$

BM 361,38

Ofloksasin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih kekuningan pucat sampai putih kekuningan terang.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol, dalam metanol, dan dalam air; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Ofloksasin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ofloksasin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida* P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ofloksasin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 6,7 μ g per ml dalam *asam klorida* 0,1 N, menunjukan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ofloksasin BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara $+1^\circ$ dan -1° ; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *kloroform* P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 1 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3%; dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-asetonitril P (6:1).

Fase gerak Larutkan 4 g *amonium asetat* P dan 7 g *natrium perklorat* P dengan 1300 ml air, atur pH hingga 2,2 dengan penambahan *asam fosfat* P dan tambahkan dengan 240 ml *asetonitril* P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang masing-masing lebih kurang 10 mg *Ofloksasin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ofloksasin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml yang kedua, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 0,4 μ g per ml.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *LI*, pertahankan suhu pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara ofloksasin dan senyawa sejenis A ofloksasin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram hingga 2,5 kali waktu retensi puncak ofloksasin dan ukur respons dari semua puncak setelah puncak pelarut. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan respons puncak yang lebih besar dari 0,1 respons puncak rata-rata *Ofloksasin BPFI* dari *Larutan baku* dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Ofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar ofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak *Larutan baku*.

Metanol dan etanol Metanol tidak lebih dari 0,005% dan etanol tidak lebih dari 0,05%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *n-propilalkohol P* 0,7 µl per ml dalam *natrium hidroksida P* 1%. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan larutan *natrium hidroksida P* 1% sampai tanda.

Larutan baku Buat larutan *metanol P* dan *etanol mutlak P* 10 µg per ml dalam *Larutan baku internal*. Masukkan 2 ml ke dalam vial tertutup. Panaskan vial pada 90° selama 2 menit, kocok selama 6 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat ke dalam vial tertutup, tambahkan 2 ml *Larutan baku internal*. Panaskan vial pada 90° selama 2 menit, kocok selama 6 menit.

Blangko Masukkan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam vial tertutup. Panaskan vial pada 90° selama 2 menit, kocok selama 6 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m berisi fase diam *G43* dengan ukuran partikel 3,0 µm dan prakolom leburan silika. Pertahankan suhu injektor pada 170° dan suhu detektor pada 250°. Kolom dikondisikan pada suhu 200° selama 2 jam sampai garis dasar stabil. Suhu kolom diatur dengan kenaikan suhu 20° per menit mulai 35° - 90°, 40° per menit dari 90° - 200°, pertahankan suhu selama 2 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 7 ml

per menit. Lakukan kromatografi dengan sistem injeksi “*headspace*” terhadap *Larutan baku*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif metanol, etanol dan *n-propilalkohol* berturut-turut adalah 0,5; 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak metanol dan etanol tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Gunakan vial untuk injeksi “*headspace*”. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 ml) *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase metanol dan etanol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{2}{W} \right) \left(\frac{R_U - R_B}{R_S - R_B} \right)$$

W adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *R_U*, *R_B* dan *R_S* berturut turut adalah perbandingan respons puncak dari etanol terhadap baku internal dalam *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 275 ml *asetat anhidrat P* dalam gelas piala 400 ml, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda kaca-perak klorida (Lihat *Titrimetri* <711>). Gunakan loncatan pertama dari dua loncatan potensial. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 36,138 mg *C₁₈H₂₀FN₃O₄*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

TABLET OFLOKSASIN Ofloxacin Tablet

Tablet Ofloksasin mengandung Ofloksasin, *C₁₈H₂₀FN₃O₄*, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ofloksasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 2,72 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 3,3±0,1 dengan penambahan asam fosfat encer LP.

Larutan A Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (88:12), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (40:60), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *methanol P* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg ofloksasin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *metanol P*, sonikasi selama 20 menit. Encerkan dengan *methanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil, buang 5 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi L1 dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 8	100	0	Isokratik
8 – 25	100 → 40	0 → 60	Gradien linier
25 – 26	40 → 100	60 → 0	Gradien linier
26 – 40	100	0	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right)$$

F adalah faktor respons relatif dari masing-masing cemaran; *r_U* dan *r_S* berturut turut adalah respons puncak cemaran *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar *Ofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan *C_U* adalah kadar ofloksasin dalam mg per ml dalam *Larutan uji* seperti tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Respons Faktor Relatif	Batas (%)
Cemaran A (asam 2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-piperazinil)-7-okso-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoksasin-6- karboksilat)	0,5	1	0,3
Cemaran B (asam 9,10-difluoro-3-metil-7-okso-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoksasin-6- karboksilat)	3,6	0,22	0,3
Cemaran lain	-	1	0,2
Jumlah semua cemaran	-	-	1,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 2,72 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga $3,3 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat encer LP*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (88:12), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer 1 Campuran *metanol P-asam asetat glacial P* (75:25).

Pengencer 2 Campuran air-asetonitril *P* (90:10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI*, larutkan dengan *Pengencer 1* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml, kemudian encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer 2* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg ofloksasin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *Pengencer 1*, sonikasi selama 20 menit dan encerkan dengan *Pengencer 1* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil. Masukkan 2,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer 2* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur *Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

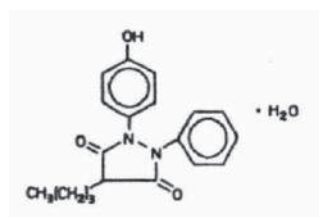
$$5000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

OKSIFENBUTAZON

Oxyphenbutazone



4-Butil-1-(*p*-hidroksifenil)-2-fenil-3,5-pirazolidinadion monohidrat [7081-38-1]

$C_{19}H_{20}N_2O_3 \cdot H_2O$

BM 342,39

Anhidrat [129-204]

BM 324,38

Oksifenbutazon mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{19}H_{20}N_2O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih kekuningan pucat sampai putih kekuningan; tidak berbau. Melebur pada suhu antara lebih kurang 85° dan 100°.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam etanol; mudah larut dalam aseton dan dalam eter.

Baku pembandingan *Oksifenbutazon BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dalam desikator dengan pengering yang sesuai dan dilarutkan dalam *metilen klorida P* (1 dalam 50) menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Oksifenbutazon BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *natrium hidroksida 0,01 N*, menunjukan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksifenbutazon BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

C. Larutkan lebih kurang 20 mg dalam 2 ml *metanol P*, tambahkan 3 ml *Millon LP*: terbentuk endapan yang berwarna merah ceri, jika campuran dipanaskan.

Air <1031> *Metode I* Antara 5,0% dan 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Didihkan 1 g zat dengan 20 ml air selama 5 menit, dinginkan dan saring. Jika filtrat tidak jernih, tambahkan beberapa mg talk, didihkan kembali, dinginkan dan saring. Pada 1 ml filtrat tambahkan 1 ml *asam nitrat 2,5 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*: tidak terjadi opalesensi.

Kemurnian kromatografi [Catatan Lakukan uji ini tanpa penundaan.] Lakukan penetapan dengan cara kromatografi lapis tipis seperti tertera pada kromatografi <931>.

Larutan asam askorbat Larutkan 1,5 g asam askorbat P dan 20 mg hidrositoluen terbutilasi P dalam 100 ml etanol P dengan penghangatan di atas tangas uap.

Larutan baku Timbang sejumlah Oksifenbutazon BPFI, larutkan dalam Larutan asam askorbat, hingga kadar 0,80 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran Larutan baku dalam metanol P hingga kadar sebagai berikut: 400 µg, 200 µg, 100 µg dan 50 µg per ml.

Larutan uji Campur 100 mg dengan 5,0 ml Larutan asam askorbat dalam tabung sentrifuga 10 ml. Kocok secara mekanik selama 30 menit, sentrifus dan gunakan beningan tanpa penundaan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan uji, Larutan baku dan Enceran larutan baku pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran 80 ml kloroform P, 20 ml asam asetat glasial P dan 20 mg hidrositoluen terbutilasi P hingga fase gerak merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm; intensitas bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji, bandingkan dengan intensitas bercak utama Larutan baku. Jumlah intensitas bercak lain dari Larutan Uji tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 100 ml metanol P, titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektrode kalomel-kaca dengan jembatan garam kalium klorida P jenuh dengan metanol P. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 32,44 mg $C_{19}H_{20}N_2O_3 \cdot H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

OKSIGEN Oxygen

Oksigen [7782-44-7]
 O_2

BM 32,00

Oksigen mengandung tidak kurang dari 99,0% O_2 dalam volume.

[Catatan Oksigen yang dihasilkan dari pencairan udara, bebas dari persyaratan uji untuk Karbon dioksida dan Karbon monoksida.]

Pemerian Gas tidak berwarna; tidak berbau; tidak berasa; daya membakar lebih besar dari pada udara. Bobot 1 l pada suhu 0° dan tekanan 760 mmHg lebih kurang 1,429 g.

Kelarutan Larut dalam lebih kurang 32 bagian air dan dalam 7 bagian etanol pada suhu 20° dan tekanan 760 mmHg.

Identifikasi

A. Jika diuji seperti tertera pada Penetapan kadar gas yang tertinggal tidak lebih dari 1,0 ml.

B. Alirkan 100 ml±5 ml gas dari tabung oksigen ke dalam tabung detektor karbon dioksida pada kecepatan tertentu: tidak terjadi perubahan warna. (Untuk membedakan dari karbon dioksida).

Bau Buka katup wadah dengan hati-hati hingga diperoleh aliran sedang; tidak boleh mengarahkan aliran gas langsung ke wajah, tetapi arahkan sebagian aliran ke hidung: bau tidak tajam.

Karbon dioksida Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan dengan mengalirkan 1000±50 ml ke dalam tabung detektor karbon dioksida pada kecepatan tertentu: terjadi perubahan pada penunjuk.

Karbon monoksida Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan mengalirkan 1000±50 ml ke dalam tabung detektor karbon monoksida pada kecepatan tertentu: terjadi perubahan pada penunjuk.

Penetapan kadar Masukkan sejumlah volume larutan amonium klorida-amonium hidroksida LP, yang dibuat dengan mencampur volume sama banyak air dan amonium hidroksida P, dan jenuhkan dengan amonium klorida P pada suhu ruang. Ke dalam alat uji yang terdiri dari buret 100-ml yang telah dikalibrasi, dilengkapi dengan kran dua arah, pipet absorpsi gas dan pelampung, keduanya dengan kapasitas dan sambungan yang sesuai. Isi pipet absorpsi gas dengan logam tembaga berbentuk kawat kumparan, dengan ukuran mesh atau ukuran lain yang sesuai. Hilangkan semua gelembung gas dari cairan dalam alat uji. Aktifkan larutan uji dengan melakukan pengujian 2 sampai 3 kali, tidak untuk dicatat. Isi dengan cairan buret yang telah dikalibrasi, semua pipa penghubung, kedua arah kran pembuka, dan pipa penghubung.

Prosedur Alirkan 100,0 ml oksigen ke dalam buret dengan cara menurunkan pelampung. Buka kran yang berhubungan dengan pipet absorpsi. Dengan cara menaikkan pelampung. Oksigen ditekan masuk ke dalam pipet absorpsi. Goyangkan pipet dengan kuat hingga sering terjadi kontak yang merata antara cairan, gas dan kawat tembaga. Lanjutkan penggoncangan yang kuat hingga tidak terjadi penyusutan volume lebih lanjut. Alirkan kembali sisa gas ke dalam buret yang telah dikalibrasi dan ukur volume: tidak lebih dari 1,0 ml gas yang tertinggal.

Wadah dan penyimpanan Dalam tabung atau dalam tangki bertekanan. Wadah yang digunakan harus bebas dari setiap zat toksik, penyebab tidur, atau senyawa penyebab narkosis, dan senyawa yang dapat menyebabkan iritasi pada saluran pernapasan.

[Catatan Jika disimpan dalam silinder, kurangi tekanan dalam wadah menggunakan pengatur aliran gas. Ukur gas menggunakan volume meter gas dengan arah ke bawah dari tabung detektor untuk memperkecil kontaminasi atau perubahan pada contoh.]

OKSIGEN 93% **Oxygen 93%**

Oksigen 93% mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 96,0% O₂ dalam volume, dihasilkan dari udara melalui proses penyaringan molekul; yang tertinggal sebagian besar terdiri dari argon dan nitrogen.

Identifikasi

A. Jika diuji seperti tertera pada *Penetapan kadar*, gas yang tertinggal tidak lebih dari 10,0 ml dan tidak kurang dari 4,0 ml.

B. Alirkan 100±5 ml gas dari tabung oksigen 93% ke dalam *tabung detektor karbon dioksida* pada kecepatan tertentu; tidak terjadi perubahan warna (untuk membedakan dari karbon dioksida).

Bau Buka katup wadah atau sistem saluran keluar dengan hati-hati hingga diperoleh aliran sedang. Tidak boleh mengarahkan aliran gas langsung ke wajah, tetapi arahkan sebagian aliran ke hidung; tidak berbau.

Karbon dioksida Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan dengan mengalirkan 1000±50 ml ke dalam *tabung detektor karbon dioksida* pada kecepatan tertentu: terjadi perubahan indikator.

Karbon Monoksida Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan mengalirkan 1000±50 ml ke dalam *tabung detektor karbon monoksida* pada kecepatan tertentu: terjadi perubahan indikator.

Penetapan kadar Masukkan sejumlah volume larutan *amonium klorida-amonium hidroksida LP* yang dibuat dengan campuran volume sama banyak air dan *amonium hidroksida P*, dan jenuhkan dengan *amonium klorida P* pada suhu ruang, ke dalam alat uji yang terdiri dari buret 100 ml yang telah dikalibrasi, dilengkapi dengan sebuah kran dua arah, pipet absorpsi gas, dan pelampung, keduanya dengan kapasitas dan sambungan yang sesuai. Isi pipet absorpsi gas dengan logam tembaga berbentuk kumparan kawat, dengan ukuran mesh atau ukuran lain yang sesuai. Hilangkan semua gelembung gas dari cairan pada alat uji. Aktifkan larutan uji dengan melakukan pengujian 2 sampai tiga kali, tidak untuk dicatat. Isi dengan cairan buret yang telah dikalibrasi, semua pipa

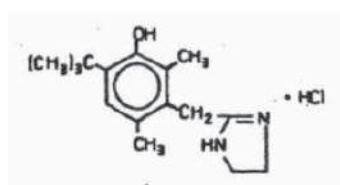
penghubung, ke dua arah kran pembukan, dan tabung pengisi.

Prosedur Alirkan 100,0 ml oksigen ke dalam buret dengan cara menurunkan pelampung. Buka kran yang berhubungan dengan pipet absorpsi. Dengan cara menaikkan pelampung, oksigen 93% ditekan masuk ke dalam pipet absorpsi. Goyangkan pipet dengan kuat hingga sering terjadi kontak yang merata antara cairan, gas dan kawat tembaga. Lanjutkan penggoncangan yang kuat hingga tidak terjadi penyusutan volume lebih lanjut. Alirkan kembali sisa gas ke dalam buret yang telah dikalibrasi, dan ukur volume: tidak lebih dari 10,0 ml dan tidak kurang dari 4,0 ml gas yang tertinggal.

Wadah dan penyimpanan Dalam tabung atau tangki bertekanan rendah. Wadah yang digunakan harus bebas dari setiap zat toksik, penyebab tidur, atau senyawa penyebab narkosis, atau senyawa yang dapat menyebabkan iritasi pada saluran pernafasan.

[Catatan Jika disimpan dalam silinder, kurangi tekanan dengan menggunakan pengatur aliran gas. Ukur gas menggunakan volume meter gas dengan arah ke bawah dari tabung detektor untuk memperkecil kontaminasi atau perubahan pada contoh.]

OKSIMETAZOLIN HIDROKLORIDA **Oximetazoline Hydrochloride**



6-tert-Butil-3-(2-imidazolin-2-ilmetil)-2,4-dimetilfenol monohidroklorida [2315-02-8]

C₁₆H₂₄N₂O.HCl

BM 296,84

Oksimetazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% C₁₆H₂₄N₂O.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih sampai praktis putih; higroskopik. Melebur pada suhu lebih kurang 300° disertai penguraian.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam benzen, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*; menunjukkan maksimum hanya pada bilangan

gelombang yang sama seperti pada *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada larutan lebih kurang 50 mg zat dalam 3 ml air tambahkan 1 ml *amonium hidroksida 6 N*, saring, asamkan filtrat dengan *asam nitrat P*, larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P-natrium asetat 1 M-asam asetat glasial P* (46:40:10:4), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 0,25 m x 4,6 mm berisi bahan pengisi L9. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg oksimetazolin hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TETES HIDUNG OKSIMETAZOLIN HIDROKLORIDA Oxymetazoline Hydrochloride Nasal Solution

Tetes Hidung Oksimetazolin Hidroklorida adalah larutan Oksimetazolin Hidroklorida dalam air yang diatur tonisitasnya. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Oksimetazolin Hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Pipet sejumlah volume tetes hidung setara dengan lebih kurang 2,5 mg oksimetazolin hidroklorida ke dalam corong pisah 60 ml dan tambahkan air sampai lebih kurang 10 ml. Tambahkan 2 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10), ekstraksi dengan 10 ml *kloroform P* dan pindahkan ekstrak kloroform ke dalam corong pisah 60 ml kedua. Ekstraksi larutan kloroform dengan 10 ml *asam klorida 0,1 N*, biarkan memisah dan buang lapisan kloroform. Pindahkan 8 ml larutan asam ke dalam tabung reaksi, netralkan dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* tetes demi tetes, tambahkan 1 tetes *natrium hidroksida 1 N* berlebih dan campur. Tambahkan beberapa tetes larutan segar *natrium nitroprusid P 5%* dan 2 tetes larutan *natrium hidroksida P* (15 dalam 100), campur dan diamkan selama 10 menit. Tambahkan *asam klorida 0,1 N* tetes demi tetes sampai pH antara 8 dan 9, diamkan selama 10 menit: larutan menjadi ungu.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksimetazolin Hidroklorida*.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang sesuai dengan kadar tetes hidung yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan *Tetes Hidung Oksimetazolin Hidroklorida*.

Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksimetazolin Hidroklorida*, kecuali dalam menghitung jumlah dalam mg oksimetazolin hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$, dalam tiap ml tetes hidung yang digunakan dengan rumus:

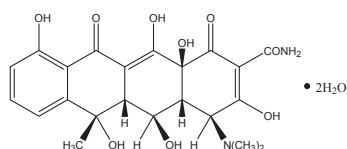
$$C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

OKSITETRASIKLIN

Oxytetracycline



4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,5,6,10,12,12a-heksahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftasena-karboksamida dihidrat [6153-64-6]

$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot 2H_2O$

BM 496,47

Anhidrat [79-57-2]

BM 460,44

Oksitetrasiklin mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 832 μg $C_{22}H_{24}N_2O_9$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur; kuning muda sampai cokelat muda; tidak berbau; stabil di udara, oleh pengaruh cahaya matahari kuat warna berubah menjadi gelap. Dalam larutan dengan pH kurang dari 2, potensi turun; cepat rusak oleh pengaruh alkali hidroksida.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; mudah larut dalam *asam klorida* 3 N dan dalam larutan alkali.

Baku pembanding *Oksitetrasiklin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]

Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 μg per ml dalam *asam klorida* 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksitetrasiklin BPFI*, daya serap dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 353 nm adalah antara 96,0% dan 104,0% dari *Oksitetrasiklin BPFI*, potensi *Baku pembanding* diperhitungkan.

B. Campur 1 mg zat dengan 2 ml *asam sulfat P*: terjadi warna merah terang.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi dengan kadar 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 6,0% dan 9,0%.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan bahwa oksitetrasiklin steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan bahwa oksitetrasiklin hidroklorida mengalami proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutylamonium hidrogen sulfat Larutkan 1 g tetrabutylamonium hidrogen sulfat P dalam 100 ml air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida* 1 N.

Larutan dinatrium edetat Larutkan 40 mg *dinatrium edetat P* dalam 100 ml air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida* 1 N.

Dapar fosfat pH 7,5 Buat campuran *kalium fosfat dibasa P* 0,33 M dan *natrium fosfat monobasa P* 0,33 M (85:15). Jika perlu atur pH hingga 7,5 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Masukkan 50 g *butil alkohol tersier P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 200 ml air. Tambahkan 60 ml *Dapar fosfat pH 7,5*, 50 ml *Larutan tetrabutyl amonium hidrogen sulfat* dan 10 ml *Larutan dinatrium edetat*, encerkan dengan air sampai tanda, awaudarakan sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Oksitetrasiklin BPFI*, larutkan dalam *asam klorida* 0,01 N hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,22 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 44 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml *asam klorida* 0,01 N, goyang hingga larut, encerkan dengan *asam klorida* 0,01 N sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan tetrasiklin hidroklorida dalam *asam klorida* 0,01 N dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Campur 3 ml larutan ini dengan 1,5 ml *Larutan baku*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L21*, pertahankan suhu kolom pada $60 \pm 2^\circ$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk oksitetrasiklin dan tetrasiklin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak oksitetrasiklin dan puncak tetrasiklin tidak kurang dari 5.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,25 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg oksitetrasiklin, C₂₂H₂₄N₂O₉, per mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Oksitetrasiklin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Oksitetrasiklin BPFI*, dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg oksitetrasiklin dalam *Larutan uji*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak oksitetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

OKSITETRASIKLIN HIDROKLORIDA Oxytetracycline Hydrochloride

4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,5,6,10,12,12a-heksahidroksi-6-metil-1,11-dioksa-2-naftasenakarbonsamida monohidroklorida
[2058-46-0]

C₂₂H₂₄N₂O₉.HCl

BM 496,90

Oksitetrasiklin Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 835 µg C₂₂H₂₄N₂O₉ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; tidak berbau; rasa pahit; higroskopik. Oleh pengaruh cahaya matahari kuat atau suhu lebih dari 90° pada udara lembab, warna berubah menjadi gelap. Terurai pada suhu lebih dari 180°. Dalam larutan dengan pH kurang dari 2, potensi turun; cepat rusak oleh pengaruh larutan alkali hidroksida.

Kelarutan Tidak larut dalam kloroform dan dalam eter; sukar larut dalam etanol mutlak; agak sukar larut dalam etanol dan metanol; mudah larut dalam air, tetapi terhidrolisa menjadi hablur oksitetrasiklin dan hidroklorida.

Baku pembanding *Oksitetrasiklin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu

14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksitetrasiklin BPFI*. Daya serap dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 353 nm adalah antara 88,2% dan 96,8% dari *Oksitetrasiklin BPFI*, potensi baku pembanding diperhitungkan.

B. Tambahkan 2 ml *asam sulfat P* pada 1 mg zat: terjadi warna merah terang.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan suhu 60°, selama 3 jam menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan bahwa oksitetrasiklin hidroklorida steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan bahwa oksitetrasiklin hidroklorida mengalami proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi*. Jika dimaksudkan untuk pembuatan sediaan obat mata tidak harus memenuhi uji *Endotoksin bakteri*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutylamonium hidrogen sulfat, Larutan dinatrium edetat, Dapar fosfat pH 7,5, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitetrasiklin*.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 44 mg zat ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml *asam klorida 0,01 N*, goyang hingga larut, encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitetrasiklin*. Hitung jumlah dalam µg oksitetrasiklin, C₂₂H₂₄N₂O₉, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Oksitetrasiklin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Oksitetrasiklin BPFI*, dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg,

oksitetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak oksitetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

OKSITETRASIKLIN UNTUK INJEKSI Oxytetracycline for Injections

Oksitetrasiklin Untuk Injeksi mengandung Oksitetrasiklin Hidroklorida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% Oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksitetrasiklin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*; buat pada saat akan digunakan dengan melarutkan *Oksitetrasiklin untuk Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg oksitetrasiklin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji, dengan menggunakan *Cairan D* sebagai pengganti *Cairan A*.

pH <1071> Antara 1,8 dan 2,8; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 25 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin Hidroklorida*, dan memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutylamonium hidrogen sulfat, Larutan dinatrium edetat, Dapar fosfat pH 7,5, Fase gerak,

Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Oksitetrasiklin*.

Larutan uji 1 (Menggunakan wadah dosis tunggal). Konstitusikan oksitetrasiklin untuk injeksi dalam air, yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut seperti tertera pada etiket. Ke luarkan semua isi yang dapat dike luarkan menggunakan alat suntik dengan jarum hipodermik yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dengan *asam klorida 0,01 N*, hingga kadar oksitetrasiklin lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji 2 (Pada etiket dinyatakan jumlah oksitetrasiklin dalam sejumlah volume larutan konstitusi). Konstitusikan oksitetrasiklin untuk injeksi dalam air yang diukur saksama, sesuai jumlah pelarut seperti tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume larutan konstitusi yang diukur saksama secara kuantitatif dengan *asam klorida 0,01 N*, hingga kadar oksitetrasiklin lebih kurang 0,2 mg per ml.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Oksitetrasiklin*. Hitung jumlah dalam mg oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$, yang dike luarkan dari wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$CP \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Oksitetrasiklin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi *Oksitetrasiklin BPFI*, dalam μg per mg; L adalah jumlah oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$ dalam mg seperti tertera pada etiket, dalam wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan; D adalah kadar oksitetrasiklin dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; r_U dan r_S adalah respons puncak oksitetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

OKSITOSIN Oxytocin

Oksitosin [50-56-6]
 $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$

BM 1007,19

Oksitosin adalah hormon nonpeptida yang mempunyai sifat menyebabkan kontraksi otot polos uterin dan sel mioepitel kelenjar susu. Dibuat dengan cara sintesis atau diperoleh dari lobus posterior hipofisis hewan peliharaan yang biasa dimakan. Aktivitas oksitosik tidak kurang dari 400 unit Oksitosin FI per mg.

Baku pembanding *Oksitosin BPFI*; simpan pada suhu 0° atau di bawah 0°. Rekonstitusikan seluruh isi satu vial

dalam air, pindahkan secara kuantitatif dengan air ke dalam labu tentukur 5-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Untuk uji *Kesesuaian sistem* tambahkan *klorobutanol P* pada sebagian larutan akhir. *Vasopresin BPFI*.

Batas mikroba <51> Angka bakteri total tidak lebih dari 200 koloni per g. Untuk produk yang berasal dari hewan, tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak oksitosin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Gunakan uterus pada masa diestrus dari tikus dengan bobot tubuh 120-200 g. Gantungkan uterus dalam tangas air pada suhu 32° yang mengandung 9,0 g *natrium klorida P*, 0,42 g *kalium klorida P*, 0,16 g *kalsium klorida P*, 0,50 g *natrium bikarbonat P*, 0,25 g *dekstrosa P* dan 0,0053 g *magnesium klorida P* per liter air. Oksigenasi larutan dengan campuran 95% oksigen dan 5% karbon dioksida. Rekam kontraksi otot pada suatu alat pencatat menggunakan transduser isotonik dan linier. Tambahkan dua pengenceran *Oksitosin BPFI* yang sesuai, rekam kontraksi otot masing-masing setelah pengenceran. Pengenceran yang sesuai memberikan kontraksi submaksimal yang jelas berbeda. Ganti larutan dalam tangas dengan larutan yang baru dan tunggu hingga otot relaksasi. Larutkan atau encerkan zat uji dengan pengencer yang sesuai untuk memperoleh respons pada penambahan dua dosis seperti pada *Larutan baku*. Besarnya kontraksi yang diperoleh dari *Larutan baku* sebanding dengan kontraksi dari *Larutan uji*.

Aktivitas vasopresor (Untuk produk yang berasal dari hewan). Aktivitas vasopresor *Larutan uji* tidak lebih dari 0,1 unit Vasopresin FI per ml.

Fase gerak Larutkan 6,6 g *amonium fosfat dibasa P* dalam lebih kurang 950 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 1 L, campur. Pada 870 ml larutan ini tambahkan 130 ml *asetonitril P*, campur. Saring dalam hampa udara melalui membran nilon dengan porositas 0,45 µm. [Catatan Waktu retensi puncak vasopresin sangat peka terhadap perubahan kecil kadar *asetonitril* dalam Fase gerak.]

Pengencer Larutkan 5,0 g *klorobutanol P* dalam 5,0 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 5,0 g *etanol P*, 1,1 g *natrium asetat P* dan 1000 ml air, campur.

Larutan baku Larutkan isi dari 1 vial *Vasopresin BPFI* dalam sejumlah volume **Pengencer** hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 unit per ml Vasopresin FI.

Larutan uji Timbang saksama zat yang mengandung lebih kurang 10 mg vasopresin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam *asam asetat glasial P* 0,25%, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml,

encerkan dengan *asam asetat glasial P* 0,25% sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kolom dibiarkan untuk mencapai keseimbangan selama 1 jam sebelum penyuntikan pertama. Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> sebagai berikut: suntikkan 20 µl *Larutan baku* ke dalam kromatograf cair yang telah disetimbangkan, biarkan selama 60 menit hingga elusi sempurna, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak vasopresin antara 6-9 menit dan terpisah dari puncak-puncak yang berdekatan. Resolusi, *R*, antara vasopresin dan puncak terdekat tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung potensi vasopresin dalam Unit Vasopresin FI per mg, dengan rumus:

$$20 C \left(\frac{V}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar dalam unit Vasopresin FI per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *V* adalah volume *Larutan uji*; *W* adalah jumlah dalam mg vasopresin yang terlarut dalam *Larutan uji*.

Cemaran umum Jumlah respons cemaran dalam kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* tidak lebih dari 5% luas puncak oksitosin.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak A Buat larutan dapar dari *natrium fosfat monobasa* 0,1 M.

Fase gerak B Buat campuran *asetonitril P*-air (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 5,0 g *klorobutanol P* dalam 5,0 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 5,0 ml *etanol P*, 1,1 g *natrium asetat P* dan 1000 ml air, campur.

Larutan baku Larutkan seluruh isi vial *Oksitosin BPFI* dengan volume tertentu **Pengencer**. [Catatan Jika perlu larutan dapat diencerkan sampai rentang kadar yang diperlukan untuk pengujian.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam **Pengencer** hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 unit Oksitosin FI per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 12,0 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, atur program untuk mendapatkan variasi campuran *Fase gerak A* dan *Fase gerak B*. Pertahankan kolom pada suhu ruang, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Sistem diseimbangkan dengan campuran 70% *Fase gerak A* dan 30% *Fase gerak B*. Setiap kali setelah penyuntikan *Larutan baku* dan *Larutan uji*, komposisi dari *Fase gerak* berubah secara linier sehingga dalam 20 menit diperoleh campuran 50% *Fase gerak A* dan 50% *Fase gerak B*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: atur laju alir atau komposisi *Fase gerak* sehingga waktu retensi oksitosin lebih kurang 10 menit dan klorobutanol antara 15 dan 17 menit, Resolusi, *R*, antara oksitosin dan puncak terdekat tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk oksitosin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing tiga kali sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Identifikasi puncak-puncak yang ada dan tentukan respons puncak oksitosin. Hitung potensi oksitosin, $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$, dalam unit Oksitosin FI per mg zat yang digunakan, dengan rumus:

$$C \left(\frac{V}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar dalam unit Oksitosin FI per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah nilai rata-rata dari respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *V* adalah volume *Larutan uji*; *W* adalah jumlah dalam mg oksitosin yang terlarut dalam *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dari kaca Tipe I, dalam lemari pendingin.

INJEKSI OKSITOSIN Oxytocin Injection

Injeksi Oksitosin adalah larutan steril dalam pelarut yang sesuai. Tiap ml injeksi oksitosin mempunyai aktivitas oksitosik tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah unit Oksitosin FI yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksitosin BPFI*; simpan pada suhu 0° atau di bawah 0°. Rekonstitusikan seluruh isi satu vial dalam air, pindahkan secara kuantitatif dengan air ke dalam labu tentukur 5-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Untuk uji *Kesesuaian sistem* tambahkan *klorobutanol* pada sebagian larutan akhir. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]

Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 35,7 unit Endotoksin FI per unit Oksitosin.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

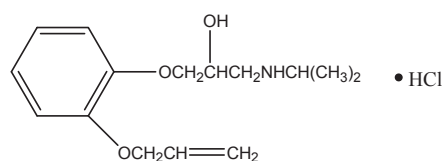
Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitosin*, kecuali pada *Larutan uji* menggunakan injeksi yang tidak diencerkan dan biarkan selama tidak kurang dari 25 menit antar penyuntikan. Hitung potensi oksitosin, $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$, dalam unit Oksitosin FI per ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar dalam unit Oksitosin FI per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah nilai rata-rata dari respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau dari wadah plastik yang sesuai. Jangan dibekukan.

OKSPRENOLOL HIDROKLORIDA Oxprenolol Hydrochloride



1-(0-Aliloksifenoksi)-3-isopropilamino-2-propanol hidroklorida [6452-73-9]

$C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

BM 301,81

Oksprenolol Hidroksida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam air; agak sukar larut dalam aseton; dan praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Oksprenolol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 6 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Oksprenolol Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Kejernihan larutan <881> Larutan jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g zat dalam 10 ml air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 6 jam menggunakan lebih kurang 3 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-asam asetat glasial P*-air (15:5:5).

Pengencer Campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (1:1).

Larutan baku A Buat larutan *Oksprenolol Hidroklorida BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan baku B Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, sejumlah volume *Larutan baku A* yang diukur saksama dengan *Pengencer* hingga kadar 0,08 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10 ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan penampak bercak Campuran volume sama banyak larutan *kalium besi(III) sianida P* (1 dalam 100) dan larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dicuci dengan *metanol P* hingga pelarut merambat sampai tepi atas lempeng. Keringkan di udara, kemudian pada suhu 100° selama 20 menit dan dinginkan dalam desikator. Biarkan bercak kering. Lapisi bejana kromatografi dengan kertas kering, jenuhkan dengan 100 ml *Fase gerak* dan diamkan selama lebih kurang 30 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang

tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, keringkan pada suhu 100° selama 15 menit. Semprot lempeng dengan *Larutan penampak bercak* yang dibuat segar. Keringkan lempeng dengan aliran udara hangat selama lebih kurang 5 menit atau sampai bercak *Larutan baku B* terlihat. Amati kromatogram di bawah sinar biasa: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku A*. Tidak ada bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku B* (0,4% sebanding dengan 0,2% senyawa sejenis dengan faktor respons lebih kurang dua kali lebih besar dari oksprenolol hidroklorida).

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>

Metode I Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

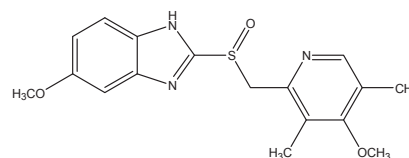
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 100 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektrode kalomel-kaca dengan jembatan garam larutan jenuh *litium klorida P* dalam *asam asetat glasial P*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 30,18 mg $C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

OMEPRAZOL

Omeprazole



1H-Benzimidazol,5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2 piridinil)metil]sulfinil]
5-Metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2 piridinil) metil]sulfinil]benzimidazol [73590-58-6]
 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ BM 345,42

Omeprazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih hingga hampir putih, melebur pada suhu 150° hingga 160° disertai penguraian.

Kelarutan Larut dalam diklorometan, agak sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Omeprazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat dingin, terhindar dari kelembaban.

Identifikasi

A. Pada uji *Kemurnian kromatografi Metode I*, harga R_f bercak utama *Larutan identifikasi* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* yang mengandung *Omeprazol BPFI* 0,15 mg per ml.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Omeprazol BPFI*.

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat; menggunakan larutan 20 mg per ml dalam *metilen klorida P*.

Warna larutan Serapan tidak lebih dari 0,10; ditetapkan menggunakan larutan yang dibuat untuk uji *Kesempurnaan melarut* pada panjang gelombang 440 nm dalam sel 1-cm menggunakan *metilen klorida P* sebagai blangko.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetilasetamida P*.

Kemurnian kromatografi

METODE I

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *diklorometan P* yang dijenuhkan dengan *amonias P-diklorometan P-isopropil alkohol P* (2:2:1). [Catatan Buat *diklorometan yang dijenuhkan dengan amonias dengan cara mencampur 30 ml ammonium hidroksida P dengan 100 ml diklorometan P dalam corong pisah. Diamkan hingga lapisan terpisah, gunakan lapisan bawah.*]

Pelarut Campuran *diklorometan P-metanol P* (1:1).

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* dan campur hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku B Encerkan *Larutan baku A* dengan *Pelarut* hingga diperoleh kadar 0,15 mg per ml.

Larutan baku C Encerkan *Larutan baku A* dengan *Pelarut* hingga kadar 0,05 mg per ml.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Larutan identifikasi Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan uji* hingga diperoleh kadar 0,25 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan identifikasi*, *Larutan baku A*, *B* dan *C* pada jarak yang sama pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat sampai tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas *Fase gerak* dan biarkan mengering. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, kromatogram menunjukkan bercak utama pada harga R_f yang sama. Bandingkan intensitas setiap bercak lain kecuali bercak utama dalam kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*: tidak ada satupun bercak lain selain bercak utama memiliki intensitas lebih besar dari bercak utama *Larutan baku B* (0,3%), dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama tidak lebih besar dari intensitas bercak utama *Larutan baku A* (1,0%).

METODE II

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan *Fase gerak*.

Dapar fosfat, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,16 mg per ml [Catatan Buat larutan segar.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan uji* dan *Pengencer* ke dalam kromatograf, dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi *omeprazol*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah respons semua puncak. Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 0,725 g *natrium fosfat monobasa P* dan 4,472 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 300 ml air, encerkan dengan air hingga 1000 ml dan campur. Encerkan 250 ml larutan ini dengan air hingga 1000 ml. Jika perlu atur pH hingga 7,6 dengan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (3:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *natrium borat 0,01 M-asetonitril P (3:1)*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar *Omeprazol BPFI* 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 6,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan di tempat dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari kelembaban.

KAPSUL LEPAS TUNDA OMEPRAZOL Omeprazole Delayed-Release Capsule

Kapsul Lepas Tunda *Omeprazol* mengandung *Omeprazol*, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Omeprazol BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada tempat dingin dan terlindung dari kelembaban.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Tahap Asam

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 2 jam

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 7,6; *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Tahap Apar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Omeprazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam 50 ml *etanol P* dan encerkan dengan *natrium borat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20 ml *etanol P* dan encerkan dengan *natrium borat 0,01 M* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan alikuot yang mengandung pelet yang disaring melalui ayakan dengan porositas tidak lebih dari 0,2 mm. Kumpulkan pelet pada ayakan dan bilas dengan air. Masukkan pelet secara kuantitatif dengan bantuan lebih kurang 60 ml *natrium borat 0,01 M*, ke dalam labu tentukur 100-ml. Sonikasi selama lebih kurang 20 menit sampai pelet pecah. Tambahkan 20 ml *etanol P* dan encerkan dengan *natrium borat 0,01 M* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan ini dan encerkan dengan *natrium borat 0,01 M* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, yang terlarut dengan rumus:

$$T - CD \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

T adalah jumlah dalam mg, omeprazol per kapsul seperti tertera pada etiket; C adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Pada tahap *L1* tidak satu unitpun yang larut lebih dari 15%; pada tahap *L2* harga rata-rata dari 12 unit larut tidak lebih dari 20% dan tidak satu unitpun yang larut lebih dari 35%. Pada tahap *L3* harga rata-rata dari 24 unit larut tidak lebih dari 20%; tidak lebih dari 2 unit yang larut lebih dari 35% dan tidak satu unitpun yang larut lebih besar dari 45%.

Tahap Apar

Media disolusi: 900 ml *Dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Dapar fosfat pH 6,8. Tambahkan 400 ml *natrium fosfat dibasa 0,235 M* ke dalam *Media disolusi tahap asam*. Jika perlu, atur pH hingga $6,8 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada tahap asam dengan kapsul baru dari betas yang sama. Setelah 2 jam, ganti media disolusi tahap asam dengan media disolusi tahap *dapar* dan lanjutkan uji selama lebih dari 30 menit. Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Natrium fosfat dibasa 0,235 M pH 10,4 Larutkan 33,36 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1000 ml air dan atur pH hingga $10,4 \pm 0,1$ dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N*.

Dapar fosfat pH 6,8 Tambahkan 400 ml *asam klorida 0,1 N* ke dalam 320 ml *natrium fosfat dibasa 0,235 M pH 10,4* dan jika perlu atur pH hingga $6,8 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*.

Dapar fosfat pH 7,6 Larutkan 0,718 g *natrium fosfat monobasa P* dan 4,49 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air. Jika perlu, atur pH hingga $7,6 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*. Encerkan 250 ml larutan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Masukkan 340 ml *asetonitril P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,6* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas $0,5 \mu m$ atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 (untuk kapsul 10 mg) Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Dapar fosfat pH 6,8* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml. Segera tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 0,25 M* ke dalam 10,0 ml larutan dan campur. [Catatan *Larutan tidak boleh dibiarkan sebelum penambahan larutan natrium hidroksida.*]

Larutan baku 2 (untuk kapsul 20 mg dan 40 mg) Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku 1* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml sebelum ditambah dengan 2 ml *natrium hidroksida 0,25 M*.

Larutan uji 1 (untuk kapsul 10 mg dan 20 mg) Masukkan segera 5,0 ml alikuot ke dalam tabung reaksi yang berisi 1,0 ml *natrium hidroksida 0,25 M*. Campur dan saring melalui penyaring membran dengan porositas $1,2 \mu m$ atau lebih kecil. Lindungi dari cahaya.

Larutan uji 2 (untuk kapsul 40 mg) Masukkan segera 5,0 ml alikuot ke dalam tabung reaksi yang berisi 2,0 ml *natrium hidroksida 0,25 M* dan 5 ml *Dapar fosfat pH 6,8*. Campur dan saring melalui penyaring membran dengan porositas $1,2 \mu m$ atau lebih kecil. Lindungi dari cahaya.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 12,5 cm x

4,0 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel $5 \mu m$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, yang terlarut dengan rumus:

$$VCD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V adalah volume *Media disolusi* dalam ml; *C* adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel penerimaan* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (*Q*) $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, untuk kapsul 10 dan 20 mg dan 70% (*Q*) $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, untuk kapsul 40 mg dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika sediaan memenuhi uji ini pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji 2 Disolusi FI*. Jika produk memenuhi persyaratan dengan uji ini, etiket menyatakan bahwa produk memenuhi syarat.

Tahap Asam

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,1 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 2 jam

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan alikuot yang telah diencerkan secara kuantitatif hingga kadar $\pm 0,2$ mg per ml dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*, dimulai dari “tambahkan lebih kurang 50 ml *Pengencer*”.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 ml) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, yang terlarut dengan rumus:

$$T - CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

T adalah jumlah dalam mg, omeprazol per kapsul seperti tertera pada etiket; C adalah kadar Omeprazol BPFI dalam mg per ml Larutan baku; D adalah faktor pengenceran dalam pembuatan Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 2 jam omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, harus sesuai memenuhi Tabel penerimaan sebagai berikut:

Tabel Penerimaan

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
L ₁	6	Rata-rata dari 6 unit larut tidak lebih dari 10%
L ₂	6	Rata-rata dari 12 unit (L ₁ +L ₂) larut tidak lebih dari 10%
L ₃	12	Rata-rata dari 24 unit (L ₁ +L ₂ +L ₃) larut tidak lebih dari 10%

Tahap Dapar

Media : 900 ml dapar fosfat 0,05 M pH 6,8

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Tahap asam dengan kapsul baru dari betas yang sama. Setelah 2 jam, ganti media asam dengan media dapar dan lanjutkan uji selama lebih dari 45 menit. Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut dengan mengukur serapan sejumlah alikuot yang telah disaring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,2 μm , dan larutan baku Omeprazol BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 305 nm.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada Tabel penerimaan 1 dalam Uji Disolusi <1231>. Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel berikut:

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif (F)	Batas (%)
Produk konversi dari Tioksopirido ¹	0,33	1,6	0,5
5-metoksi-1-H-benzimidazol-2-tiol	0,64	3,1	0,5
Cemaran lain	-	1,0	0,5
Total cemaran	-	-	2,0

¹dibentuk dalam larutan dari dua isomer: 1,3-dimetil-8-metoksi-12-tioksopirido[1',2':3,4]imidazol[1,2- α]benzimidazol-2(12H)-on dan 1,3-dimetil-9-metoksi-12-tioksopirido[1',2':3,4]imidazol[1,2- α]benzimidazol-2(12H)-on

Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{A} \right) \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Omeprazol BPFI dalam μg per ml Larutan baku; A adalah jumlah dalam mg omeprazol dalam serbuk kapsul yang digunakan, seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada Tabel; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak omeprazol dari Larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Larutkan 7,6 g natrium borat dekahidrat P dalam lebih kurang 800 ml air. Tambahkan 1,0 g dinatrium edetat P dan atur pH hingga 11,0 $\pm$ 0,1 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P 50%. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 2000-ml, tambahkan 400 ml etanol mutlak P dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Timbang 6,0 g glisin, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml dan larutkan dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 9,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P 50% dan encerkan dengan air sampai tanda, saring dan awaudarkan.

Larutan B Buat campuran asetonitril P -metanol P (85:15), saring dan awaudarkan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Omeprazol BPFI, larutkan dalam Pengencer dan sonikasi. Encerkan secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, ke luaran semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 20 mg omeprazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml Pengencer dan sonikasi selama 15 menit. Dinginkan, encerkan dengan Pengencer sampai tanda, kocok dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 μm atau lebih kecil. [Catatan Kemungkinan terbentuk gelembung pada saat pengenceran sampai tanda. Jika gelembung tetap ada lebih dari beberapa menit,

tambahkan beberapa tetes etanol mutlak P untuk menghilangkan gelembung.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 305 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 - 20	88 → 40	12 → 60	gradien linier
20 - 21	40 → 88	60 → 12	gradien linier
21 - 25	88	12	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 20.000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak kurang dari 0,8 dan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

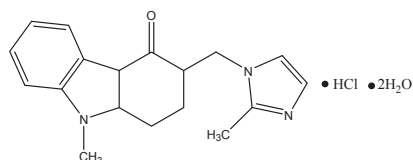
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg omeprazol, C₁₇H₁₉N₃O₃S, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu antara 15° dan 30°. Jika tertera lebih dari satu uji *Disolusi*, cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

ONDANSETRON HIDROKLORIDA Ondansetron Hydrochloride



(±)-2,3-dihidro-9-metil-3-(2-metilimidazol-1-il)metil karbazol-4(1H)-on monohidroklorida dihidrat [103639-04-9]
C₁₈H₁₉N₃O.HCl.2H₂O BM 365,86

Ondansetron Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₈H₁₉N₃O.HCl dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam metanol; agak larut dalam isopropil alkohol dan dalam diklorometan; sukar larut dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Ondansetron Hidroklorida BPFI*; merupakan bentuk dehidrat, tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI*; [3[(dimetilamino)metil]-1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-4H-karbazol-4-on] tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Campuran Resolusi Ondansetron BPFI*; merupakan Ondansetron Hidroklorida yang mengandung lebih kurang 0,4 % masing-masing senyawa sejenis A ondansetron dan 6,6'-metilenbis-[(1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on)] Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Ondansetron BPFI* [1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-4H-karbazol-4-on]; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI* [1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-metilen-4H-karbazol-4-on]; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ondansetron Hidroklorida BPFI*.

B. Timbang 20 mg zat larutkan dalam 2 ml air, tambahkan 1 ml asam nitrat 2 M dan saring. Filtrat menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031>Metode Ia Antara 9,0% dan 10,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa Sejenis D Ondansetron Tidak lebih dari 0,10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Kalium fosfat monobasa 0,02 M Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,02 M. Atur pH larutan hingga 5,4 dengan penambahan natrium hidroksida 1 M.

Fase gerak Buat campuran Kalium fosfat monobasa 0,02 M-asetonitril P (80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI*, dan *Senyawa*

Sejenis C Ondansetron BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,6 µg dan 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 328 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C ondansetron dan senyawa sejenis D ondansetron berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis C ondansetron dan senyawa sejenis D ondansetron tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 400 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis D ondansetron dalam zat dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg zat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi

Metode I Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P-etil asetat P-metanol P-amonium hidroksida P* (90:50:40:1).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Encerkan larutan dengan *metanol P* dengan komposisi berikut:

Larutan baku	Pengenceran	Kadar (µg per ml)	Persentase (%) untuk pembandingan dengan Larutan uji
A	1 dalam 5	50	0,4
B	1 dalam 10	25	0,2
C	1 dalam 20	12,5	0,1

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12,5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Larutan resolusi* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya UV 254 nm: Ditemukan 3 bercak *Larutan resolusi* yang terpisah dengan sempurna. Bandingkan intensitas bercak sekunder dari kromatogram *Larutan uji* dengan *Larutan baku*: Bercak sekunder kromatogram *Larutan uji* dengan harga *R_f* yang sesuai dengan bercak sekunder paling atas dari *Larutan resolusi*, tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku A* (0,4%) dan tidak satu pun bercak sekunder lain dari kromatogram *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku B* (0,2%).

Metode II Masing-masing cecaran dan total cecaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cecaran dalam zat dengan rumus:

$$50.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg zat *Larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif cecaran seperti yang tertera dalam *Tabel*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cecaran dari *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak ondansetron dari *Larutan baku*.

Tabel			
Nama senyawa	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis C Ondansetron	± 0,32	1,2	0,2
Senyawa sejenis D Ondansetron*	± 0,34	-	0,1
Imidazol	± 0,49	0,3	0,2
2- metilimidazol	± 0,54	0,4	0,2
Ondansetron	1,0	-	-
Senyawa sejenis A Ondansetron	± 1,10	0,8	0,2
Cecaran lain	-	1,0	0,1
Total	-	-	0,5

*dihitung dari uji batas *Senyawa sejenis D Ondansetron*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Natrium fosfat monobasa 0,02 M Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,02 M*. Atur pH larutan hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M*.

Fase gerak Buat campuran *natrium fosfat monobasa 0,02 M-asetonitril P (50:50)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 90 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI*, larutkan, encerkan secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 90 µg dan 20µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 45 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ondansetron dan senyawa sejenis A ondansetron berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,1; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A ondansetron dan ondansetron tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

INJEKSI ONDANSETRON

Ondansetron Injection

Injeksi Ondansetron adalah larutan steril Ondansetron Hidroklorida atau Ondansetron dalam *Air untuk Injeksi* yang dibuat dengan penambahan asam klorida. Dapat mengandung dapar dan/atau zat pengatur tonisitas yang sesuai. Mengandung Ondansetron Hidroklorida setara dengan Ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ondansetron Hidroklorida BPFI*; merupakan bentuk dehidrat, tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI*; $[3[(dimetilamino)metil]-1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-4H-karbazol-4-on]$ tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Campuran Resolusi Ondansetron BPFI*; Merupakan ondansetron hidroklorida yang mengandung lebih kurang 0,4 % masing-masing senyawa sejenis A Ondansetron dan 6,6'-metilenbis- $[(1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on)]$ Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Ondansetron BPFI* $[1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-4H-karbazol-4-on]$; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI* $[1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-metilen-4H-karbazol-4-on]$; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> tidak lebih dari 9,9 unit Endotoksin FI per mg Ondansetron hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,3 dan 4,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Senyawa Sejenis D Ondansetron Tidak lebih dari 0,12%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis D Ondansetron* dalam *Ondansetron Hidroklorida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis D ondansetron dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{2,5}{V} \right) \left(\frac{C_s}{C_A} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; C_s adalah kadar senyawa sejenis D ondansetron dalam µg per ml *Larutan baku*; C_A adalah kadar ondansetron dalam mg per ml injeksi, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran (termasuk senyawa sejenis D ondansetron) tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis D Ondansetron* dalam *Ondansetron Hidroklorida*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, lakukan identifikasi terhadap puncak senyawa sejenis C ondansetron dan senyawa sejenis D ondansetron berdasarkan waktu retensi relatif keduanya, berturut-turut lebih kurang 0,35 dan 0,37.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak [*Catatan Abaikan puncak senyawa sejenis D ondansetron.*] Hitung persentase masing-masing cemaran dalam injeksi dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah seluruh respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Kalium fosfat monobasa 0,02 M Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,02 M. Atur pH larutan hingga 5,4 dengan penambahan natrium hidroksida 1 M.

Fase gerak Buat campuran kalium fosfat monobasa 0,02 M-asetonitril P (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 50 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ondansetron dan senyawa sejenis A ondansetron berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,1; resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis A ondansetron dan ondansetron tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{293,36}{329,82} \right) \left(\frac{25C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

293,36 dan 329,82 berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat; C adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* yang dihitung terhadap zat anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu antara 2° dan 30°, terlindung cahaya.

TABLET ONDANSETRON

Ondansetron Tablet

Tablet Ondansetron mengandung Ondansetron Hidroklorida setara dengan Ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ondansetron Hidroklorida BPFI*; merupakan bentuk dehidrat, tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. **Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI**; [3[(dimetilamino)metil]-1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-4H-karbazol-4-on] tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg ondansetron hidroklorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 50 ml *etanol P* dan goyang. Saring melalui penyaring dengan porositas $0,45 \mu m$ dan masukkan filtrat ke dalam gelas piala 50 ml. Uapkan pelarut di atas penguap berputar. Keringkan residu dalam oven pada 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, pada bilangan gelombang 3800 hingga 650 cm^{-1} menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang 1681, 1481, 1281 dan 758 cm^{-1} yang sama seperti pada *Ondansetron Hidroklorida BPFI*. [Catatan Disarankan *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dilarutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml, sebelum penguapan dan tahap pengeringan.]

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 500 ml air

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 15 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot alikuot dan serapan larutan baku *ondansetron hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 310 nm dengan menggunakan *media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$ yang terlarut dengan rumus:

$$500 \left(\frac{293,36}{365,85} \right) \left(\frac{C_s}{L} \right) \left(\frac{A_U}{A_s} \right) 100$$

500 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; 293,36 dan 365,85 berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida dihidrat; C_s adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah ondansetron dalam mg

yang tertera pada etiket; A_U dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 100 adalah faktor konversi persentase.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar dan Fase gerak Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Gunakan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar ondansetron lebih kurang $1,5 \mu g$ per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI* dan *Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,05 mg per ml dan 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 70 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus larutan dan saring melalui penyaring nilon yang sesuai dengan porositas $0,45 \mu m$.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak ondansetron dan senyawa sejenis A ondansetron tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang $10 \mu l$) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* tidak kurang dari 45 menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar ondansetron dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar ondansetron dalam mg per ml *Larutan uji*; F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran, seperti tertera pada *Tabel*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak ondansetron dari *Larutan baku*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
2-metil imidazol ^a	0,22	0,53	0,2
Senyawa sejenis C Ondansetron ^b	0,40	1,2	0,2
Senyawa sejenis D Ondansetron ^c	0,47	1,3	0,1
Senyawa sejenis A Ondansetron ^d	0,87	0,90	0,2
Desmetil ondansetron ^{a,c}	0,90	0,91	0,2
Ondansetron	1,0	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total			1,0

^a Tidak termasuk dalam jumlah seluruh cemaran

^b 1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-4H-karbazol-4-on

^c 1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-metilen-4H-karbazol-4-on

^d 3[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-4H-karbazol-4-on

^e 1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-4H-karbazol-4-on

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 2,7 g *kalium fosfat hidrogen monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (50:50).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar ondansetron lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *Pengencer* dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan. Encerkan sejumlah volume beningan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar ondansetron lebih kurang 0,05 mg per ml. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram

dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak ondansetron tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{1}{L} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar ondansetron dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar ondansetron dalam mg per ml *Larutan uji*; L adalah jumlah ondansetron dalam mg yang tertera pada etiket; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

OPIUM MENTAH

Opium

Opium adalah getah yang diperoleh dengan menoreh buah *Papaver somniferum* Linne atau varietas *album* De Candolle (Familia *Papaveraceae*) yang belum masak, yang dikeringkan. Mengandung tidak kurang dari 9,5% $C_{17}H_{19}NO_3$, morfin anhidrat.

Pemerian Bau khas dan kuat; rasa sangat pahit.

Makroskopik Bentuk balok atau memanjang, bulat lonjong atau sedikit bulat, biasanya mempunyai diameter lebih kurang 8 cm hingga 15 cm dengan berat lebih kurang 300 g hingga 2 kg. Dari luar berwarna cokelat pudar atau abu-abu pudar dengan permukaan kasar yang dilapisi dengan lapisan tipis dari fragmen daun popi dan kadang dikemas dengan melekatkan buah dari spesies *Rumex*: saat masih segar sedikit lunak dan akan menjadi keras dan kasar pada penyimpanan. Bagian dalam berwarna cokelat kemerahan dan berupa granul kasar.

Penetapan kadar

Kolom kromatografi Siapkan 3 kolom yang sama, panjang masing-masing tabung lebih kurang 260 mm terdiri dari tabung berleher sempit sepanjang 200 mm dengan diameter 25 mm dan sepanjang 60 mm diameter 6 mm. Dalam masing-masing kolom masukkan sejumlah wol kaca pada bagian tabung dengan diameter 6 mm, tekan secara perlahan sampai setinggi lebih kurang 20 mm dari lekukan.

Dapar sitrat Campur sejumlah volume sama *natrium sitrat 0,1 M* dan *asam sitrat 0,1 M*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Morfin Sulfat BPFI* setara dengan lebih kurang 40 mg morfin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 0,5 ml *trietilamin P*, tambahkan *metanol P* sampai

tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan masing-masing 1 ml *trietilamin P* dan *asam klorida P*, dan tambahkan *kloroform P* jenuh air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml *dimetil sulfoksida P* dan panaskan di atas tangas uap selama 20 menit, aduk sekali-sekali dengan batang pengaduk berujung pipih untuk mendispersikan zat. Biarkan selama 15 menit agar bagian yang tidak larut mengendap, tuang perlahan beningan ke dalam labu tentukur 100-ml. Pada residu tambahkan 20 ml *dimetil sulfoksida P*, bilas dinding gelas piala dengan *dimetil sulfoksida P*. Dispersikan dan panaskan zat seperti sebelumnya, kemudian biarkan mengendap, tuang beningan ke dalam labu tentukur. Ulangi proses 1 atau dua kali hingga opium melarut (selain dari fragmen-fragmen daun kecil, partikel-partikel seperti pasir, bahan gelatin, dan lain-lain). Bilas gelas piala dengan air dan masukkan residu ke dalam labu. Encerkan dengan air hingga lebih kurang 90 ml. Jika perlu tambahkan 1 tetes *etanol P* untuk menghilangkan busa. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan air sampai tanda, campur. Saring larutan melalui kertas saring dengan porositas sedang, buang 20 ml filtrat pertama.

Kolom kromatografi Masukkan sejumlah wol kaca pada dasar setiap kolom, isi dengan penjerap yang disiapkan sebagai berikut: gunakan *tanah silika untuk kromatografi P* sebagai dasar penjerap, yang dipadatkan kuat-kuat pada kolom. Buat *Kolom 1* dalam 2 lapisan, lapisan bawah terdiri dari campuran 3 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 2 ml *Dapar sitrat* dan lapisan atas terdiri dari campuran 3 g *tanah silika untuk kromatografi P*, 2,0 ml *Larutan uji* dan 0,5 ml *Dapar sitrat*. Bilas sampai kering gelas piala yang digunakan untuk mencampur komponen-komponen dari kedua lapisan dengan 1 g *tanah silika untuk kromatografi P* dan masukkan pada bagian atas *Kolom 1*. Buat *Kolom 2* dengan campuran 3 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 2 ml larutan *kalium fosfat dibasa P* (1 dalam 5,75). Buat *Kolom 3* dengan campuran 3 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 2 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 50). Masukkan sejumlah kecil wol kaca di atas masing-masing isi kolom.

Prosedur [Catatan (1) Dalam prosedur ini gunakan pelarut-pelarut jenuh air, (2) Siapkan fase gerak yang dibuat baru setiap hari dan (3) Hindari kontak larutan dengan logam.] Cuci *Kolom 1* dengan 100 ml *eter P*, kemudian dilanjutkan dengan 100 ml *kloroform P*, bilas ujung kolom dengan *kloroform P*, buang pelarut. Untuk proses selanjutnya bilas tiap ujung kolom sebelum menyisihkan kolom atau mengganti kolom penerima. Susun ketiga kolom secara vertikal sehingga aliran dari *Kolom 1* mengalir ke *Kolom 2*, dan selanjutnya ke *Kolom 3*. Lewatkan melalui ketiga kolom 5 ml larutan *trietilamin P* dalam *kloroform P* (1 dalam 5), dilanjutkan dengan mengalirkan sebanyak empat kali, tiap kali dengan 10 ml larutan *trietilamin P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100), biarkan masing-masing bagian mengalir sempurna

sebelum penambahan berikutnya. Sisihkan *Kolom 1*. Alirkan 5 ml larutan *trietilamin P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100) melalui *Kolom 2* dan *3* sebanyak tiga kali. Sisihkan *Kolom 2*. Cuci *Kolom 3* berturut-turut dengan 10 ml larutan *trietilamin P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100), 50 ml *kloroform P*, 2 ml larutan *asam asetat glasial P* dalam *kloroform P* (1 dalam 10) dan 50 ml larutan *asam asetat glasial P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100). Buang semua cucian. Kumpulkan eluat dari *Kolom 3* dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 10 ml *metanol P* dan 1 ml *asam klorida P*. Elusi kolom dengan 5 ml campuran *trietilamin P* dalam *kloroform P* (1 dalam 5), kemudian dengan 33 ml campuran *trietilamin P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100). Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Rekam secara bersamaan spektrum larutan ini dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 255 nm hingga 360 nm, dalam sel 1-cm dengan spektrofotometer yang sesuai gunakan *kloroform P* sebagai blangko, dan buat kurva antara panjang gelombang dan serapan. Koreksi serapan dari setiap larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 285 nm, dengan menarik garis lurus antara 340 nm dan 310 nm terhadap panjang gelombang tersebut. Hitung persentase morfin anhidrat dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$0,25 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar morfin anhidrat dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat uji yang digunakan, dalam g; *A_u* dan *A_s* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada 285 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SERBUK OPIUM

Powdered Opium

Serbuk Opium adalah opium yang dikeringkan pada suhu tidak lebih dari 70°, digerus hingga diperoleh serbuk sangat halus. Serbuk opium mengandung tidak kurang dari 10,0% dan tidak lebih dari 10,5% morfin anhidrat. Dapat mengandung bahan tambahan kecuali pati, seperti tertera pada *Ekstrak* dalam *Sediaan umum*.

Pemerian Serbuk; cokelat kekuningan sampai kuning.

Mikroskopik Getah terdiri dari butiran-butiran fragmen yang tidak beraturan, berwarna cokelat kekuningan sampai kuning dengan diameter 15 hingga 150 µm; sel epidermis pada kapsul popi terdiri dari beberapa fragmen dengan penebalan kuat, berdinding tebal bersegi 4 hingga 5 atau sedikit memanjang, sangat sedikit fragmen jaringan daun popi, kapsul popi dan buah *Rumex*. Di samping itu terdapat karakteristik mikroskopik dari bahan pengencer jika digunakan dalam sediaan bentuk serbuk.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Opium*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PANKREATIN

Pancreatin

Pankreatin [8049-47-6]

Pankreatin adalah senyawa yang mengandung enzim terutama amilase, lipase dan protease, diambil dari pankreas dari sapi jantan, *Bos taurus* Linné (Familia *Bovidae*). Tiap mg pankreatin mengandung tidak kurang dari 25 unit FI aktivitas amilase, tidak kurang dari 2,0 unit FI aktivitas lipase dan tidak kurang dari 25 unit FI aktivitas protease. Pankreatin dengan daya digesti lebih tinggi dapat ditandai dengan jumlah ketiga aktivitas minimal atau dapat diencerkan dengan penambahan laktosa atau sakarosa yang mengandung tidak lebih dari 3,25%, amilum, atau dengan pankreatin kekuatan digesti lebih rendah.

[Catatan Satu unit aktivitas Amilase FI adalah aktivitas yang terdapat dalam sejumlah pankreatin yang menguraikan amilum pada kecepatan awal, dengan 0,16 μ Eq ikatan glukosida dihidrolisa per menit pada kondisi seperti tertera pada *Penetapan aktivitas amilase*.

Satu unit Aktivitas Lipase FI adalah aktivitas yang terdapat dalam sejumlah pankreatin yang membebaskan 1,00 μ Eq asam per menit pada pH 9,0 dan suhu 37° pada kondisi seperti tertera pada *Penetapan aktivitas lipase*.

Satu unit Aktivitas Protease FI adalah aktivitas yang terdapat dalam sejumlah pankreatin pada keadaan *Penetapan aktifitas Protease hidrolisis kasein pada laju awal yang tiap menit membebaskan sejumlah peptida yang tidak mengendap dengan asam trikloroasetat yang memberikan absorbansi yang sama pada 280 nm sebagai tirosin pada 15 nmol.*]

Pemerian Serbuk amorf; krim; bau khas lemah tidak menusuk. Menghidrolisa lemak menjadi gliserol dan asam-asam lemak, mengubah protein menjadi protease dan turunannya, mengubah pati menjadi dekstrin dan gula. Aktivitas terbesar pada media netral atau basa lemah; sedikit asam mineral dan alkali hidroksida dalam jumlah besar menjadikannya inert. Alkali karbonat berlebih menghambat kerjanya.

Baku pembanding *Garam empedu BPF1*; keringkan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat [Catatan Cegah menghirup partikel-partikel yang berterbangan.] *Pankreatin Amilase dan Protease BPF1*; simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Tidak boleh dibuka dalam keadaan dingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Pankreatin Lipase BPF1*; simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Tidak boleh

dibuka dalam keadaan dingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0 %; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Lemak Masukkan 2,0 gram zat dalam labu 50 ml, tambahkan 20 ml eter *P*, tutup labu dan diamkan selama 2 jam, campur dengan memutar pada selang waktu tertentu, tuang beningan eter melalui batang pengaduk ke dalam kertas saring dengan diameter lebih kurang 7 cm, yang sebelumnya telah dibasahi dengan eter *P*. Kumpulkan filtrat dalam gelas piala yang telah ditara. Ulangi ekstraksi dengan 10 ml eter *P*, lakukan seperti yang telah disebutkan di atas. Tambahkan lagi 10 ml eter *P*, kemudian pindahkan eter dan sisa ke dalam penyaring. Biarkan eter menguap, keringkan sisa pada suhu 105° selama 2 jam: bobot sisa lemak yang diperoleh dari pankreatin dengan aktivitas tiga kali atau lebih dari ketiga aktivitas minimal tidak lebih dari 120 mg (6,0%); bobot sisa lemak yang diperoleh dari pankreatin dengan aktivitas kurang dari tiga kali dari ketiga aktivitas minimal tidak lebih dari 60 mg (3,0%).

Penetapan aktivitas amilase (Daya digesti pati)

Dapar fosfat pH 6,8 Buat larutan segar dari 13,6 g kalium fosfat monobasa *P* dalam air hingga 500 ml. Larutkan 14,2 g natrium fosfat dibasa anhidrat *P* dalam air hingga 500 ml. Campur 51 ml larutan kalium fosfat monobasa *P* dengan 49 ml larutan natrium fosfat dibasa *P*. Jika perlu atur pH dengan penambahan larutan yang sesuai tetes demi tetes hingga pH 6,8.

Larutan substrat Buat larutan segar. Aduk sejumlah pati terlarut yang telah dimurnikan setara dengan 2,0 g zat kering dengan 10 ml air, tambahkan ke dalam 160 ml air mendidih. Bilas gelas piala dengan 10 ml air, tambahkan ke dalam larutan panas dan panaskan hingga mendidih, sambil terus diaduk. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan air hingga 200 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Pankreatin Amilase dan Protease BPF1*, masukkan dalam mortir yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 30 ml *Dapar fosfat pH 6,8* dan gerus selama 5 sampai 10 menit. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 50-ml dengan bantuan *Dapar fosfat pH 6,8*, encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* sampai tanda. Hitung aktivitas larutan yang diperoleh dalam unit FI aktivitas amilase per ml dari potensi yang tertera pada etiket *Baku pembanding*.

Larutan uji Untuk pankreatin yang mempunyai aktivitas amilase lebih kurang sama seperti pada *Pankreatin BPF1*, timbang saksama lebih kurang 40 mg, masukkan ke dalam mortir yang sesuai. [Catatan Untuk pankreatin mempunyai aktivitas amilase berbeda, timbang sejumlah zat yang diperlukan untuk memperoleh

Larutan uji dengan aktivitas amilase per ml mendekati Larutan baku.] Tambahkan lebih kurang 3 ml *Dapar fosfat pH 6,8*, gerus selama 5 sampai 10 menit. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 100-ml dengan bantuan *Dapar fosfat pH 6,8*, encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* sampai tanda.

Prosedur Siapkan 4 labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat, kemudian tandai *S*, *U*, *BS*, dan *BU*. Pipet ke dalam tiap labu 25 ml *Larutan substrat*, 10 ml *Dapar fosfat pH 6,8* dan 1 ml larutan *natrium klorida P* (11,7 dalam 1000), tutup, campur. Letakkan labu dalam tangas air pada suhu $25 \pm 0,1^\circ$, diamkan hingga mencapai keseimbangan. Pada labu *BU* dan *BS* tambahkan 2 ml *asam klorida 1 N*, campur, masukkan kembali labu pada tangas air. Pada labu *U* dan *BU* tambahkan 1,0 ml *Larutan uji* dan pada labu *S* dan *BS* tambahkan 1,0 ml *Larutan baku*, campur masing-masing dan masukkan kembali pada tangas air. Tepat 10 menit setelah penambahan enzim, tambahkan 2 ml *asam klorida 1 N* pada labu *S* dan *U*, campur. Pada tiap labu tambahkan 10,0 ml *iodium 0,1 N LV* sambil terus diaduk dan segera tambahkan 45 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Tempatkan labu di tempat gelap pada suhu antara 15° dan 25° selama 15 menit. Pada tiap labu tambahkan 4 ml *asam sulfat 2 N* dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga warna biru hilang. Hitung aktivitas amilase dalam unit FI per mg zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{W_U} \right) \left(\frac{V_{BU} - V_U}{V_{BS} - V_S} \right)$$

C_S adalah aktivitas amilase dalam unit FI per ml *Larutan baku*; W_U adalah jumlah pankreatin dalam mg; V_U , V_S , V_{BU} dan V_{BS} berturut-turut adalah volume *natrium tiosulfat 0,1 N* dalam ml yang diperlukan pada titrasi larutan dalam labu *U*, *S*, *BU* dan *BS*.

Penetapan aktivitas lipase (Daya digesti lemak)

Larutan akasia Sentrifus larutan akasia (1 dalam 10) hingga jernih, gunakan larutan jernih.

Substrat minyak zaitun Campur 165 ml *Larutan akasia*, 20 ml *minyak zaitun P* dan 15 g pecahan es, masukkan dalam blender listrik. Dinginkan campuran dalam tangas es sampai suhu 5° ; homogenkan dengan kecepatan tinggi selama 15 menit, sesekali dinginkan dalam tangas es untuk mencegah suhu lebih dari 30° . Lakukan uji kesesuaian campuran sebagai berikut: Tempatkan satu tetes campuran homogen pada kaca objek, tekan hati-hati tutup kaca untuk menyebarkan cairan. Amati dengan mikroskop perbesaran tinggi (lensa objektif 43 x dan okuler 5x) yang dilengkapi mikrometer yang telah dikalibrasi. Substrat memenuhi syarat jika 90% partikel berdiameter tidak lebih dari 2 μ m dan tidak ada satupun yang lebih dari 10 μ m.

Larutan dapar Larutkan 60 mg *tris(hidroksimetil)aminometan P* dan 234 mg *natrium klorida P* dalam air hingga 100 ml.

Larutan garam empedu Larutkan sejumlah *Garam Empedu BPHI* hingga kadar 80 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 200 mg *Pankreatin Lipase BPHI*, suspensikan dengan lebih kurang 3 ml air dingin dalam mortir, gerus selama 10 menit, tambahkan air dingin dalam mortir, gerus selama 10 menit, tambahkan air dingin hingga aktivitas lipase 8-16 unit FI per ml berdasarkan potensi yang tertera pada etiket baku pembanding. Pertahankan suspensi pada suhu 4° dan campur sebelum digunakan. Untuk tiap penetapan ambil 5-10 ml suspensi dingin, biarkan suhu mencapai 20° , sebelum pemipetan volume yang tepat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, suspensikan dalam lebih kurang 3 ml air dingin dalam mortir, gerus selama 10 menit, tambahkan air dingin hingga aktivitas lipase 8 - 16 unit FI per ml berdasarkan pada potensi zat uji yang diperkirakan. Pertahankan suspensi pada suhu 4° , dan campur sebelum digunakan. Untuk tiap penetapan ambil 5 ml hingga 10 ml suspensi dingin, biarkan suhu mencapai 20° sebelum pemipetan volume yang tepat.

Prosedur Campur 10,0 ml *Substrat minyak zaitun*, 8,0 ml *Larutan dapar*, 2,0 ml *Larutan garam empedu*, dan 9,0 ml air dalam bejana kaca bermantel lebih kurang 50 ml. Bagian luar bejana dihubungkan dengan tangas air yang dilengkapi dengan termostat. Tutup campuran, aduk terus menerus dengan pengaduk mekanik. Pertahankan suhu campuran pada $37 \pm 0,1^\circ$, tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N LV* dari mikroburet yang dimasukkan melalui lubang pada penutup, atur pH 9,20 secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel dan kaca. Tambahkan 1,0 ml *Larutan uji*, tambahkan secara terus menerus *natrium hidroksida 0,1 N LV* selama 5 menit untuk mempertahankan pH pada 9,0. Hitung volume *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang ditambahkan setiap menit. Dengan cara yang sama, titrasi 1,0 ml *Larutan baku*.

Perhitungan potensi Buat kurva antara volume *natrium hidroksida 0,1 N LV* terhadap waktu. Gunakan hanya titik yang membentuk garis lurus pada kurva. Hitung rata-rata asam yang dibebaskan per menit oleh zat uji dan *Larutan baku*. Dengan memperhitungkan faktor pengenceran, hitung aktivitas lipase *Larutan uji* dalam unit FI dengan membandingkan aktivitas *Larutan baku* menggunakan aktivitas *Pankreatin Lipase BPHI* yang tertera pada etiket.

Penetapan aktivitas protease (Daya digesti kasein)

Substrat kasein Buat larutan segar. Masukkan 1,25 g serbuk halus *kasein P* ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml yang berisi 5 ml air, kocok hingga terbentuk suspensi, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok selama 1 menit, tambahkan 50 ml air, kocok lebih kurang 1 jam untuk melarutkan kasein, pH larutan harus lebih kurang 8. Jika perlu atur pH hingga lebih kurang 8, menggunakan *natrium hidroksida 1 N*, atau *asam klorida 1 N*. Pindahkan larutan pada labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dan 1,8 g *natrium hidroksida P* dalam 950 ml air pada labu tentukur 1000-ml, atur pH hingga $7,5 \pm 0,2$ menggunakan

natrium hidroksida 0,2 N, encerkan dengan air sampai tanda. Simpan larutan dalam lemari pendingin.

Larutan asam trikloroasetat Larutkan 50 g *asam trikloroasetat P* dalam 1000 ml air, simpan larutan dalam suhu ruang.

Kertas saring Tetapkan kesesuaian kertas saring dengan menyaring 5 ml *Larutan asam trikloroasetat* melalui kertas dan ukur serapan filtrat pada 280 nm menggunakan sejumlah volume yang sama *Larutan asam trikloroasetat* yang tidak disaring sebagai blangko: serapan tidak lebih dari 0,04. Jika serapan lebih dari 0,04 kertas saring dicuci berulang kali dengan *Larutan asam trikloroasetat* hingga serapan filtrat yang diamati tidak lebih dari 0,04.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Pankreatin Amilase dan Protease BPFI*, tambahkan 100 ml *Larutan dapar*, campur sambil sekali-sekali dikocok, pada suhu ruang selama lebih kurang 25 menit. Encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan dapar* hingga aktivitas protease lebih kurang 2,5 unit FI per ml, berdasarkan potensi yang tertera pada etiket baku pembanding

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg pankreatin, masukkan dalam mortir yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 3 ml *Larutan dapar*, gerus selama 5 - 10 menit. Pindahkan campuran dengan bantuan *Larutan dapar* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan dapar* hingga diperoleh pengenceran yang sesuai dengan aktivitas *Larutan baku*.

Prosedur Beri tanda pada masing-masing dua tabung reaksi: S_1 , S_2 dan S_3 untuk seri baku, dan U untuk zat uji, Pipet *Larutan dapar* ke dalam tabung S_1 2,0 ml, ke dalam S_2 dan U 1,5 ml, dan ke dalam S_3 1,0 ml. Pipet *Larutan baku* ke dalam tabung S_1 1,0 ml, ke dalam S_2 1,5 ml, dan ke dalam S_3 2,0 ml. Pipet ke dalam tabung U 1,5 ml *Larutan uji*. Pipet masing-masing 5,0 ml *Larutan asam trikloroasetat* ke dalam tiap tabung S_1 , S_2 , S_3 , dan U campur. Tandai tabung masing-masing S_{1B} , S_{2B} , S_{3B} , dan U_B . Buat larutan blangko dengan mencampur 3 ml *Larutan dapar* dan 5 ml *Larutan asam trikloroasetat*, masukkan dalam tabung lain yang bertanda B. Tempatkan seluruh tabung dalam tangas air pada suhu 40°, masukkan pengaduk kaca dalam tiap tabung, biarkan hingga tercapai keseimbangan suhu. Pada waktu nol dengan mencatat interval waktu, tambahkan pada tiap tabung 2,0 ml *Substrat kasein* yang sebelumnya dipanaskan sampai suhu tangas, campur. Tepat 60 menit setelah penambahan *Substrat kasein* hentikan reaksi pada tabung S_1 , S_2 , S_3 dan U dengan penambahan 5,0 ml *Larutan asam trikloroasetat* dengan interval waktu yang sesuai. Aduk dan angkat seluruh tabung dari tangas air. Diamkan selama 10 menit pada suhu ruang, untuk mengendapkan protein dan saring. Filtrat tidak boleh berkabut. Tetapkan serapan filtrat pada 280 nm menggunakan filtrat dari tabung B sebagai blangko.

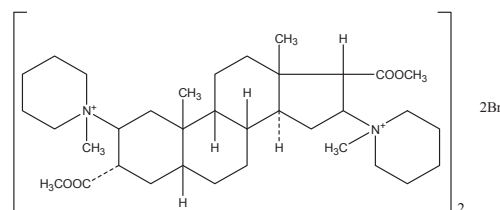
Perhitungan potensi Koreksi harga serapan filtrat tabung S_1 , S_2 , S_3 dengan mengurangi harga serapan filtrat S_1 , S_2 , S_3 dengan serapan filtrat tabung S_{1B} , S_{2B} , dan S_{3B} . Buat kurva harga serapan terkoreksi terhadap *Larutan*

baku yang digunakan. Dari kurva dengan menggunakan harga serapan terkoreksi ($U-U_{UB}$) Pankreatin yang digunakan dan dengan memperhitungkan faktor pengenceran, hitung aktivitas protease dalam unit FI dari pankreatin yang digunakan dengan membandingkan terhadap baku menggunakan aktivitas protease yang tertera pada etiket *Pankreatin Amilase dan Protease BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih dari 30°.

PANKURONIUM BROMIDA

Pancuronium Bromide



2β,16β-Dipiperidino-5α-androstan-3α,17β-dioldiasetat dimetobromida [15500-66-0]

$C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$

BM 732,67

Pancuronium Bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0 % $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih, putih kekuningan atau agak merah muda, higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metilen klorida, dan dalam etanol.

Baku pembanding *Pancuronium Bromida BPFI*; *Vekuronium Bromida BPFI*, keringkan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam sebelum digunakan, sangat higroskopis. Timbang pada kondisi kelembaban kurang dari 10%. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pancuronium Bromida BPFI*

B. Harga R_f bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku 2* pada *Senyawa sejenis*

C. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Bromida* cara B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan

Larutan hidrazin sulfat Masukkan 1,0 g *hidrazin sulfat P* ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan

dengan air sampai tanda. Diamkan selama 4 sampai 6 jam sebelum digunakan.

Larutan metenamin Masukkan 2,5 g metenamin P ke dalam Erlenmeyer 100 ml bersumbat kaca, tambahkan 25 ml air, tutup dan campur hingga larut.

Suspensi opalesen primer [Catatan Campuran ini stabil selama 2 bulan, terutama disimpan dalam wadah kaca yang bebas dari kerusakan permukaan. Campuran ini harus tidak menempel pada gelas dan harus tercampur dengan baik sebelum digunakan.] Pipet 25 ml Larutan hidrazin sulfat ke dalam Larutan metenamin dalam Erlenmeyer 100 ml bersumbat kaca, campur dan diamkan selama 24 jam.

Baku opalesen [Catatan Suspensi ini sebaiknya tidak digunakan lebih dari 24 jam setelah pembuatan.] Pipet 15 ml Suspensi opalesen primer ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Suspensi pembanding Pipet 5 ml Baku opalesen ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda (*Suspensi pembanding A*). Pipet 10 ml Baku opalesen ke dalam labu tentukur 100-ml ke dua, encerkan dengan air sampai tanda (*Suspensi pembanding B*).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Masukkan secara terpisah sejumlah Larutan uji, Suspensi pembanding A, Suspensi pembanding B dan air ke dalam tabung reaksi tidak berwarna, transparan terbuat dari gelas netral dengan dasar datar, diameter dalam 15 - 25 mm dan tinggi 40 mm. Amati di bawah sinar matahari dari arah vertikal dengan latar belakang hitam seperti tertera pada Perbandingan visual dalam Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>. [Catatan Difusi cahaya harus seperti suspensi pembanding A yang dapat dibedakan dengan air dan suspensi pembanding B dapat dibedakan dengan suspensi pembanding A.] Larutan uji sama atau lebih jernih dari Suspensi pembanding A.

Warna larutan

Larutan baku persediaan Buat campuran besi(III) klorida LK-Kobalt(II) klorida LK-tembaga(II) sulfat LK-asam klorida P (10 g per liter) (3:3:2,4:1,6).

Larutan baku [Catatan Siapkan larutan ini sesaat sebelum digunakan.] Pipet 1 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan asam klorida P (10 g per 1000 ml).

Larutan uji Gunakan Larutan uji seperti tertera pada Kejernihan larutan.

Prosedur Masukkan sejumlah Larutan uji dan Larutan baku ke dalam tabung reaksi seperti yang digunakan pada Kejernihan larutan. Amati secara Perbandingan visual seperti tertera pada Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>. Warna Larutan uji tidak lebih intensif dibandingkan Larutan baku dan air.

Rotasi jenis <1081>Antara +39° dan +43°, lakukan penetapan menggunakan larutan 30 mg per ml.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 8,0%.

Sisa pemijaran <301> Metode I Tidak lebih dari 0,1 %.

Senyawa sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran isopropil alkohol P-asetonitril P-larutan natrium iodida P 40% b/v (85:10:5).

Larutan baku 1 Buat larutan Vekuronium Bromida BPFI dan Pankuronium Bromida BPFI dalam metilen klorida P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 10 mg per ml.

Larutan baku 2 Buat larutan Pankuronium Bromida BPFI dalam metilen klorida P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam metilen klorida P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Enceran larutan uji Pipet 1 ml Larutan uji ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan metilen klorida P sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 20-ml dan encerkan dengan metilen klorida P sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan uji dan Enceran larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan segera lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak dan tidak dijenuhkan. Biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan Fase gerak menguap. Semprot dengan larutan natrium nitrit P 2% b/v dan biarkan sampai kering lebih kurang 5 menit. Semprot lempeng dengan Dragendorff LP dan tutup lempeng dengan kaca transparan. Bercak yang diperoleh dari Larutan uji tidak lebih intensif dari bercak vekuronium bromida yang diperoleh dari Larutan baku 1: setara dengan 1,0% vekuronium bromida. Bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji, kecuali bercak utama dan bercak vekuronium bromida tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari Enceran larutan uji: setara dengan 0,1% untuk masing-masing cemar. Uji ini absah jika kromatogram Larutan baku menunjukkan dua bercak yang terpisah jelas. Harga R_f pankuronium bromida dan vekuronium bromida berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 0,64.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara Titrasi Bebas Air dalam Titrimetri <711>. Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 50 ml asetat anhidrat P, larutkan sambil diaduk, kemudian titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 36,63 mg $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembaban. Simpan pada suhu antara 15° dan 25°.

INJEKSI PANKURONIUM BROMIDA

Pancuronium Bromide Injection

Injeksi Pankuronium Bromida adalah larutan steril Pankuronium Bromida dalam infus intravena natrium klorida. Larutan disterilkan dengan cara penyaringan. Injeksi Pankuronium mengandung Pankuronium Bromida, $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Pankuronium Bromida BPFI; Dakuronium Bromida BPFI.*

Identifikasi

A. Pada sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 5 mg pankuronium bromida, jika perlu encerkan dengan air hingga 10 ml, tambahkan 10 ml *1,2-dikloroetana P* dan 1 ml *jingga metil LP*. Kocok, sentrifus, biarkan lapisan memisah dan asamkan lapisan organik dengan *asam sulfat 1 M*: terjadi warna merah.

B. Menunjukkan reaksi *Bromida cara B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> 3,8 sampai 4,2.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lapisan atas campuran *n-butanol P-amonium klorida P 20%-piridin P-asam asetat glasial P (60:48:40:12)* yang dibuat dengan mengocok campuran.

Pelarut Larutan *natrium klorida P 0,9%*

Larutan baku 1 Timbang sejumlah *Dakuronium Bromida BPFI* larutkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,010%.

Larutan baku 2 Timbang sejumlah *Pankuronium Bromida BPFI* larutkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,0020%.

Larutan baku 3 Timbang sejumlah *Pankuronium Bromida BPFI* larutkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,20%.

Larutan resolusi Campuran sejumlah volume sama *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 3*.

Larutan uji Sejumlah volume injeksi, jika perlu encerkan dengan *Pelarut*, hingga diperoleh pankuronium bromida 0,20%.

Prosedur Totolkan secara terpisah ke lima larutan masing-masing 5 µl pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm dengan jarak yang sama 2,5 cm. Masukkan segera lempeng ke dalam bejana kromatografi dengan tutup tidak diberi lemak, yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat sampai 1 cm sebelum tepi atas lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan panaskan pada suhu 120° selama 1 jam. Dinginkan sampai suhu ruang, semprot lempeng dengan *asam sulfat*

etanol LP 10%, panaskan pada suhu 120° selama 1 jam. Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *dakuronium bromida* yang diperoleh dari *Larutan baku 1*. Bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku 2*. Uji ini absah jika ada dua bercak utama yang berbeda nyata pada *Larutan resolusi*.

Penetapan kadar

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 4 mg pankuronium bromida, tambahkan 1 ml *hidroksilamina hidroklorida P 13,9%* dan 1 ml *natrium hidroksida P 15%*. Biarkan selama 10 menit dan tambahkan 1 ml *asam klorida P 12,76%*, 1 ml *besi(III) klorida P 10%* dalam *asam klorida 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml. Sentrifus dan gunakan beningan sebagai larutan uji.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pankuronium Bromida BPFI* setara dengan lebih kurang 4 mg, larutkan dalam air. Ukur saksama sejumlah volume larutan yang sama dengan volume injeksi pada *Larutan uji*, tambahkan 1 ml *hidroksilamin hidroklorida P 13,9%*, dan lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "dan 1 ml *natrium hidroksida P 15%*".

Larutan blangko Sejumlah volume air yang sama dengan volume injeksi yang digunakan, tambahkan 1 ml *hidroksilamin hidroklorida P 13,9%* dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "dan 1 ml *natrium hidroksida P 15%*".

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 510 nm menggunakan *Larutan blangko*. Hitung jumlah dalam mg $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$ tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus :

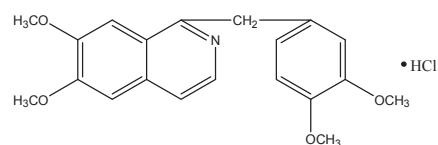
$$\left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U - A_B}{A_S - A_B} \right)$$

C adalah kadar *Pankuronium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan, dalam ml pada *Larutan uji*; A_U , A_S dan A_B berturut-turut adalah serapan *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan blangko*.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu 2°-8°.

PAPAVERIN HIDROKLORIDA

Papaverine Hydrochloride



6,7-Dimetoksi-1-veratrilisokuinolina hidroklorida [61-25-6]
 $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ BM 375,85

Papaverin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur; putih atau serbuk hablur putih; tidak berbau; terasa agak pahit; tidak memutar bidang polarisasi; larutannya bereaksi asam terhadap kertas lakmus P. Melebur pada suhu lebih kurang 220° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam kloroform; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembeding *Papaverin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut Larutan (1 dalam 15) dalam kloroform P: jernih dan bebas dari padatan yang tidak larut.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Papaverin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 400.000) dalam asam klorida 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Papaverin Hidroklorida BPFI*; serapan jenis masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 251 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5 lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kriptopin, tebain, atau cemaran zat organik lain Larutkan 50 mg zat dalam 2 ml asam sulfat P dalam tabung reaksi kecil; warna larutan yang terjadi tidak lebih intensif dari warna kuning cokelat Larutan padanan S seperti tertera pada Uji terhadap Zat Mudah Terarangkan <411> dan tidak lebih intensif dari merah muda volume sama larutan 3 ml kalium permanganat 0,1 N yang diencerkan dengan air hingga 1000 ml.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 80 ml asam asetat glasial P, tambahkan 10 ml raksa(II) asetat LP dan 1 tetes kristal violet LP; titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LP hingga

titik akhir berwarna biru hijau. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 37,59 mg $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI PAPAVERIN HIDROKLORIDA Papaverine Hydrochloride Injection

Injeksi Papaverin Hidroklorida adalah larutan steril Papaverin Hidroklorida dalam Air untuk Injeksi, mengandung $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Papaverin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Tambahkan 2 ml etanol P pada 1 ml injeksi, uapkan di atas tangas uap, dengan aliran nitrogen P sampai kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam; menunjukkan reaksi Identifikasi A seperti tertera pada *Papaverin Hidroklorida*.

B. Menunjukkan reaksi Identifikasi C seperti tertera pada *Papaverin Hidroklorida*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 2,9 unit Endotoksin FI per mg papaverin hidroklorida.

pH <1071> Tidak kurang dari 3,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Papaverin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam asam klorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 4,5 µg per ml.

Larutan Uji Pipet 1,0 ml injeksi ke dalam labu tentukur 2000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ini ke dalam corong pisah, tambahkan 10 ml air, basakan dengan amonium hidroksida 6 N. Ekstraksi beberapa kali, tiap kali dengan 5 ml kloroform P dan uapkan ekstrak hingga kering. Larutkan residu dalam asam klorida 0,1 N, encerkan dengan pelarut yang sama hingga 100,0 ml. Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan

maksimum lebih kurang 251 nm terhadap blangko *asam klorida 0,1 N*. Hitung jumlah dalam mg $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$6,67C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah Kadar *Papaverin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan Baku*; A_U dan A_S berturut turut adalah serapan *Larutan Uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET PAPAVERIN HIDROKLORIDA Papaverine Hydrochloride Tablet

Tablet Papaverin Hidroklorida mengandung Papaverin Hidroklorida $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Papaverin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Masukkan serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg papaverin hidroklorida ke dalam corong pisah berisi 10 ml *asam klorida 0,1 N*, ekstraksi dengan 10 ml *kloroform P*. Saring ekstrak kloroform melalui kertas saring, uapkan filtrat di atas tangas uap, keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam: menunjukkan *Identifikasi A* pada *Papaverin Hidroklorida*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe I: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang telah diencerkan dengan *asam klorida 0,1 N*, dan serapan larutan baku *Papaverin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama dan diencerkan dengan *asam klorida 0,1 N* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit, harus larut tidak kurang 80% (Q), papaverin hidroklorida, $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Papaverin hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 50 ml air dan 3 ml *asam klorida P*, campur dan biarkan selama 15 menit sambil sesekali digoyang dengan kuat. Encerkan dengan air sampai

tanda, dan saring, buang 20 ml filtrat pertama. Jika perlu encerkan filtrat secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang $2,4 \mu g$ per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet yang telah digerus halus ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam 50 ml air dan 3 ml *asam klorida P*, campur dan biarkan selama 15 menit sambil sesekali digoyang dengan kuat. Encerkan dengan air sampai tanda, dan saring, buang 20 ml filtrat pertama. Jika perlu encerkan filtrat secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang $2,4 \mu g$ per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah kadar papaverin hidroklorida dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; C adalah kadar *Papaverin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; D adalah kadar dalam μg per ml *Larutan uji* sesuai jumlah yang tertera pada etiket dan tingkat pengencerannya; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg papaverin hidroklorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan lebih kurang 100 ml *asam klorida 0,1 N*, kocok secara mekanik selama 15 menit. Saring ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Papaverin Hidroklorida*, mulai dengan "Pipet 3 ml larutan ini ke dalam corong pisah". Hitung jumlah dalam mg, $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$6,67C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Papaverin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PARAFIN Paraffin

Parafin adalah campuran hidrokarbon padat yang dimurnikan, yang diperoleh dari minyak tanah. Dapat mengandung antioksidan yang sesuai.

Pemerian Hablur tembus cahaya atau agak buram; tidak berwarna atau putih; tidak berbau; tidak berasa; agak berminyak.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak menguap, dalam hampir semua jenis minyak lemak hangat; sukar larut dalam etanol mutlak.

Baku pembanding *Parafin BPFI*; *Naftalen BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah, gunakan lapis tipis parafin yang dilelehkan. [Catatan Pastikan pelelehan sempurna untuk menghindari puncak ganda pada bilangan gelombang yang diamati lebih kurang pada 1460 cm^{-1} dan 730^{-1} .]

B. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Jarak Beku* <1101>.

Jarak beku <1101>Antara 47° dan 65° .

Keasaman Timbang dan masukkan 15 g zat ke dalam corong pisah, tambahkan 30 ml air mendidih, kocok kuat selama 1 menit. Dinginkan dan saring lapisan air. Pada 10 ml filtrat tambahkan 0,1 ml *fenolftalein LP*: tidak terjadi warna merah muda. Tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,01 M* diperlukan untuk merubah warna indikator menjadi merah muda.

Kebasaan Pada 10 ml filtrat dari uji *Keasaman* tambahkan 0,1 ml *merah metil LP* : terjadi warna kuning. Tidak lebih dari 0,5 ml *asam klorida 0,01 M* untuk mengubah warna indikator menjadi merah.

Zat mudah terarangkan <411> Gunakan tabung reaksi bersumbat kaca tahan panas, kering dan bersih dengan panjang 140 ± 2 mm, diameter antara 14,5 mm sampai 15,0 mm dan dikalibrasi setinggi 5 ml dan 10 ml. Kapasitas tabung tertutup antara 13,6 ml dan 15,6 ml. Masukkan 5 ml parafin pada suhu sedikit di atas suhu lebur, tambahkan 5 ml *asam sulfat P 94,5%* sampai 94,9%, dan panaskan di atas tangas air pada suhu 70° selama 10 menit. Setelah pemanasan 5 menit, dan tiap menit berikutnya, angkat tabung, tekan sumbat dengan jari, dan kocok kuat tiga kali secara vertikal dengan amplitudo lebih kurang 12 cm, letakkan kembali ke atas tangas air dalam waktu 3 detik sejak tabung diangkat. Pada akhir 10 menit sejak awal tabung diletakkan di atas tangas air, warna lapisan asam tidak lebih gelap dari warna campuran 3 ml *besi(III) klorida LK*, 1,5 ml *kobalt(II) klorida LK* dan 0,50 ml *tembaga(II) sulfat LK*, dilapis dengan 5 ml *minyak mineral P*. Warna emulsi asam sulfat yang terdispersi dalam parafin leleh, tidak lebih gelap dari warna campuran pembanding yang dikocok kuat.

Hidrokarbon aromatik polisiklik

Dimetilsulfoksida Gunakan *dimetilsulfoksida P* kualitas spektrofotometri.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naftalen BPFI*, larutkan dalam *Dimetil sulfoksida* hingga kadar lebih kurang $7,0\text{ }\mu\text{g}$. Tentukan serapan larutan dalam sel 1 cm pada panjang gelombang serapan maksimum 278 nm menggunakan *Dimetil sulfoksida* sebagai blangko.

Prosedur Timbang saksama 0,5 g zat, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml tanpa pelicin pada sumbat kaca, campur dengan 25 ml *n-heptan P*. Tambahkan 5,0 ml *Dimetilsulfoksida* dan kocok kuat selama 1 menit. Biarkan sampai terbentuk dua lapisan. Pindahkan lapisan bawah ke corong pisah 125 ml yang lain, tambahkan 2 ml *n-heptan P* kemudian kocok kuat. Biarkan sampai terbentuk dua lapisan. Pisahkan lapisan bawah dan ukur serapan dalam sel 1-cm pada panjang gelombang 265 nm sampai 350 nm. Gunakan campuran *Dimetilsulfoksida-n-heptan P* (1:5) yang sudah dikocok kuat selama 1 menit sebagai blangko. Serapan pada setiap panjang gelombang dalam rentang yang diukur tidak lebih dari sepertiga serapan *Larutan baku* pada 278 nm.

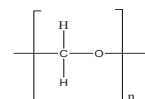
Kandungan sulfur Pada 4,0 g zat tambahkan 2 ml *etanol mutlak P*, kemudian tambahkan 2 tetes campuran larutan jenuh *timbal(II) oksida P* dalam *natrium hidroksida P* (1:5). Panaskan campuran pada suhu 70° selama 10 menit sambil sering dikocok dan dinginkan. Tidak terjadi warna cokelat gelap.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan cegah pemaparan terhadap panas berlebihan.

Penandaan Pada etiket tertera nama dan jumlah antioksidan.

PARAFORMALDEHIDA

Paraformaldehide



$(\text{CH}_2\text{O})_n$

[30525-89-4]

Paraformaldehida mengandung tidak kurang dari 95,0% HCHO .

Pemerian Serbuk putih dengan bau khas formaldehida.

Kelarutan dalam amonia Larutkan 5 g zat dalam 50 ml *amonias LP*: terjadi larutan yang jernih dan tidak berwarna.

Identifikasi Kocok 1 g zat dalam 20 ml air lebih kurang 1 menit, saring: filtrat bereaksi netral terhadap *lakmus P*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

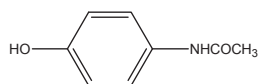
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml yang berisi 50,0 ml *natrium hidroksida* 1 N LV dan kocok dengan cara diputar. Segera dan secara perlahan tambahkan 50 ml *hidrogen peroksida* LP, yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *biru bromotimol* LP melalui corong kecil yang diletakkan di leher labu. Setelah reaksi berlangsung, cuci corong dan dinding labu dengan air, biarkan larutan selama 30 menit, tambahkan *biru bromotimol* LP dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam sulfat* 1 N LV.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 30,03 mg HCHO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PARASETAMOL

Acetaminophen



4'-Hidroksiasetanilida [103-90-2]

C₈H₉NO₂

BM 151,16

Parasetamol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₈H₉NO₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit.

Kelarutan Larut dalam air mendidih dan dalam *natrium hidroksida* 1 N; mudah larut dalam etanol.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel* P selama 18 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan di atas pengering yang cocok dan didispersikan dalam *kalium bromida* P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Parasetamol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam campuran *asam klorida* 0,1 N dalam *metanol* P (1 dalam 100), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Parasetamol BPFI*.

C. Memenuhi uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>, gunakan larutan 1 mg per ml dalam *metanol* P dan fase gerak *diklormetana* P-*metanol* P (4:1).

Jarak lebur <1021> Antara 168° dan 172°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Kocok 1,0 g zat dengan 25 ml air, saring, tambahkan 1 ml *asam nitrat* 2 N dan 1 ml *perak nitrat* LP: larutan menunjukkan kandungan klorida tidak lebih dari larutan 0,20 ml *asam klorida* 0,020 N.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 1,0 g zat dengan 25 ml air, saring, tambahkan 2 ml *asam asetat* 1 N dan 2 ml *barium klorida* LP: kekeruhan yang terjadi tidak lebih dari 0,20 ml *asam sulfat* 0,020 N.

Sulfida Masukkan lebih kurang 2,5 g zat ke dalam gelas piala 50 ml, tambahkan 5 ml *etanol* P dan 1 ml *asam klorida* 3 N. Basahkan sepotong *kertas timbal(II) asetat* P dengan air dan letakkan pada bagian bawah kaca arloji. Tutup gelas piala dengan kaca arloji sedemikian hingga *kertas timbal(II) asetat* P dekat dengan bagian gelas piala untuk menuang. Panaskan pada lempeng pemanas sampai hampir mendidih: tidak terjadi warna atau bercak pada kertas.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat* LP: warna larutan tidak lebih tua dari *Larutan padanan A* seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291>.

p-Aminofenol bebas Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 5,0 g zat ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 75 ml campuran *metanol* P-air (1:1). Tambahkan 5,0 ml larutan nitroprusida basa yang dibuat dengan melarutkan 1 g *natrium nitroprusida* P dan 1 g *natrium karbonat anhidrat* P dalam 100 ml air. Encerkan dengan campuran *metanol* P-air (1:1) sampai tanda, campur dan biarkan selama 30 menit. Ukur serapan larutan ini dan larutan segar *p-aminofenol* P 2,5 µg per ml yang dibuat dengan cara sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 710 nm, menggunakan 5,0 ml larutan nitroprusida basa yang diencerkan dengan campuran *metanol* P-air (1:1) hingga 100 ml sebagai blangko: serapan larutan uji tidak lebih besar dari serapan larutan baku.

p-Kloroasetanilida Tidak lebih dari 0,001%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n-heksan* P-*aseton* P (75:25).

Larutan uji Timbang saksama 1,0 g zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml bersumbat kaca, tambahkan 5,0 ml *eter P*, kocok selama 30 menit dan sentrifus dengan kecepatan 1000 rpm selama 15 menit atau sampai diperoleh pemisahan sempurna.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-kloroasetanilida P*, larutkan dalam *eter P* hingga kadar 10 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah pada lempeng silika gel 200 µl *Larutan uji* (5x40 µl) hingga diameter totolan tidak lebih dari 10 mm dan 40 µl *Larutan baku*. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* pada harga R_f sesuai bercak utama dari *Larutan baku*, ukuran atau intensitas bercak tidak lebih besar dari bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku* yang mengandung setara dengan *p-Kloroasetanilida BPFI* 0,001%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode V Memenuhi syarat. Pertahankan suhu injektor kromatograf gas pada 70°.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida *P*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dalam 10 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 244 nm, terhadap air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg asetaminofen, $C_8H_9NO_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan dalam suhu ruang, hindarkan dari kelembapan dan panas.

LARUTAN ORAL PARASETAMOL

Acetaminophen Oral Solution

Larutan Oral Parasetamol mengandung Parasetamol, $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

B. Encerkan sejumlah zat uji dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 1 mg parasetamol per ml. Larutan memenuhi uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*, gunakan fase gerak campuran diklorometan klorida *P-metanol P* (4:1).

pH <1071> Antara 3,8 dan 6,1.

Etanol <1041> Metode II (bila ada) mengandung antara 90,0% dan 115,0% C_2H_5OH , dari jumlah yang tertera pada etiket; lakukan penetapan menggunakan *aseton P* sebagai baku internal.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral dalam wadah dosis ganda.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *air-metanol P* (3:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 500 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 250-ml, kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,5µm atau lebih halus, buang 10 ml filtrat pertama. Gunakan larutan jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 243 nm dan kolom 30 cm x 3,5 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang

1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_8H_9NO_2$ dalam tiap ml larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$50.000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml larutan oral yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali.

SUSPENSI ORAL PARASETAMOL

Acetaminophen Oral Suspension

Suspensi Oral Parasetamol adalah suspensi parasetamol dalam bahan pembawa berair yang cocok. Mengandung Parasetamol, $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *4-Aminofenol BPFI*.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 240 mg parasetamol ke dalam corong pisah, tambahkan 50 ml *etil asetat P* dan kocok. Saring ekstrak etil asetat melalui corong berisi wol kaca dan lebih kurang 10 g *natrium sulfat anhidrat P*. Kumpulkan filtrat dalam gelas piala dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P*: hablur yang diperoleh memenuhi *Identifikasi A* seperti tertera pada *Parasetamol*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,9.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dalam wadah dosis tunggal

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dalam wadah dosis ganda.

4-Aminofenol Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-metanol *P-asam format P* (425:75:2).

Fase gerak Buat larutan *natrium butansulfonat 0,01 M* dalam *Pengencer*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *4-Aminofenol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 24 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang setara dengan lebih kurang 120 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 272 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Respons puncak 4-aminofenol dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan Oral Parasetamol*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang telah dikocok setara dengan lebih kurang 100 mg parasetamol, masukan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml *Fase gerak* kocok selama 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, buang 10 ml filtrat pertama. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan Oral Parasetamol*. Hitung jumlah dalam mg, $C_8H_9NO_2$, dalam tiap ml suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml suspensi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu ruang terkendali.

TABLET PARASETAMOL

Acetaminophen Tablet

Tablet Parasetamol mengandung Parasetamol, $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

B. Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg parasetamol larutkan dalam 50 ml *metanol P*, saring; filtrat memenuhi uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281> menggunakan *Fase gerak* campuran *diklorometan P-metanol P* (4:1).

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *Larutan dapar fosfat pH 5,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_9NO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Parasetamol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 243 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-metanol P* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml *Fase gerak*, kocok selama 10 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan

porositas 0,5 μ m atau lebih halus, buang 10 ml filtrat pertama. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 243 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

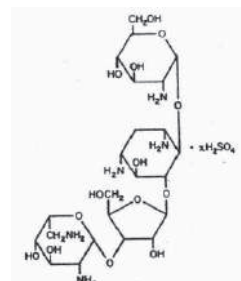
$$10.000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PAROMOMISIN SULFAT

Paromomycin Sulfate



Garam *O*-2,6-Diamino-2,6-dideoksi- β -L-idopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)-*O*- β -D-ribofuranosil-(1 $\rightarrow$ 5)-*O*-[2-amino-2-deoksi- α -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoksistreptamin sulfat [1263-89-4]

$C_{23}H_{45}O_{14} \cdot xH_2SO_4$

Basa [7542-37-2]

BM 615,64

Paromomisin Sulfat adalah garam sulfat zat antibiotika atau zat yang dihasilkan oleh *Streptomycesrimosus* var. *Paromomycinus* atau campuran dua atau lebih garam. Potensi paromomisin, $C_{23}H_{45}N_5O_{14}$, setara dengan tidak kurang dari 675 μ g per mg dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih krim sampai kuning terang; tidak berbau atau praktis tidak berbau dan sangat higroskopik.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Paromomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam tempat dingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran larutan *amonium asetat P* (4 dalam 100), *n-propil alkohol P* dan *ammonium hidroksida P* (30:10:6) yang dibuat segar.

Penampak bercak Buat larutan *ninhidrin P* dalam *butanol P* (1 dalam 100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Paromomisin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 25 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama 10 menit. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 1 jam, diamkan sampai dingin dan semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit: bercak paromomisin berwarna merah, harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Rotasi jenis <1081> Antara +50° dan +55°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per ml.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (3 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan terhadap sisa pengarangan yang telah dibasahi dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan paromomisin sulfat seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PATI BERAS

Rice Starch

Amylum Oryzae

Pati Beras adalah pati yang diperoleh dari biji *Oryza sativa* L. (Familia *Poaceae*).

Pemerian Serbuk sangat halus; putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol.

Mikroskopik Butir bersegi banyak ukuran 2 µm sampai 5 µm, tunggal atau majemuk bentuk bulat telur ukuran 10 µm sampai 20 µm. Hilus di tengah, tidak terlihat jelas; tidak ada lamela konsentris. Amati di bawah cahaya terpolarisasi, tampak bentuk silang berwarna hitam, memotong pada hilus.

Identifikasi

A. Panaskan sampai mendidih selama 1 menit suspensi 1 g zat dalam 50 ml air, dinginkan: terbentuk larutan kanji yang encer.

B. Campur 1 ml larutan kanji yang diperoleh pada *Identifikasi A* dengan 0,05 ml *iodum 0,005 M*, terjadi warna biru tua yang hilang pada pemanasan dan timbul kembali pada pendinginan.

Keasaman Tambahkan 10 g zat pada 100 ml *etanol P* 70% yang telah dinetralkan terhadap 0,5 ml larutan *fenolfalein P* 0,1% dalam *etanol P* 80%; kocok selama 1 jam, saring dan titrasi 50 ml filtrat dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai 105° menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Bahan organik asing Tidak lebih dari sesepora sel.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PATI GANDUM

Wheat Starch

Amylum Triticum

Pati Gandum adalah pati yang diperoleh dari biji *Triticum aestivum* L. (*T. vulgare* Vill.) (Familia *Poaceae*).

Pemerian; Kelarutan; Identifikasi; Keasaman; Susut pengeringan; Sisa pemijaran; Bahan organik asing;

Batas mikroba; Wadah dan penyimpanan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Pati Beras*.

Mikroskopik Butir, bentuk cakram besar atau seperti ginjal ukuran 10 - 45 μm ; bentuk bulat telur, terbelah sepanjang poros utama; butir bersegi banyak atau bulatan kecil, ukuran 2 - 10 μm . Jarang ditemukan butiran dengan ukuran sedang. Hilus dan lamela sukar terlihat. Amati di bawah cahaya terpolarisasi, tampak bentuk silang berwarna hitam, memotong pada hilus.

PATI JAGUNG

Maize Starch

Amylum Maydis

Pati Jagung adalah pati yang diperoleh dari biji *Zeamays* L. (familia *Poacea*).

Pemerian; Kelarutan; Identifikasi; Keasaman; Susut pengeringan; Sisa pemijaran; Bahan organik asing; Batas mikroba; Wadah dan penyimpanan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Pati Beras*.

Mikroskopik Butir bersegi banyak, bersudut, ukuran 2 - 23 μm atau butir bulat dengan diameter 25 - 32 μm . Hilus ditengah berupa rongga yang nyata atau celah berjumlah 2 - 5; tidak ada lamela. Amati di bawah cahaya terpolarisasi, tampak bentuk silang berwarna hitam, memotong pada hilus.

PATI KENTANG

Potato Starch

Amylum Solani

Pati Kentang adalah pati yang diperoleh dari umbi *Solanum tuberosum* L (Familia *Solanaceae*).

Pemerian; Kelarutan; Identifikasi; Keasaman; Sisa pemijaran; Bahan organik asing; Batas mikroba; Wadah dan penyimpanan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Pati Beras*.

Mikroskopik Butir tunggal, tidak beraturan, atau bulat telur ukuran 30 - 100 μm ; atau membulat ukuran 10 - 35 μm ; butir majemuk jarang, jika ada terdiri dari majemuk 2 - 4; hilus berupa titik pada ujung yang sempit, dengan lamela konsentris jelas terlihat. Amati di bawah cahaya terpolarisasi, tampak bentuk silang berwarna hitam, memotong pada hilus.

Besi Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut : Kocok 1,5 g zat dengan 15 ml *asam klorida* 2 N, saring; gunakan filtrat untuk penetapan selanjutnya seperti tertera pada *Uji Batas Besi* dalam *Magnesium Karbonat Berat* mulai dari "masukkan ke dalam tabung Nessler".

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 20,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

PATI SINGKONG

Tapioca Starch

Amylum Manihot

Pati Singkong adalah pati yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utilissima* Pohl (Familia *Euphorbiaceae*).

Pemerian; Kelarutan; Identifikasi; Keasaman; Sisa pemijaran; Bahan organik asing; Batas mikroba; Wadah dan penyimpanan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Pati Beras*.

Mikroskopik Butir tunggal, agak bulat atau bersegi banyak; butir kecil diameter 5 - 10 μm , butir besar bergaris tengah 20 - 35 μm ; hilus di tengah berupa titik, garis lurus atau bercabang tiga; lamela tidak jelas, konsentris; butir majemuk sedikit, terdiri dari 2 atau 3 butir tunggal yang tidak sama bentuknya.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PEKTIN

Pectine

Pektin [9000-69-5]

Pektin adalah produk karbohidrat yang dimurnikan, diperoleh dari ekstrak asam encer dari bagian dalam kulit buah jeruk sitrus atau apel; terutama terdiri dari asam poligalakturonat termetoksilasi sebagian. Pektin mengandung tidak kurang dari 6,7% gugus metoksi (-OCH₃) dan tidak kurang dari 74,0% asam galakturonat (C₆H₁₀O₇), dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Catatan Pektin yang ada di perdagangan untuk pembuatan produk makanan bersifat jeli dibakukan menjadi "derajat jeli 150", dengan penambahan dekstrosa atau gula lain dan kadang-kadang mengandung natrium sitrat atau garam dapar lain. Monografi pektin ini merujuk ke pektin murni tanpa penambahan zat tersebut.]

Pemerian Serbuk kasar atau halus; putih kekuningan; hampir tidak berbau; mempunyai rasa musilago.

Kelarutan Hampir larut sempurna dalam 20 bagian air, membentuk cairan kental, opalesen, larutan koloidal mudah dituang dan bersifat asam terhadap lakmus; praktis tidak larut dalam etanol atau pelarut organik lain. Pektin larut dalam air lebih cepat jika permukaan dibasahi dengan etanol, dengan gliserin, atau dengan sirup simpleks, atau jika permukaan dicampur dengan 3 bagian atau lebih sukrosa.

Identifikasi

A. Panaskan 1 g zat dengan 9 ml air di atas tangas uap hingga terbentuk larutan, ganti air yang hilang karena penguapan: terbentuk gel yang kaku pada pendinginan.

B. Pada larutan (1 dalam 100) tambahkan *etanol P* volume sama: terbentuk endapan bening, seperti gelatin (perbedaan dari kebanyakan gom).

C. Pada 5 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 2 N*, biarkan pada suhu ruang selama 15 menit: terbentuk gel atau semigel (perbedaan dari tragakan).

D. Asamkan gel yang diperoleh dari pengujian terdahulu dengan *asam klorida 3 N*, kocok: terbentuk endapan seperti gelatin, tidak berwarna dan ruah, yang menjadi putih dan bergumpal bila dididihkan (asam pektat).

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Salmonella sp.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Timbal <401> Tidak lebih dari 5 bpj. Masukkan 2,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml berisi 20 ml *asam nitrat P*, panaskan hati-hati sampai pektin larut. Lanjutkan pemanasan hingga volume berkurang menjadi lebih kurang 7 ml. Dinginkan cepat hingga suhu ruang, pindahkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda: 50,0 ml larutan ini mengandung tidak lebih dari 5 bpj timbal (jika ditetapkan secara *Uji Batas Timbal* <401>), gunakan 15 ml *Larutan amonium sitrat*, 3 ml *Larutan kalium sianida*, dan 500 µl *Larutan hidroksilamin hidroklorida*. Sesudah ekstraksi pertama dengan *Larutan ditizon pengekstraksi*, cuci campuran lapisan kloroform dengan 5 ml air, buang lapisan air, lanjutkan ekstraksi dengan 20 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 100).

Gula dan asam organik Masukkan 1 g zat ke dalam labu 500 ml, basahkan dengan 3 sampai 5 ml *etanol P*, tuangkan 100 ml air dengan cepat, kocok dan diamkan hingga larut sempurna. Tambahkan 100 ml *etanol P* yang mengandung 0,3 ml *asam klorida P*, saring dengan cepat. Pipet 25 ml filtrat ke dalam cawan yang telah ditara, uapkan di atas tangas uap dan keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 50° selama 2 jam. Dinginkan dan timbang: bobot residu tidak lebih dari 20 mg.

Penetapan kadar gugus metoksi Masukkan 5,0 g zat ke dalam gelas piala yang sesuai, aduk selama 10 menit dengan campuran 5 ml *asam klorida P* dan 100 ml *etanol P* 60%. Pindahkan ke dalam penyaring kaca masir (krus atau penyaring tipe Büchner, kasar 30 - 60 ml), cuci enam kali, tiap kali dengan 15 ml campuran *asam klorida P* dan *etanol P* 60%, kemudian dengan *etanol P* 60% hingga filtrat bebas klorida. Terakhir cuci dengan

20 ml *etanol P*, keringkan selama 1 jam pada suhu 105°, dinginkan dan timbang. Ambil tepat sepersepuluh total bobot bersih residu (setara dengan 500 mg zat uji asli yang tidak dicuci) masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, basahkan dengan 2 ml *etanol P*. Tambahkan 100 ml *air bebas karbon dioksida P*, tutup, goyangkan sesekali hingga pektin larut sempurna. Tambahkan 5 tetes *fenoltalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV*, catat hasil sebagai titik awal. Tambahkan 20,0 ml *natrium hidroksida 0,5 N LV*, tutup, kocok kuat, biarkan selama 15 menit. Tambahkan 20,0 ml *asam klorida 0,5 N LV*, kocok hingga warna merah muda hilang. Tambahkan *fenoltalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga terjadi warna merah muda lemah yang tidak hilang bila dikocok kuat: catat hasil sebagai titer penyabunan.

Tiap ml natrium hidroksida 0,5 N pada titer penyabunan setara dengan 15,52 mg -OCH₃

Penetapan kadar asam galakturonat Tiap ml *natrium hidroksida 0,5 N* yang digunakan pada seluruh titrasi (titer awal dan titer penyabunan) dalam *Penetapan kadar gugus metoksi* setara dengan 97,07 mg C₆H₁₀O₇.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera berasal dari apel atau jeruk sitrun.

PEMBALUT KREP KATUN Cotton Crepe Bandage

Pembalut Krep Katun terdiri dari kain dengan tenunan sederhana yang khas. Benang arah memanjang terbuat dari benang katun lapis dua, setelah dipilin secara krep, tidak lebih halus dari 45 tex, masing-masing terdiri dari tidak kurang dari 17 putaran per cm. Benang arah melebar terbuat dari benang katun, benang viskosa atau campuran antara benang katun dan viskosa; tidak lebih halus dari 69 tex. Benang arah memanjang tersusun dari masing-masing 2 benang, satu dipilin seperti huruf S dan yang satu lagi dipilin seperti huruf Z, secara berulang. Kain tenun bersih dan bebas dari kerusakan dan boleh mengandung sesepora residu daun, kulit biji dan cemaran lain. Pembalut katun krep dapat diwarnai, tidak mempunyai sambungan dan mempunyai tepi yang kuat.

Identifikasi serat <841> Lakukan seperti tertera pada *uji Katun* atau *Katun dan Viskosa*.

Elastisitas <821> Panjang tidak lebih dari 80% dari panjang setelah pembalut krep katun diregang sampai batas maksimum.

Jumlah benang per 10 cm Untuk benang arah memanjang tidak kurang dari 170; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembalut tidak meregang Metode III* dalam *Jumlah benang per satuan panjang* <871>. Untuk

benang arah melebar tidak kurang dari 78; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembalut meregang sempurna* dalam *Jumlah benang per satuan panjang* <871>.

Bobot per satuan luas <771> *Metode I* Tidak kurang dari 140 g per m².

Zat larut dalam air <1301> *Metode II* dan **Zat larut dalam Eter** <1311> Jumlah keduanya tidak lebih dari 1,0%.

PEMBALUT PEREKAT ELASTIS Elastic Adhesive Dressing

Pembalut Perekat Elastis tersedia dalam bentuk pembalut luka atau strip pembalut. Masing-masing terdiri dari bantalan penyerap yang ditempelkan pada sepotong plester berpori yang dapat meregang, sehingga terdapat kelebihan tepi perekat yang sesuai. Bantalan dan kelebihan tepi perekat ditutup dengan pelindung yang sesuai, hingga jika dilepas, perekat tidak mengelupas dan tidak membuat bantalan terlepas dari plester. Jika digunakan plester yang dapat meregang dan berpori halus, luas yang dilapisi perekat tidak kurang 50% dari luas permukaan total.

Bantalan dapat diimpregnasi dengan antiseptik yang diizinkan. Dapat diwarnai dengan warna kuning yang sesuai.

Pembuatan dan ukuran

Pembalut Luka Bantalan mempunyai bentuk sama dengan pembalut, dilekatkan sedapat mungkin ditengah plester dengan tepi perekat tidak kurang dari 5 mm atau tidak kurang 15% dari seluruh ukuran. Lebar dari kelebihan tepi perekat pada sisi tidak kurang dari separuh lebar dari tepi di sisi yang berlawanan.

Pembalut luka berbentuk persegi panjang dengan kelebihan tepi perekat tidak kurang 1,5 mm dari tiap pasang sisi yang berlawanan dan kelebihan tepi perekat pada kedua sisi lainnya tidak kurang 25% dari seluruh ukuran pembalut arah yang sama. Sudut pembalut dapat dipotong; potongan dapat diabaikan dalam menetapkan bentuk dan ukuran pembalut.

Strip Pembalut Bantalan dilekatkan pada sepotong plester berbentuk bujur sangkar atau persegi panjang. Bantalan dan plester mempunyai panjang yang tidak sama, bantalan dilekatkan sedemikian hingga kelebihan tepi perekat pada kedua sisi sejajar dengan arah benang yang memanjang. Lebar dari kelebihan tepi perekat tidak kurang dari 8 mm atau tidak kurang 20% dari seluruh ukuran. Lebar kelebihan tepi perekat pada sisi tidak kurang dari separuh dari lebar kelebihan tepi perekat sisi lainnya.

Plester

Kadar zink oksida dalam massa perekat <421> Tidak kurang dari 10,0%.

Daya rekat <791> Memenuhi syarat.

Elastisitas <821> Lebar tidak lebih 80% dari lebar setelah pembalut diregang sampai batas maksimum; lakukan pengujian pada lebar bahan, gunakan kekuatan 10 N per cm panjang (lebih kurang 1,0 kgf per cm panjang).

Bobot massa perekat Tidak kurang dari 220 g per m²; lakukan penetapan seperti tertera pada *Bobot massa perekat* menggunakan *Metode I* pada *Sediaan dengan perekat* dalam *Bobot per Satuan Luas* <771>.

Lebar Tidak boleh berbeda lebih dari $\pm 1,5$ mm dari yang tertera pada etiket untuk plester dengan lebar tidak lebih dari 5 cm; tidak boleh berbeda lebih dari $\pm 2,5$ mm dari yang tertera pada etiket untuk plester dengan lebar lebih dari 5 cm.

Kain

Identifikasi serat <841> Setelah massa perekat dihilangkan; lakukan pengujian seperti tertera pada *Katun* atau *Katun dan Viskosa*.

Beban regang minimum <761> *Metode I* Tidak kurang dari 5 kg per cm lebar.

Jumlah benang per 10 cm Untuk benang arah memanjang, tidak kurang dari 105; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembalut meregang sempurna* dalam *Jumlah Benang per Satuan Panjang* <871>; batas maksimum untuk benang arah melebar, tidak kurang dari 145; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Pembalut tidak meregang, Metode II* dalam *Jumlah Benang per Satuan Panjang* <871>.

Bantalan

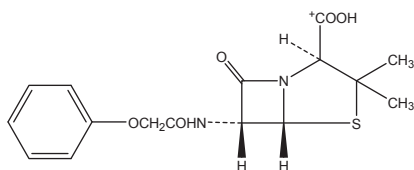
Bobot per satuan luas <771> Tidak kurang dari 160 g per m², lakukan penetapan seperti tertera pada *Sediaan dengan perekat, Metode I*.

Kandungan antiseptik Lakukan penetapan sesuai dengan antiseptik yang digunakan seperti tertera pada *Kandungan Antiseptik dalam Pembalut* <431>.

Ukuran bantalan Tidak kurang dari 33% dari seluruh ukuran.

Bobot bantalan Tidak kurang dari 34 g per m²; lakukan penetapan seperti tertera pada *Sediaan tanpa perekat, Metode II* dalam *Bobot per Satuan Luas* <771>.

PENISILIN V
Phenoxymethyl Penicillin
Penicillin V



*Asam(2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okso-6-(2-fenoksi
asetamido)-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]*
Heptan-2-karboksilat [87-08-1]

C₁₆H₁₈N₂O₅S

BM 350,39

Potensi Penisilin V tidak kurang dari 1525 dan tidak lebih dari 1780 unit Penisilin V FI per mg.

Pemerian Serbuk habur, putih; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam minyak lemak; sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *Kalium Penisilin V BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam tempat dingin. *Penisilin V BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kalium Penisilin G BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam tempat dingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Penisilin V BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 4,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang mengandung 30 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P-asam asetat glasial P* (650:350:5,75), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Penisilin V BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung 2,5 mg kalium penisilin G dan 2,5 mg kalium penisilin V per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif penisilin G dan penisilin V masing-masing adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak penisilin V tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, dan resolusi, *R*, antara puncak penisilin G dan penisilin V tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah unit Penisilin V FI dalam tiap mg penisilin V yang digunakan dengan rumus:

$$50 \left(\frac{CP}{W_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kalium Penisilin V BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Kalium Penisilin V BPFI* yang dinyatakan dalam unit Penisilin V FI per mg; *W_U* adalah bobot penisilin V dalam mg dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET PENISILIN V
Penicillin V Tablet

Tablet Penisilin V mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% unit penisilin V FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kalium Penisilin V BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam tempat dingin. *Penisilin V BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-asam asetat glasial P* (90:20).

Larutan baku Timbang lebih kurang 10 mg *Penisilin V BPFI*, tambahkan 10 ml *metanol P*, campur, tambahkan 10 ml air, campur, diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 32.000 unit Penisilin V FI (20 mg penisilin V), tambahkan 20 ml *metanol P*, campur, tambahkan 20 ml air, campur, diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per ml

Prosedur Totolkan secara terpisah pada lempeng kromatografi *silika gel P* tebal 0,25 mm, masing-masing 1 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, dan keringkan pada suhu 100° selama 3 menit. Diamkan sampai dingin, masukkan lempeng ke dalam bejana yang jenuh uap iodium, dan lakukan pengamatan setelah 10 menit: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan maksimum alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan maksimum *Larutan baku Kalium Penisilin V BPFI* dalam pelarut yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 3,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Penisilin V*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400.000 unit Penisilin V FI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok selama lebih kurang 5 menit. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, gunakan filtrat sebagai larutan uji.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Penisilin V*. Hitung jumlah unit Penisilin V FI dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

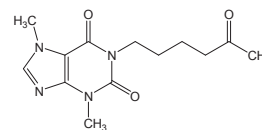
$$100 \text{ CP} \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kalium Penisilin V BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi *Kalium Penisilin V BPFI* yang dinyatakan dalam unit Penisilin V FI per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PENTOKSIFILIN

Pentoxifylline



1H-Purin-2,6-dione, 3,7-dihydro-3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-1-(5-oxohexyl)teobromin [6493-05-6]

$C_{13}H_{18}N_4O_3$

BM 278,31

Pentoksifilin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{18}N_4O_3$.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform dan dalam metanol; larut dalam air; sukar larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Pentoksifilin BPFI*, lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air bebas karbondioksida P*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pentoksifilin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan 0,01 mg per ml dalam air, menunjukkan serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 274 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Metode I Antara 104° dan 107°.

Keasaman Larutkan 1 g zat dalam 50 ml *air bebas karbondioksida P*, tambahkan 1 tetes *biru brom timol LP*; dibutuhkan tidak lebih dari 0,2 ml *natrium hidroksida 0,01 N* untuk menghasilkan perubahan warna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,011% atau setara dengan 0,31 ml *asam klorida 0,020 N*; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,02% atau setara dengan 0,2 ml *asam sulfat 0,020 N*; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam perklorat dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah kafein dan *Pentoksifilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,7 µg per ml dan 0,35 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pentoksifilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,7 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,35 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kafein dan pentoksifilin tidak kurang dari 10,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lanjutkan kromatografi hingga lima kali waktu retensi pentoksifilin. Rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak, kecuali pentoksifilin. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$286 C \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Pentoksifilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak pentoksifilin dalam *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam perklorat Buat larutan 1 g *asam perklorat P* dalam 1000 ml air.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam perklorat*-asetonitril *P-tetrahidrofuran P-metanol P* (80:15:2,5:2),

saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah kafein dan *Pentoksifilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,024 mg per ml dan 0,048 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pentoksifilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kafein dan pentoksifilin tidak kurang dari 10,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg pentoksifilin, $C_{13}H_{18}N_4O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Pentoksifilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PERAK NITRAT Silver Nitrate

Perak nitrat [7761-88-8]
 $AgNO_3$

BM 169,87

Perak Nitrat yang telah diserbukkan dan dikeringkan dalam gelap di atas *silika gel P* selama 4 jam, mengandung tidak kurang dari 99,8% dan tidak lebih dari 100,5% $AgNO_3$.

Pemerian Hablur; tidak berwarna atau putih, bila dibiarkan terpapar cahaya dengan adanya zat organik menjadi berwarna abu-abu atau hitam keabu-abuan, pH larutan lebih kurang 5,5.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, terlebih dalam air mendidih; agak sukar larut dalam etanol; mudah larut dalam etanol mendidih; sukar larut dalam eter.

Identifikasi

A. Pada larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Perak* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Campur larutan (1 dalam 10) dalam tabung reaksi dengan 1 tetes *difenilamin LP*, tambahkan hati-hati melalui dinding tabung *asam sulfat P*, terjadi warna biru tua pada bidang batas kedua cairan.

Kejernihan dan warna larutan Harus jernih dan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat dalam 20 ml air.

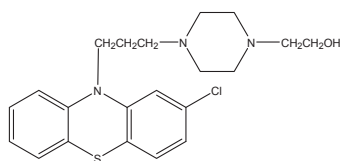
Tembaga Pada 5 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan *amonium hidroksida 6 N* tetes demi tetes sampai endapan yang mula-mula terbentuk larut; tidak terjadi warna biru.

Penetapan kadar Serbukkan lebih kurang 1 g zat, keringkan dalam gelap di atas *silika gel P* selama 4 jam. Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 50 ml air, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 2 ml *besi(III) amonium sulfat LP*, titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap ml amonium tiosianat 0,1 N setara dengan 16,99 mg AgNO₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PERFENAZIN Perphenazine



4-[3-(2-Klorofenotiazin-10-il)propil]-1-piperazinetanol
[58-39-9]

C₂₁H₂₆ClN₃OS

BM 403,97

Perfenazin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102% C₂₁H₂₆ClN₃OS, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk, putih sampai putih krim; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dan dalam kloroform; larut dalam aseton.

Baku pembanding *Perfenazin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Perfenazin Sulfoksida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 500 mg zat dalam 25 ml *metanol P*; larutan jernih dan warna tidak lebih dari kuning muda. [Catatan Selama pengujian lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung perfenazin dengan cara melakukan pengujian tanpa ditunda, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Perfenazin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Perfenazin BPFI*; serapan jenis masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 94° dan 100°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut campuran *aseton P-metanol P* (3:1).

Larutan baku Larutan *Perfenazin Sulfoksida BPFI* dalam pelarut campuran *aseton P-metanol P* (3:1), kecuali larutan dengan kadar 0,01 mg per ml diganti dengan larutan kadar 0,02 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-amonium hidroksida P* (95:5).

Penampak bercak Gunakan teknik penampakbercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat yang telah dikeringkan. Larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, hangatkan untuk membantu kelarutan. Dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan 10 ml *anhidrat asetat P*, diamkan selama 5 menit. Tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 20,20 mg $C_{21}H_{26}ClN_3OS$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET PERFENAZIN

Perphenazine Tablet

Tablet Perfenazin mengandung Perfenazin, $C_{21}H_{26}ClN_3OS$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Perfenazin BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran aseton P-amonium hidroksida P (200:1).

Larutan baku Timbang sejumlah Perfenazin BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 5 mg perfenazin dengan lebih kurang 10 ml kloroform P, saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga hampir kering dan larutkan residu dalam 5 ml metanol P.

Larutan asam iodoplatinat Larutkan 100 mg asam kloroplatinat P dalam 1 ml asam klorida 1 N, tambahkan 25 ml larutan kalium iodida P (4 dalam 100), encerkan dengan air hingga 100 ml, tambahkan 0,5 ml asam format P.

Prosedur Totolkan secara terpisah pada lempeng kromatografi silika gel P tebal 0,25 mm masing-masing 5 µl Larutan baku dan Larutan uji. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak dan biarkan merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, keringkan di udara. Semprot dengan Penampak bercak: harga R_f bercak utama dari Larutan uji sesuai dengan harga R_f bercak utama Larutan baku.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{26}ClN_3OS$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi, dan serapan Larutan baku Perfenazin BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{26}ClN_3OS$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan asam-etanol Masukkan 10 ml asam klorida P ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 500 ml etanol P dan 300 ml air. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan paladium klorida Masukkan 100 mg paladium klorida P dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam campuran 1 ml asam klorida P dan 50 ml air, panaskan di atas tangas uap. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Simpan dalam botol cokelat dan gunakan dalam waktu 30 hari. Pada saat akan digunakan, masukkan 50 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan 4 ml asam klorida P dan 4,1 g natrium asetat anhidrat P, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Perfenazin BPFI, larutkan dalam Larutan asam-etanol hingga kadar lebih kurang 150 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 4 mg perfenazin, masukan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 25 ml Larutan asam-etanol, kocok selama 30 menit menggunakan pengocok mekanik, dan sentrifus. Gunakan bening sebagai Larutan uji.

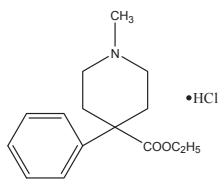
Prosedur Campur masing-masing 10,0 ml Larutan uji dan Larutan baku dengan 15,0 ml Larutan paladium klorida, saring jika perlu. Ukur serapan kedua larutan ini pada gelombang serapan maksimum lebih kurang 480 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai dengan pereaksi sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg perfenazin, $C_{21}H_{26}ClN_3OS$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,025 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Perfenazin BPFI dalam µg per ml Larutan baku; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PETIDIN HIDROKLORIDA
Meperidine Hydrochloride
Pethidine Hydrochloride



Etil-1-metil-4-fenilisonipekotat hidroklorida [50-13-5]
 $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ BM 283,79

Petidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih; tidak berbau; pH larutan (1 dalam 20) lebih kurang 5.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Petidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan antara 20 - 40 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> antara 186° dan 189°; lakukan penetapan setelah pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan antara 20 - 40 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kandungan klorida Tidak kurang dari 12,2% dan tidak lebih dari 12,7%. Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Tambahkan 15 ml air, 5 ml *asam asetat glasial P*, 50 ml *metanol P* dan 0,2 ml *eosin Y LP*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga warna merah muda

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg Cl

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Suntikkan 2,0 μ l larutan ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 10% fase diam G3 dengan partikel penyangga SIA. Pertahankan suhu kolom, injektor, dan detektor masing-masing pada 190°, 255° dan 280°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir 28 ml per menit. Hitung persentase luas tiap puncak pada kromatogram. Tidak ada puncak lain selain puncak utama (kecuali puncak pelarut) yang luasnya lebih dari 1,0% luas total.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar Masukkan lebih kurang 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 10 ml *triethylamin P* dan campur, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan *Larutan dapar* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Petidin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak petidin tidak lebih dari 2; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg petidin hidroklorida, $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Petidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI PETIDIN HIDROKLORIDA Pethidine Hydrochloride Injection

Injeksi Petidin Hidroklorida adalah larutan steril Petidin Hidroklorida dalam *Air Untuk Injeksi*. Mengandung Petidin Hidroklorida, $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Petidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan antara 20 sampai 40 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,4 unit Endotoksin FI per mg petidin hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>.

Larutan dapar, Fase gerak, Sistem kromatografi dan Larutan baku Lakukan seperti pada *Penetapan kadar dalam Petidin Hidroklorida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, yang setara dengan lebih kurang 300 mg petidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg petidin hidroklorida, $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$2500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Petidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak petidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

PILOKARPIN HIDROKLORIDA Pilocarpine Hydrochloride

Pilokarpin monohidroklorida [54-71-7]

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$

BM 244,72

Pilokarpin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur; tidak berwarna, agak transparan, tidak berbau; rasa agak pahit; higroskopis dan dipengaruhi oleh cahaya, bereaksi asam terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Pilokarpin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pilokarpin Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 199° dan 205°, rentang antara awal yang setara dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Rotasi jenis <1081> Antara +88,5° dan +91,5°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 200 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 250 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*; warna larutan tidak lebih gelap dari *Larutan padanan B*.

Alkaloid lain Larutkan 200 mg zat dalam 20 ml air dan larutan dibagi dua. Tambahkan beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N* pada bagian pertama, dan tambahkan beberapa tetes *kalium bikromat LP* pada bagian kedua: tidak terjadi kekeruhan pada kedua larutan.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1%.

Larutan uji Gunakan pelarut etanol mutlak *P*.

Larutan baku Gunakan pelarut etanol mutlak *P*.

Fase gerak Buat campuran *n-heksan P- etanol mutlak P-amonium hidroksida P* (70:30:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 17.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 20 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, hangatkan sebentar. Dinginkan hingga suhu ruang, titrasi dengan *asam perklorat 0,1N LV*, menggunakan indikator 2 tetes kristal violet *LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 24,47 mg $C_{11}H_{16}N_2O_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETES MATA PILOKARPIN HIDROKLORIDA

Pilocarpine Hydrochloride Eyes Drops

Tetes Mata Pilocarpin Hidroklorida adalah larutan Pilocarpin Hidroklorida dalam air, steril dan didapar. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{11}H_{16}N_2O_2.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung antimikroba, stabilisator yang sesuai, dan zat tambahan yang sesuai untuk menambah viskositas.

Baku pembanding *Pilocarpin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi kromatogram puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 300 ml larutan *amonium hidroksida P* dalam *isopropil alkohol P* (1 dalam 50) dan

700 ml *n-heksan P*. Saring melalui penyaring 0,5 µm sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pilocarpin Hidroklorida BPFI*, buat larutan dengan kadar lebih kurang 1,6 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 80 mg pilokarpin hidroklorida ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi pilokarpin hidroklorida lebih kurang 16 menit. Hitung jumlah dalam mg pilokarpin hidroklorida, $C_{11}H_{16}N_2O_2.HCl$, dalam tiap ml tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$50\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Pilocarpin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume tetes mata dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PILOKARPIN NITRAT Pilocarpine Nitrate

Pilocarpin mononitrat [148-72-1]
 $C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$

BM 271,27

Pilocarpin Nitrat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur, putih, mengkilat; stabil di udara, dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter. Larutan dalam air bereaksi asam terhadap kertas lakmus.

Baku pembanding *Pilocarpin Nitrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pilokarpin Nitrat BPFI*.

B. Campur larutan (1 dalam 10) dengan besi(III) sulfat *LP* volume sama, tuangkan campuran ke atas 5 ml asam sulfat *P* dalam tabung reaksi; batas kedua larutan menjadi cokelat.

Jarak lebur <1021> Antara 171° dan 176°, disertai peruraian, jarak antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Rotasi jenis <1081> Antara +79,5° dan +82,5°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 200 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Klorida <361> Pada 5 ml larutan (1 dalam 50), asamkan dengan asam nitrat *P*, tambahkan beberapa tetes perak nitrat *LP*; tidak segera terjadi kekeruhan.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 100 mg zat dalam 5 ml asam sulfat *LP*; larutan tidak lebih berwarna dari Larutan padanan *A*.

Alkaloid lain Larutkan 200 mg zat dalam 20 ml air. Bagi larutan menjadi dua bagian. Pada bagian pertama, tambahkan beberapa tetes amonium hidroksida 6 *N*. Pada bagian kedua tambahkan beberapa tetes kalium bikromat *LP*; pada kedua larutan tidak terjadi kekeruhan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 30 ml asam asetat glasial *P*, hangatkan untuk mempermudah kelarutan, dinginkan hingga suhu ruang, titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 27,13 mg $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETES MATA PILOKARPIN NITRAT Pilocarpine Nitrate Eyes Drops

Tetes Mata Pilocarpin Nitrat adalah larutan Pilocarpin Nitrat dalam air, steril dan didapar. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung bahan antimikroba, stabilisator yang

sesuai, dan zat tambahan yang sesuai untuk menambah viskositas.

Baku pembanding *Pilokarpin Nitrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar.

B. Memenuhi uji Identifikasi *B* pada *Pilokarpin Nitrat*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Tetes Mata Pilocarpin Hidroklorida dengan mengganti pilokarpin hidroklorida dengan pilokarpin nitrat. Hitung jumlah dalam mg pilokarpin nitrat, $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$, dalam tiap ml tetes mata dengan rumus:

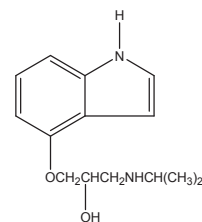
$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Pilokarpin Nitrat BPFI* dalam mg per ml Larutan baku; *V* adalah volume tetes mata dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PINDOLOL

Pindolol



1-(Indol-4-iloksi)-3-(isopropilamino)-2-propanol [13523-86-9]

$C_{14}H_{20}N_2O_2$

BM 248,32

Pindolol mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{20}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol mutlak dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Pindolol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pindolol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) dalam asam klorida-metanol 0,01 N menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Pindolol BPFI*.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 169° dan 173°, rentang antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%, dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 65 bagian *natrium asetat* 0,05 M yang sebelumnya telah diatur hingga pH 5,0 menggunakan larutan *asam asetat* 0,05 M dengan 35 bagian *asetonitril P*, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Pengurangan jumlah *asetonitril* menghasilkan penurunan resolusi antara *pindolol* dan cemaran yang tereluasi pada puncak ikutan *pindolol*; penambahan jumlah *asetonitril* menghasilkan penurunan resolusi diantara cemaran dengan perpanjangan waktu retensi.

Larutan resolusi, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran yang terdapat dalam *pindolol* dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Pindolol BPFI* dalam mg per ml *Larutan resolusi*; *W* adalah bobot *pindolol* dalam mg dalam *Larutan uji*; *r_U* adalah respons puncak salah satu cemaran dan *r_S* adalah respon puncak *pindolol Larutan resolusi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 65 bagian *natrium asetat* 0,05 M yang sebelumnya telah diatur hingga pH 5,0 menggunakan larutan *asam asetat glasial P* dengan 35 bagian *asetonitril P*. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung *Pindolol BPFI* lebih kurang 0,005 mg per ml dan indol lebih kurang 0,005 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Pindolol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 90 ml *Fase gerak* sonikasikan selama lebih kurang 5 menit. Dinginkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 90 ml *Fase gerak*, sonikasikan selama lebih kurang 5 menit. Dinginkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 219 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif indol dan *pindolol* masing-masing adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak indol dan *pindolol* tidak kurang dari 7; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak *pindolol* tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis, dan simpangan baku relatif respons puncak *pindolol* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *pindolol*, C₁₄H₂₀N₂O₂, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

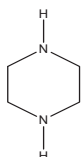
$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Pindolol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *pindolol Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

PIPERAZIN

Piperazine



Piperazin [110-85-0]

$C_4H_{10}N_2$

BM 86,14

Piperazin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_{10}N_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Gumpalan atau lempeng, putih atau hampir putih; bau seperti amonia.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Piperazin BPFI*.

Warna larutan Larutkan 10,0 g zat dalam air, encerkan dengan air hingga 50,0 ml; warna larutan tidak lebih tua dari warna larutan yang dibuat dengan menambahkan 2,0 ml larutan *besi(III) klorida LK* ke dalam air dan encerkan dengan air hingga 50,0 ml menggunakan tabung pembanding warna.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piperazin BPFI*.

B. Bercak utama *Larutan uji 2* yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi* diamati setelah menyemprotkan dengan larutan *ninhidrin LP*, mempunyai harga R_f , warna dan ukuran yang sama seperti diperoleh dari *Larutan baku 1*.

Jarak lebur <1021> Antara 109° dan 113°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0 %.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-amonium hidroksida 13,5 N* (80:20), yang dibuat segar.

Pelarut Buat campuran *amonium hidroksida 13,5 N-etanol mutlak P* (3:2).

Larutan baku 1 Buat larutan *Piperazin BPFI* dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan baku 2 Buat larutan *etilendiamina P* dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan baku 3 Buat larutan *trietilendiamin P* dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan *trietilendiamin P* dan *Piperazin BPFI* dalam *Pelarut* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,25 mg per ml dan 10 mg per ml.

Larutan uji 1 Buat larutan zat dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Larutan uji 2 Buat campuran 1 ml *Larutan uji 1* dan 9 ml *Pelarut*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3*, *Larutan resolusi*, *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan pada suhu 105°. Semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* 0,3% dalam campuran *n-butanol P-asam asetat glasial P* (100:3). Semprot ulang dengan larutan *ninhidrin P* 0,15% dalam *etanol mutlak P*, keringkan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit, dan amati lempeng: bercak sekunder dari *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,25%). Semprot lempeng dengan *iodum 0,1 N LP*, biarkan selama 10 menit, amati lempeng: bercak yang sesuai dengan *trietilendiamin P* dari *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 3* (0,25%). Penetapan tidak absah, kecuali jika kromatogram yang diperoleh dari *Larutan resolusi* menunjukkan bercak *trietilendiamin P* yang terpisah dengan jelas dari bercak utama. Abaikan bercak lain.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 75 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca-perak. Mendekati titik akhir hangatkan larutan pada suhu 60° hingga 70° kemudian lanjutkan titrasi. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 4,307 mg $C_4H_{10}N_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

PIPERAZIN ADIPAT

Piperazine Adipate

Senyawa asam heksandiot piperazin (1:1) [142-88-1]

$C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$

BM 232,3

Piperazin Adipat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih; melebur pada suhu lebih kurang 250° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam 18 bagian air; praktis tidak larut dalam etanol 96%.

Baku pembanding *Piperazin adipat BPFI*.

Identifikasi Uji *A* dapat diabaikan apabila uji *B* dan *C* dilakukan. Uji *B* dan *C* dapat diabaikan apabila uji *A* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piperazin Adipat BPFI*.

B. Pada penetapan senyawa sejenis, amati setelah penyemprotan lempeng kromatografi dengan *ninhidrin LP*. Letak, warna, dan ukuran bercak utama yang diperoleh dari larutan (2) sama dengan bercak utama larutan (3).

C. Ke dalam 10 ml larutan 5%, tambahkan 5 ml asam klorida *P* dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml eter *P*. Uapkan ekstrak eter yang diperoleh hingga kering, cuci dengan air dan keringkan pada suhu 105°: suhu lebur residu adalah 150° sampai 154°. Lakukan penetapan menurut *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur* atau *Suhu Lebur* <1021>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan U8*; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan menggunakan larutan 5% dan *Larutan baku timbal (1 bpj)* sebagai pembanding.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran aseton *P*-amonium hidroksida *P* (80:20).

Pelarut Campuran amonium hidroksida *P*-etanol mutlak *P* (3 : 2).

Larutan 1 Larutan zat 10% dalam *Pelarut*.

Larutan 2 Larutan zat 1% dalam *Pelarut*.

Larutan 3 Larutan *Piperazin adipat BPFI* 1% dalam *Pelarut*.

Larutan 4 Larutan etilendiamin 0,025 % dalam *Pelarut*.

Larutan 5 Larutan trietilendiamin 0,025% dalam *Pelarut*.

Larutan 6 Campuran trietilendiamin 0,025% dan zat uji 1,0% dalam *Pelarut*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl ke enam larutan pada lempeng kromatografi *silika gel P*, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 105°. Semprot dengan larutan *ninhidrin P* 0,3% dalam campuran asam asetat glasial *P*-butanol *P* (3:100), kemudian dengan larutan *ninhidrin P* 0,15% dalam etanol mutlak *P*, keringkan pada suhu 105° selama 10 menit. Bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih kuat dari bercak *Larutan 4*. Semprot lempeng dengan larutan *iodum 0,1 M LP*; biarkan selama 10 menit. Bercak yang sesuai dengan bercak trietilendiamin yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 5*. Penetapan absah jika kromatogram yang diperoleh dari *Larutan 6* menunjukkan bercak trietilendiamin yang terpisah dengan jelas dari bercak utama. Dalam hal ini bercak lain dapat diabaikan.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 10 ml asam asetat glasial *P*, hangatkan hati-hati dan encerkan sampai 70 ml dengan pelarut sama. Tambahkan 0,25 ml naftolbenzein *LP* dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV* hingga warna larutan berubah dari kuning kecokelatan menjadi hijau.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 11,61 mg $C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PIPERAZIN FOSFAT Piperazine Phosphate

Piperazin fosfat (1:1), monohidrat [18534-18-4]

$C_4H_{10}N_2 \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ BM 202,15

Anhidrat [14538-56-8] BM 184,13

Piperazin Fosfat mengandung tidak kurang dari 98,50% dan tidak lebih dari 100,5% $C_4H_{10}N_2 \cdot H_3PO_4$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau, atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam 60 bagian air; praktis tidak larut dalam etanol 96%.

Baku pembanding *Piperazin fosfat BPFI*.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 500 mg *natrium bikarbonat P*, 0,5 ml larutan *kalium heksasianoferat(III) P 5%* dan 0,1 ml *raksa P*. Kocok kuat selama 1 menit dan diamkan selama 20 menit: terjadi warna kemerahan secara perlahan-lahan.

B. Larutkan 200 mg zat dalam 5 ml *asam klorida 2 N*, sambil diaduk tambahkan 1 ml larutan *natrium nitrit P 50%*, dinginkan dalam es selama 15 menit, aduk jika perlu untuk mempercepat penghabluran. Cuci hablur dengan 10 ml air es, keringkan pada suhu 105°, lakukan *Penetapan Suhu Lebur <1021> Metode II*: suhu lebur lebih kurang 159°.

C. Menunjukkan reaksi *Fosfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 6,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj; Larutkan 2,0 g dalam 20 ml *asam asetat 2 N*, gunakan 12 ml larutan uji dan *Larutan baku timbal* (2 bpj) sebagai pembanding.

Air <1031> *Metode I* Antara 8,0% dan 9,5%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam campuran 3,5 ml *asam sulfat 1 N* dan 10 ml air. Tambahkan 100 ml *trinitrofenol LP*, panaskan di atas tangas air selama 15 menit dan biarkan selama 1 jam. Saring dengan penyaring kaca masir porositas nomor 4, cuci residu beberapa kali, tiap kali dengan 10 ml campuran sama banyak larutan jenuh *2,4,6-trinitrofenol P* dan air sampai cairan cucian bebas sulfat. Cuci residu lima kali, tiap kali dengan 10 ml *etanol mutlak P*, keringkan pada suhu 100° - 150° hingga bobot tetap.

Tiap g residu
setara dengan 338,2 mg $C_4H_{10}N_2.H_3PO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET PIPERAZIN FOSFAT

Piperazine Phosphate Tablet

Tablet Piperazin Fosfat mengandung Piperazin Fosfat, $C_4H_{10}N_2.H_3PO_4.H_2O$ tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Piperazin fosfat BPFI*.

Identifikasi Ekstraksi sejumlah serbuk tablet setara dengan 1 g piperazin fosfat dengan 20 ml air, saring filtrat, memenuhi uji sebagai berikut:

A. Encerkan 1 ml dengan air hingga 5 ml, tambahkan 500 mg *natrium bikarbonat P*; 0,5 ml larutan *kalium*

heksasianoferat(III) P 5% yang dibuat segar dan 0,1 ml *raksa P*, kocok kuat selama 1 menit dan biarkan selama 20 menit: terjadi warna kemerahan secara perlahan-lahan.

B. Pada 4 ml tambahkan 1 ml *asam klorida P*, sambil diaduk dan 1 ml larutan *natrium nitrit P 50%*, dinginkan dalam es selama 15 menit, jika perlu aduk untuk mempercepat penghabluran. Lakukan *Penetapan Suhu Lebur <1021>* terhadap hablur yang telah dicuci dengan 10 ml air dingin, keringkan pada suhu 105°: suhu lebur lebih kurang 159°.

C. Menunjukkan reaksi *Fosfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*.

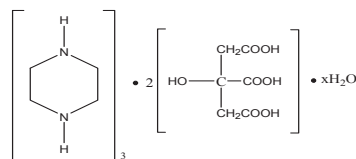
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara 150 mg piperazin fosfat, kocok dengan 10 ml air selama 1 jam, saring dan cuci residu dua kali, tiap kali dengan 10 ml air. Pada kumpulan ekstrak dan cairan cucian tambahkan 5 ml *asam sulfat 2 N* dan 50 ml *trinitrofenol LP*, dididihkan. Biarkan beberapa jam, saring melalui penyaring kaca masir porositas nomor 4, cuci residu beberapa kali, tiap kali dengan 10 ml campuran sama banyak larutan jenuh *2,4,6-trinitrofenol P* dan air sampai cairan cucian bebas sulfat. Cuci residu lima kali, tiap kali dengan 10 ml *etanol mutlak P*, keringkan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap.

Tiap g residu
setara dengan 371,4 mg $C_4H_{10}N_2.H_3PO_4.H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PIPERAZIN SITRAT

Piperazine Citrate



Piperazin, 2-hidroksi-1,2,3-propanatrikarboksilat (3:2), hidrat [41372-10-5]

$(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7.xH_2O$

$(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7$ [144-29-6]

BM 642,66

Piperazin Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; hampir tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan pH lebih kurang 5.

Baku pembanding *Piperazin sitrat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Piperazin Sitrat BPFI.

B. Bercak utama Larutan uji 2 yang diperoleh pada Kemurnian kromatografi diamati setelah menyempatkan dengan larutan ninhidrin LP, mempunyai harga R_f , warna dan intensitas yang sama seperti diperoleh dari Larutan baku 1.

C. Menunjukkan reaksi sitrat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 12,0%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran aseton P-amonium hidroksida P 13,5 N (80:20), yang dibuat segar.

Penampak bercak 1 Buat larutan ninhidrin P 0,3% dalam campuran n-butanol P-asam asetat glasial P (100:3).

Penampak bercak 2 Buat larutan ninhidrin P 0,15% dalam etanol mutlak P.

Penampak bercak 3 Gunakan iodium 0,1 N LP.

Pelarut Buat campuran amonium hidroksida 13,5 N - etanol mutlak P (3:2).

Larutan baku 1 Buat larutan Piperazin Sitrat BPFI dalam Pelarut dengan kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan baku 2 Buat larutan etilendiamin P dalam Pelarut dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan baku 3 Buat larutan trietilendiamin P dalam Pelarut dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji 1 Buat larutan dalam Pelarut yang mengandung zat dengan kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Larutan uji 2 Buat campuran 1 ml Larutan uji 1 dan 9 ml Pelarut.

Larutan resolusi Buat larutan trietilendiamin P dan zat dalam Pelarut dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,25 mg per ml dan 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan baku 3, Larutan resolusi, Larutan uji 1 dan Larutan uji 2 pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan pada suhu 105°. Semprot lempeng dengan penampak bercak 1. Semprot ulang dengan penampak bercak 2, keringkan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit, dan amati lempeng: bercak lain dari Larutan uji 1 tidak lebih intensif dari bercak utama Larutan baku 2 (0,25%). Semprot lempeng dengan penampak bercak 3, biarkan selama 10 menit, amati lempeng: bercak yang bersesuaian dengan trietilendiamin P dari Larutan uji 1 tidak lebih intensif dari bercak utama

Larutan baku 3 (0,25%). Penetapan absah, jika kromatogram yang diperoleh dari Larutan resolusi menunjukkan bercak trietilendiamin P yang terpisah dengan jelas dari bercak utama. Abaikan bercak lain.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 100 ml asam asetat glasial P, jika perlu hangatkan untuk mempercepat kelarutan. Tambahkan kristal violet LP dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 10,71 mg $(C_4H_{10}N_2)_3 \cdot 2C_6H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SIRUP PIPERAZIN SITRAT Piperazine Citrate Syrup

Sirup Piperazin Sitrat dibuat dari Piperazin Sitrat atau Piperazin dengan penambahan sejumlah asam sitrat yang setara. Mengandung Piperazin Sitrat setara dengan Piperazin Heksahidrat, $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$, tidak kurang dari 93,0 % dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada 2 ml sirup tambahkan 5 ml asam klorida 3 N dan tambahkan 1 ml larutan natrium nitrit P (1 dalam 2) sambil diaduk. Dinginkan dalam tangas es selama 15 menit, jika perlu aduk untuk mempercepat penghabluran. Saring melalui penyaring kaca masir, cuci endapan dengan 10 ml air dingin, keringkan pada suhu 105°; N,N-dinitrosopiperazin yang diperoleh melebur pada suhu antara 156° dan 160°.

B. Menunjukkan reaksi Sitrat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Penetapan kadar Tetapkan bobot jenis sirup. Timbang saksama sejumlah sirup setara dengan lebih kurang 200 mg piperazin sitrat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml. Tambahkan 10 ml air dan 75 ml trinitrofenol LP, aduk baik, biarkan dalam lemari es selama tidak kurang dari 2 jam. Kumpulkan endapan di dalam krus penyaring yang sudah di tara, cuci lima kali, tiap kali dengan 10 ml etanol mutlak P, dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. [Perhatian Pikrat dapat meledak.] Bobot dipikrat yang diperoleh dikalikan 0,3568 adalah kesetaraan $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$ dalam sirup yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET PIPERAZIN SITRAT

Piperazine Citrate Tablet

Tablet Piperazin Sitrat mengandung Piperazin Heksahidrat, $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$, setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg piperazin sitrat, campur dengan 5 ml *asam klorida* 3 N, saring. Pada filtrat, tambahkan 1 ml larutan *natrium nitrit* P (1 dalam 2) sambil diaduk. Dinginkan dalam tangas es selama 15 menit, jika perlu aduk untuk mempercepat penghabluran, saring melalui penyaring kaca masir, cuci endapan dengan 10 ml air dingin, keringkan pada suhu 105° ; N, N'-dinitrosopiperazin yang diperoleh melebur pada suhu antara 156° dan 160° .

B. Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg piperazin sitrat, tambahkan 10 ml air, kocok, dan saring; filtrat menunjukkan reaksi *Sitrat*, seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, bila perlu melakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

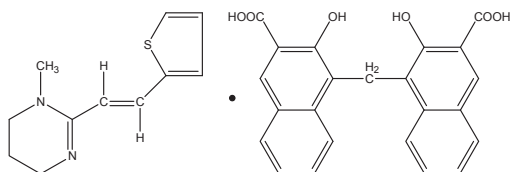
Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 200 mg piperazin sitrat, kocok dengan 10 ml campuran *asam klorida* 3 N dan air (1:3) selama 1 jam, saring, cuci sisa dua kali, tiap kali dengan 10 ml air. Pada kumpulan sari dan cairan cucian tambahkan 75 ml *trinitrofenol* LP, dan lanjutkan penetapan menurut cara *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Sirup Piperazin Sitrat*, mulai dari "aduk baik"

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PIRANTEL PAMOAT

Pyrantel Pamoate



(E)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2-tienil)vinil]
pirimidina 4,4'-metilenbis[3-hidroksi-2-naftoat] (1:1)
[22204-24-6]

$C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$

BM 594,68

Pirantel Pamoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Padatan; kuning hingga cokelat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam dimetil sulfoksida; sukar larut dalam dimetil formamida.

Baku pembanding *Asam Pamoat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada suhu 100° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Pirantel Pamoat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida* P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirantel Pamoat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *metanol* P ($16 \mu\text{g}$ per ml), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Pirantel Pamoat BPFI*.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1,33 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Besi <331> Tidak lebih dari 75 bpj; lakukan penetapan menggunakan sisa dari uji *Sisa pemijaran*, tambahkan campuran *asam klorida* P-*asam nitrat* P (3:2) dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan sisa dalam 2 ml *asam klorida* P dengan pemanasan hati-hati. Tambahkan 18 ml *asam klorida* P, encerkan dengan air hingga 50 ml. Encerkan 5,0 ml larutan dengan air hingga 47 ml.

Senyawa sejenis

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran etil asetat P-butanol P-air (10:1:1).

Dapar glisina-natrium klorida-asam klorida Campur 3 bagian volume larutan yang mengandung glisina P 0,3 M dan natrium klorida P 0,3 M dengan 7 bagian asam klorida 0,3 N.

Penjerap Kertas saring Whatman nomor 1 atau yang sejenis 18 cm x 56 cm diimpregnasikan dengan larutan segar yang dibuat dengan mencampur 7 bagian aseton P dan 3 bagian *Dapar glisina-natrium klorida-asam klorida*. Tekan merata kertas yang sudah diimpregnasi diantara pengering putih tidak berfluoresensi untuk menghilangkan kelebihan pelarut.

Pelarut Campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (50:50:5).

Larutan 1 Larutan zat dengan kadar pirantel 20 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 2 Larutan zat dengan kadar pirantel 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 3 Larutan *Pirantel Pamoat BPFI* dengan kadar pirantel 20 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 4 Larutan *Pirantel Pamoat BPFI* dengan kadar pirantel 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*.

Prosedur Totolkan masing-masing 20 µl keempat larutan pada kertas kromatografi. Masukkan kertas ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan elusi secara menurun seperti tertera pada *Kromatografi* <931> selama 16 - 20 jam. Angkat kertas, keringkan di udara selama 10 menit, masukkan ke dalam lemari pengering dengan udara mengalir dan keringkan pada suhu 60° selama 30 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan 3* dan tidak ada bercak lain pada kromatogram *Larutan 1* selain bercak utama yang lebih besar dan intensif dari bercak utama *Larutan 2*.

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Fase gerak Campuran etil asetat P-metanol P-dietilamin P (200:50:15).

Pelarut Campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (50:50:5).

Larutan 1 Larutan zat dengan kadar pirantel 20 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 2 Larutan zat dengan kadar pirantel 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 3 Larutan *Pirantel Pamoat BPFI* dengan kadar pirantel 20 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 4 Larutan *Pirantel Pamoat BPFI* dengan kadar pirantel 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*.

Prosedur Totolkan masing-masing 100 µl keempat larutan pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 2 cm dari batas atas lempeng. Angkat lempeng dan biarkan kering di udara selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* sesuai dengan yang

diperoleh dari *Larutan 3* dan tidak ada bercak lain pada kromatogram *Larutan 1* selain bercak utama yang lebih besar dan intensif dari bercak utama *Larutan 2*.

Kandungan asam pamoat Antara 63,4% dan 67,3% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam pamoat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,52 mg per ml. Masukkan 1,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Buat larutan seperti pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg $C_{23}H_{16}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Pamoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U adalah respons puncak asam pamoat *Larutan uji* dari *Penetapan kadar* dan r_S adalah dalam respons puncak asam pamoat *Larutan baku*.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah dalam penyiapan larutan pirantel pamoat, jika larutan tidak lindungi dari cahaya terang berlebihan. Lakukan penetapan tanpa penundaan.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-asam asetat P-air-dietilamin P (94:2,5:2,5:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan Penambahan jumlah asetonitril P pada *Fase gerak* dapat menaikkan waktu retensi. Penambahan jumlah asam asetat P, dietilamin P dan air pada *Fase gerak* dapat menurunkan waktu retensi. Jika *Fase gerak* perlu penyesuaian, pertahankan perbandingan antara asam asetat P-dietilamin P-air (1:0,4:1).]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirantel Pamoat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Encerkan 1,0 ml larutan ini dengan *Fase gerak* hingga 10,0 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak pirantel dan asam pamoat tidak kurang dari 10,0; jumlah lempeng teoritis (n) puncak pirantel tidak kurang dari 8000; faktor ikutan (T) puncak pirantel tidak lebih dari 1,1 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram yang diperoleh pada tenggang waktu tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi pirantel dan ukur respon puncak utama. Waktu retensi relatif asam pamoat dan pirantel berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; Hitung persentase pirantel pamoat, $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, dalam zat dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Pirantel Pamoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak pirantel dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

SUSPENSI ORAL PIRANTEL PAMOAT Pyrantel Pamoate Oral Suspension

Suspensi Oral Pirantel Pamoat adalah suspensi Pirantel Pamoat dalam cairan pembawa yang sesuai. Mengandung Pirantel, $C_{11}H_{14}N_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Pirantel Pamoat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi [Lihat Catatan dalam Penetapan kadar]

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Lapisan atas pengocokan metil isobutil keton *P-asam format P-air* (2:1:1).

Pelarut Larutan amonium hidroksida 0,05 N dalam metanol *P*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Pirantel Pamoat BPFI*, tambahkan *Pelarut*, kocok secara mekanik dan sentrifus. Buat larutan dengan kadar lebih kurang 8 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan larutkan sejumlah serbuk tablet, lakukan seperti pada larutan baku hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 8 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 100 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* 20 cm x 20 cm setebal 0,50 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas

rambat dan biarkan kering. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 365 nm; harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*.

B. Lakukan *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar glisin-natrium klorida-asam klorida P Campur 3 bagian volume larutan yang mengandung *glisina P* dan *natrium klorida P* masing-masing 0,3 M dengan 7 bagian volume *asam klorida P* 0,3 M.

Penjerap Kertas kromatografi Whatman nomor 1 atau yang sejenis ukuran 18 x 24 cm yang disiapkan dengan cara sebagai berikut: impregnasikan kertas dengan larutan segar campuran 7 bagian *aseton P* dan 3 bagian larutan *Dapar glisin-natrium klorida-asam klorida P*. Tekan merata kertas yang sudah diimpregnasikan diantara pengering putih tidak berfluoresensi untuk menghilangkan kelebihan pelarut.

Pelarut Larutan amonium hidroksida 0,05 N dalam metanol *P*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Pirantel Pamoat BPFI* tambahkan *Pelarut*, kocok secara mekanik dan sentrifus. Buat larutan dengan kadar lebih kurang 16 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan larutkan sejumlah serbuk tablet, lakukan seperti pada larutan baku hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 16 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kertas kromatografi. Masukkan kertas ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Eluasi secara menurun selama 20 jam. Angkat kertas, keringkan di udara selama 10 menit, masukkan ke dalam lemari pengering dengan udara mengalir dan keringkan pada suhu 60° selama 30 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm; harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*.

A. Waktu retensi puncak utama pirantel dan asam pamoat pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah dalam penyiapan larutan pirantel pamoat, jika tidak lindungi larutan dari cahaya terang berlebih yang tidak perlu. Lakukan penetapan tanpa penundaan.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Pirantel Pamoat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah suspensi setara dengan lebih kurang 200 mg pirantel pamoat ke dalam labu tentukur 100-ml, dispersikan dan encerkan dengan air sampai tanda. Selama pendispersian gunakan pengaduk magnetik. Pipet 1 ml dan masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi pirantel dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asam pamoat dan pirantel berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; Hitung jumlah dalam mg pirantel, $C_{11}H_{14}N_2S$, dalam tiap ml suspensi dengan rumus:

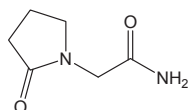
$$2500 (0,347) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

0,347 adalah perbandingan bobot molekul pirantel dan pirantel pamoat; C adalah kadar *Pirantel Pamoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml suspensi oral yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak pirantel dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PIRASETAM

Piracetam



2-(2-Oksopirolidin-1-il)asetamida [7491-74-9]

$C_6H_{10}N_2O_2$

BM 142,2

Pirasetam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{10}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; menunjukkan polimorfisma.

Baku pembanding *Pirasetam BPFI*; simpan pada suhu 5°.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirasetam BPFI*. Jika spektrum serapan inframerah zat padat menunjukkan serapan yang berbeda dengan *Pirasetam BPFI*, maka larutkan zat dan *Pirasetam BPFI* dalam *etanol P* kemudian uapkan di atas tangas air. Lakukan penetapan menggunakan residu.

Kejernihan larutan <881> Jernih dan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 200 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan menggunakan 1 g zat pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 ml larutan 2,0 g zat dalam 20 ml air.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; cemaran yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-kalium fosfat* *dibasa P* 1 g per 1000 ml (10:90). Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat encer P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-air* (10:90).

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 µl *2-pirolidon P*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 1 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Pirasetam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 10 ml *Larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1 "end-capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara pirasetam dan cemaran A tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; waktu retensi relatif cemaran A, cemaran B, cemaran C, cemaran D dan pirasetam berturut turut adalah lebih kurang 1,15; 2,8; 6,3; 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji 1* ke dalam kromatograf dan lakukan kromatografi selama delapan kali waktu retensi pirasetam. Rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak kecuali puncak pelarut. Respons puncak cemaran

A, B, C, D yang diperoleh dari *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2*; Respons puncak cemaran lain yang diperoleh dari *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2*. Abaikan respons puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

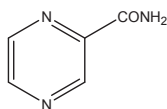
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 3* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg pirasetam, C₆H₁₀N₂O₂, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$CF \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Pirasetam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 3*; F adalah faktor pengenceran *Larutan uji 2*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

PIRAZINAMID Pyrazinamide



Pirazinkarboksamida [98-96-4]

C₅H₅N₃O

BM 123,11

Pirazinamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₅H₅N₃O, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Pirazinamida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirazinamida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (10 µg per ml) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Pirazinamida BPFI*; serapan jenis masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Didihkan 20 mg zat dengan 5 ml *natrium hidroksida 5 N*; tercium bau amoniak.

Jarak Lebur <1021> Antara 188° dan 191°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan baku dan Larutan uji Buat *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 ml, larutkan dalam 100 ml air dan tambahkan 75 ml *natrium hidroksida 5 N*. Hubungkan labu destilasi dengan alat pendingin yang baik. Atur pipa pengalir destilat hingga tercelup di bawah permukaan 20 ml larutan *asam borat P* (1 dalam 25) dalam labu penampung yang sesuai. Didihkan perlahan-lahan selama 20 menit, hindari terdestilasinya pelarut, kemudian didihkan kuat-kuat sampai amonia terdestilasi sempurna. Jika perlu dinginkan destilat, tambahkan *ungu metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko, jika perlu lakukan koreksi.

Tiap ml asam klorida 0,1 N setara dengan 12,31 mg C₅H₅N₃O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET PIRAZINAMIDA Pyrazinamide Tablet

Tablet Pirazinamida mengandung Pirazinamida, C₅H₅N₃O tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Pirazinamida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan 1 g pirazinamida, tambahkan 75 ml *isopropanol P*, panaskan di atas tangas uap, saring selagi panas. Biarkan dingin, saring hablur yang terbentuk dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah hablur yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirazinamida BPFI*. Bila terjadi perbedaan, larutkan keduanya (hablur kering dan *Pirazinamida BPFI*) dalam *aseton P*, uapkan larutan sampai kering, dan ulangi penetapan menggunakan residu.

B. Hablur kering yang diperoleh pada *Identifikasi A*, memenuhi reaksi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Pirazinamida*.

C. Pada 20 mg hablur kering yang diperoleh pada *Identifikasi A*, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 5 N*, panaskan hati-hati di atas nyala api: tercium bau amoniak.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_5H_5N_3O$ yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Pirazinamida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_5H_5N_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirazinamida BPFI*, larutkan dalam air, encerkan jika perlu secara bertahap dengan air, hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg pirazinamida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml dengan bantuan 200 ml air. Biarkan selama lebih kurang 10 menit sambil sesekali digoyang, tambahkan air sampai tanda. Saring melalui penyaring kering ke dalam labu kering, buang sejumlah filtrat pertama. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

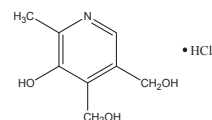
Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg pirazinamida, $C_5H_5N_3O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Pirazinamida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PIRIDOKSIN HIDROKLORIDA Pyridoxine Hydrochloride



Piridoksol hidroklorida [58-56-0]

$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$

BM 205,64

Piridoksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih atau hampir putih; stabil di udara; secara perlahan-lahan dipengaruhi oleh cahaya matahari.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter. Larutan mempunyai pH lebih kurang 3,0.

Baku pembanding *Piridoksin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piridoksin Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara, di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

Kandungan klorida Tidak kurang dari 16,9% dan tidak lebih dari 17,6% Cl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dengan 50 ml *metanol P* dalam labu Erlenmeyer

bersumbat kaca. Tambahkan 5 ml *asam asetat glasial P* dan 2-3 tetes *eosin Y LP* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran 20 ml *asam asetat glasial P*, 1,2 g *natrium 1-heksansulfonat P* dan lebih kurang 1400 ml air dalam labu tentukur 2000-ml. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P* atau *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 470 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda dan saring dengan penyaring 0,5 µm. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *asam p-hidroksi benzoat P*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Piridoksin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini dan 1,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung lebih kurang 0,05 mg.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini dan 1,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak piridoksin dan asam p-hidroksi benzoat tidak kurang dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif piridoksin dan asam p-hidroksi benzoat masing-masing adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg piridoksin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Piridoksin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah

perbandingan respons puncak piridoksin terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET PIRIDOKSIN HIDROKLORIDA Pyridoxine Hydrochloride Tablet

Tablet Piridoksin Hidroklorida mengandung Piridoksin Hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Piridoksin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg zat, tambahkan lebih kurang 5 ml air, kocok. Saring ke dalam tabung reaksi dan tambahkan 2 atau 3 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna jingga sampai merah tua.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Pindahkan 1 tablet yang sebelumnya telah digerus, ke dalam labu tentukur 500-ml yang berisi lebih kurang 300 ml air, kocok selama lebih kurang 30 menit, dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang 25 ml filtrat pertama. Encerkan filtrat berikutnya secara kuantitatif dan bertahap dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga diperoleh larutan yang mengandung piridoksin hidroklorida lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Piridoksin Hidroklorida BPFI* yang ditimbang saksama dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), encerkan secara bertahap dengan pelarut yang sama sehingga memperoleh *Larutan baku* yang mengandung lebih kurang 10 µg per ml. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 290 nm, dengan menggunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg piridoksin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, dalam tablet dengan rumus:

$$C \left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Piridoksin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *T* adalah jumlah dalam mg piridoksin hidroklorida dalam tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Disolusi <1231> Prosedur untuk gabungan sampel

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{11}NO_3.HCl$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar* tablet vitamin yang larut dalam air, yaitu niasin atau niasinamida, piridoksin hidroklorida, riboflavin, tiamin dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Piridoksin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_{11}NO_3.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar

Dapar amonium klorida-amonium hidroksida Larutkan 16 g amonium klorida P dalam 70 ml air, tambahkan 16 ml amonium hidroksida P, encerkan dengan air hingga 100 ml, campur dan saring

Larutan klorimida Larutkan 40 mg 2,6-diklorokuinon klorimida P dalam 100 ml isopropanol P. Simpan larutan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu sekitar satu bulan. Tidak boleh digunakan bila larutan berwarna merah muda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Piridoksin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam asam klorida 0,1 N, encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga kadar 0,1 mg per ml. Simpan dalam botol cokelat di tempat dingin.

Larutan baku Encerkan 10,0 ml *Larutan baku persediaan* dengan air dalam labu tentukur 100-ml sampai tanda. Buat larutan setiap akan digunakan.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang seksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg piridoksin hidroklorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer dengan penambahan air. Tambahkan 5 ml larutan asam klorida P, encerkan dengan air hingga lebih kurang 250 ml dan panaskan di atas tangas uap sampai hancur sempurna. Dinginkan, pindahkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan sentrifus sejumlah campuran. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Prosedur

(a) Pipet 5 ml *Larutan uji* jernih ke dalam labu, tambahkan 25,0 ml isopropanol P. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam gelas ukur 25 ml atau tabung reaksi tertutup kaca. Tambahkan berturut-turut, kocok setiap penambahan 1,0 ml *Dapar amonium klorida-amonium hidroksida*, 1,0 ml larutan natrium asetat P (1 dalam 5) dan 1,0 ml air. Dinginkan sampai lebih kurang 25°, lalu tambahkan 1,0 ml *Larutan klorimida*, kocok kuat dalam waktu tepat 10 detik (tepat) dan dalam waktu tepat 60 detik setelah penambahan *Larutan klorimida*, tentukan serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 650 nm, gunakan air sebagai blangko. [Catatan Lakukan pembacaan segera untuk

menghindarkan kesalahan karena pemucatan.] Serapan dinyatakan dengan A_U .

(b) Ulangi prosedur (a) tetapi 1,0 ml air diganti dengan 1,0 ml larutan asam borat P (1 dalam 20). Serapan dinyatakan dalam A_U' .

(c) Ulangi prosedur (a) tetapi 5,0 ml *Larutan uji* diganti dengan 5,0 ml larutan baku. Serapan dinyatakan dalam A_S .

(d) Ulangi prosedur (c) tetapi 1,0 ml air diganti dengan 1,0 ml larutan asam borat P (1 dalam 20). Serapan dinyatakan dengan A_S' . Hitung jumlah dalam mg piridoksin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

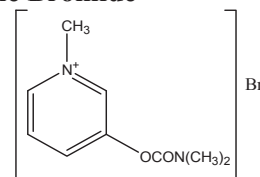
$$C \left(\frac{A_U - A_U'}{A_S - A_S'} \right)$$

C adalah kadar *Piridoksin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

PIRIDOSTIGMIN BROMIDA

Pyridostigmine Bromide



3-Hidroksi-1-metilpiridinium bromida dimetil karbamat [101-26-8]

$C_9H_{13}BrN_2O_2$

BM 261,12

Piridostigmin Bromida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_9H_{13}BrN_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih; bau khas enak; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam heksan; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Piridostigmin Bromida BPFI*; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara menggunakan fosfor pentoksida P sebagai zat pengering pada suhu 100° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam desikator.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piridostigmin Bromida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (35 µg per ml) dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Piridostigmin Bromida BPFI*; serapan jenis masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Masukkan lebih kurang 100 mg zat ke dalam tabung reaksi, tambahkan 0,6 ml *natrium hidroksida 1 N*; terjadi warna jingga. Panaskan: warna berubah menjadi kuning dan uap larutan membirukan kertas *lakmus merah P*.

D. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Bromida* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Jarak lebur <1021> Antara 154° dan 157°; lakukan penetapan menggunakan zat yang sebelumnya telah dikeringkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara, menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai zat pengering pada suhu 100° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Penjerap Lempeng selulosa dengan indikator fluoresen.

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

Penampak bercak gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Memenuhi syarat.

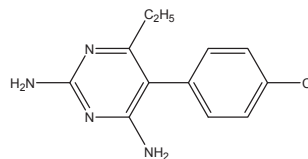
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 850 mg zat, larutkan dalam 80 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan 25 ml *raksa(II) asetat LP* dan 2 tetes *merah kuinaldin LP*. Titrasi dengan *asam perklorat dalam dioksan 0,1 N LV* hingga tidak berwarna. Lakukan penetapan blangko, jika perlu lakukan koreksi.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 26,11 mg $C_9H_{13}BrN_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PRIMETAMIN

Pyrimethamine



2,4-Diamino-5-(p-klorofenil)-6-etilpirimidina [58-14-0]
 $C_{12}H_{13}ClN_4$ BM 248,71

Pyrimetamin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{12}H_{13}ClN_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dan dalam kloroform; tidak larut dalam air.

Baku pembeding *Pyrimetamin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pyrimetamin BPFI*.

B. Pijarkan campuran lebih kurang 100 mg zat dengan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P*. Dinginkan, tambahkan 5 ml air panas, panaskan di atas tangas uap selama 5 menit, saring dan netralkan filtrat dengan *asam nitrat P*; larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 238° dan 242°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut campuran *metanol P*-*kloroform P* (1:1).

Larutan baku Gunakan pelarut campuran *metanol P*-*kloroform P* (1:1).

Fase gerak Buat campuran *n-propanol P*-*asam asetat glasial P*-air (8:1:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 2.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam fosfat 0,1% Masukkan 1 ml *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat 0,1%-asetonitril P* (83:17), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirimetamin BPFI*, larutkan dalam *Larutan asam fosfat 0,1%* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan asam fosfat 0,1%* hingga lebih kurang 0,02 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 10 cm x 2,0 mm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,8; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam persentase pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, dalam zat dengan rumus:

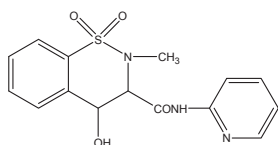
$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

100 adalah faktor konversi persen; C_S adalah kadar *Pirimetamin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar *Pirimetamin* dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PIROKSIKAM

Piroxicam



4-Hidroksi-2-metil-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida [36322-90-4]
 $C_{15}H_{13}N_3O_4S$

BM 331,35

Piroksikam mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

Pemerian Serbuk; hampir putih atau cokelat terang atau kuning terang; tidak berbau. Bentuk monohidrat berwarna kuning.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; dalam asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik; sukar larut dalam etanol dan dalam larutan alkali mengandung air.

Baku pembanding *Piroksikam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piroksikam BPFI*. Zat tidak boleh dikeringkan.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *asam klorida P* dalam *metanol P* (1 dalam 1200) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Piroksikam BPFI*.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *toluen P-asam asetat P* (95:5).

Pelarut Campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Piroksikam BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Ulangi lagi seperti perlakuan sebelumnya, dan biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm; harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetilsulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan masing-masing sejumlah 7,72 g *asam sitrat anhidrat P* dalam 400 ml air dan 5,35 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 100 ml air. Campur kedua larutan, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (55:45) dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Piroksikam BPFI*, larutkan dalam *asam klorida-metanol 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Pipet 10,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml *asam klorida-metanol 0,01 N* dan 10,0 ml air, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* hingga tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* sampai tanda. Pipet 10,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang lain, tambahkan lebih kurang 50 ml *asam klorida-metanol 0,01 N* dan 20 ml air, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Piroksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL PIROKSIKAM

Piroxicam Capsule

Kapsul *Piroksikam* mengandung piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Piroksikam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Identifikasi Larutkan sebagian isi kapsul dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1) untuk memperoleh larutan yang mengandung kadar lebih kurang 1 mg per ml. Aduk menggunakan pengaduk mekanik selama 10 menit, saring: filtrat yang diperoleh memenuhi *Identifikasi C* seperti tertera pada *Piroksikam*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe I: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Piroksikam BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 333 nm. [Catatan Gunakan penyaring yang tidak menyerap piroksikam. Untuk membuat larutan baku, timbang saksama sejumlah *Piroksikam BPFI*, larutkan dalam *metanol P* agar diperoleh larutan persediaan dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per ml sebelum dilakukan pengenceran dengan *Media disolusi*.]

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Piroksikam*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, ke luar isi semua kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg piroksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 70 ml *asam klorida-metanol 0,01 N*, aduk menggunakan pengaduk mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* sampai tanda. Sentrifus larutan untuk memperoleh larutan bening. Pindahkan 10,0 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *asam klorida-metanol 0,01 N* dan 20 ml air, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* hingga tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Piroksikam*. Hitung jumlah dalam mg piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Piroksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET PIROKSIKAM

Piroxicam Tablet

Tablet Piroksikam mengandung piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Piroksikam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg piroksikam dengan 10 ml *kloroform P*, saring, uapkan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piroksikam BPFI*.

B. Spektrum serapan larutan ultraviolet residu 10 µg per ml dalam *asam klorida P* dalam *metanol P* (1 dalam 1200) menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 243 nm dan 334 nm.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 40 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar piroksikam lebih kurang 6 µg per ml dan serapan *Larutan baku Piroksikam BPFI* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 334 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 40 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Piroksikam BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,1 N* hingga diperoleh larutan dengan kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan

lebih kurang 10 mg piroksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,1 N* sampai tanda, saring. Buang filtrat pertama, pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,1 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang lebih kurang 334 nm menggunakan *asam klorida-metanol 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2000C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar dalam mg per ml *Piroksikam BPFI* dalam *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

PLASMA SEGAR BEKU

Plasma Segar Beku untuk Infus Fresh Frozen Plasma

Plasma Segar Beku dibuat dari beningan hasil sentrifus darah yang berasal dari satu donor, mengandung tidak kurang dari 50% aktivitas faktor VIII donor. Darah donor disentrifus dalam waktu tertentu sehingga lapisan bagian atas mengandung sedikit mungkin komponen sel darah. Beningan dipisahkan dengan cara tertentu dengan sistem tertutup untuk mencegah kontaminaasi mikroba baik terhadap plasma maupun komponen sel darah. Wadah segera ditutup kedap dan didinginkan pada suhu -30° atau lebih rendah. Pendinginan dilakukan secepat mungkin, pada keadaan tertentu dalam waktu 18 jam sejak pengambilan darah.

Pemerian Bila dicairkan zat berwarna kuning muda sampai agak tua, dapat keruh disebabkan adanya lemak.

Identifikasi Cairkan pada suhu tidak lebih dari 37°, pada 1 ml tambahkan segera 0,2 ml larutan *kalsium klorida P 2,5%*: terbentuk koagulasi yang akan dipercepat dengan inkubasi pada suhu 37°.

Hemolisin <211> Sediaan yang menunjukkan reaksi positif pada *Uji hemolisin*, hanya aman digunakan untuk tranfusi pada penerima dengan golongan darah O. Lakukan penetapan terhadap *Plasma Segar Beku* yang berasal dari darah golongan O.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril tertutup kedap pada suhu tidak lebih dari -30° hingga saat digunakan. Kecuali pada waktu transportasi, lakukan tidak lebih dari 30 menit.

PLESTER BEDAH ZINK OKSIDA **Zink Oxide Surgical Adhesive Tape**

Plester Bedah Zink Oksida terdiri dari kain tenunan sederhana dengan benang katun, benang viskosa atau campuran benang katun dan viskosa arah memanjang dan melebar. Kain dilapis dengan bahan perekat mengandung zink oksida yang tidak terkelupas jika gulungan dibuka. Kain harus bersih, bebas kerusakan tenunan dan hanya mengandung sesepora sisa daun, kulit biji dan pengotoran lain. Dapat berpori teratur. Perekat dapat berpori atau tembus uap air dan udara. Plester tersedia dalam bentuk gulungan, dapat diwarnai seperti warna kulit.

Identifikasi Serat <841> Lakukan seperti tertera pada uji *katun* atau *viskosa* atau keduanya menggunakan kain bebas perekat.

Jumlah benang per 10 cm Jumlah benang arah memanjang tidak kurang dari 280; jumlah arah melebar tidak kurang dari 265; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembalut tidak meregang Metode II* dalam *Jumlah benang per Satuan Panjang* <871>.

Perforasi Jika berpori, diameter pori 3 - 5 mm dan luas tidak lebih dari 14% dari luas seluruh kain.

Bobot massa perekat Tidak kurang dari 115 g per m²; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Bobot massa perekat, sediaan tanpa perekat Metode I*, dalam *Bobot per Satuan Luas* <771>.

Bobot kain Tidak kurang dari 125 g per m²; lakukan penetapan seperti tertera pada *Sediaan dengan perekat Metode I* dalam *Bobot per Satuan Luas* <771>.

Kadar zink oksida dalam massa perekat <421> Tidak kurang dari 10,0%.

Daya rekat <791> Memenuhi syarat.

Permeabilitas uap air <1151> Tidak kurang dari 500 g per m² per 24 jam untuk plester berpori.

Beban regang minimum <761> *Metode I* Tidak kurang dari 40 N (lebih kurang 4,0 kgf) per cm untuk kain tak berpori; tidak kurang dari 20 N (lebih kurang 2,0 kgf) untuk kain berpori.

Sambungan Tidak boleh ada sambungan untuk plester dengan panjang kurang dari 3 m; boleh ada sambungan tidak lebih dari satu untuk plester dengan panjang 3 m atau lebih.

Lebar Tidak boleh berbeda lebih dari $\pm 1,5$ mm dari yang tertera pada etiket untuk plester dengan lebar tidak lebih dari 5 cm; tidak boleh berbeda lebih dari $\pm 2,5$ mm dari yang tertera pada etiket untuk plester dengan lebar lebih dari 5 cm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat baik, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 25°.

PLESTER SINTETIK PERMEABEL TIDAK DITENUN **Permeable Non-Woven Surgical Synthetic Adhesive Tape**

Plester Sintetik Permeabel Tidak Ditenun terdiri dari penyangga bahan dasar kertas atau bahan kain tidak ditunen yang dilapisi rata dengan massa perekat polimer, yang tidak mengelupas jika gulungan dibuka dan jika digunakan pada kondisi normal tidak terlepas dari penyangganya. Plester dapat ditembus udara dan uap air. Tersedia dalam bentuk gulungan pada gelendong atau poros.

Bobot bahan penyangga Tidak kurang dari 34 g per m², lakukan penetapan seperti tertera pada *Sediaan dengan perekat Metode II* dalam *Bobot per Satuan Luas* <771>.

Bobot massa perekat Tidak kurang dari 20 g per m²; lakukan penetapan seperti tertera pada *Bobot massa perekat dan Sediaan dengan perekat Metode II* dalam *Bobot per Satuan Luas* <771>.

Daya rekat <791> Memenuhi syarat.

Permeabilitas uap air <1151> Tidak kurang dari 500 g per m² per 24 jam.

Beban regang minimum <761> *Metode I* tidak kurang dari 8 N (lebih kurang 0,8 kgf) per cm dari lebar potongan nominal, atau yang tertera.

Sambungan Tidak boleh ada sambungan untuk plester dengan panjang kurang dari 3 m; boleh ada sambungan tidak lebih dari satu untuk plester dengan panjang 3 m atau lebih.

Lebar Tidak boleh berbeda lebih dari $\pm 1,5$ mm dari yang tertera pada etiket untuk plester dengan lebar tidak lebih dari 5 cm; tidak boleh berbeda lebih dari $\pm 2,5$ mm dari yang tertera pada etiket untuk plester dengan lebar lebih dari 5 cm.

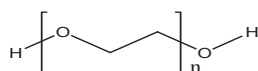
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya pada suhu tidak lebih dari 25°.

POLIETILEN GLIKOL

PEG

Makrogol

Polyethylene Glycol



Polietilen glikol [25322-68-3]

Polietilen Glikol adalah suatu polimer tambahan dari etilen oksida dan air dinyatakan dengan rumus:



n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen. Bobot molekul rata-rata tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai yang tertera pada etiket di bawah 1000; tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai nominal yang tertera pada etiket antara 1000 dan 7000; tidak kurang dari 87,5% dan tidak lebih dari 112,5% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai nominal yang tertera pada etiket di atas 7000.

Pemerian Umumnya ditentukan dengan bilangan yang menunjukkan bobot molekul rata-rata. Bobot molekul rata-rata menambah kelarutan dalam air, tekanan uap, higroskopisitas, dan mengurangi kelarutan dalam pelarut organik, suhu beku, berat jenis, suhu nyala dan naiknya kekentalan.

Bentuk cair umumnya jernih dan berkabut, cairan kental, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, agak higroskopik, bau khas lemah. Bobot jenis pada suhu 25° lebih kurang 1,12.

Bentuk padat biasanya praktis tidak berbau dan tidak berasa, putih, licin seperti plastik mempunyai konsistensi seperti malam, serpihan butiran atau serbuk, putih gading. Pada tabel di bawah ini menunjukkan suhu beku rata-rata, sesuai sifat pada umumnya dari masing-masing mutu.

Bobot molekul nominal polietilen glikol	Suhu beku rata-rata (°)
300	-11
400	6
600	20
900	34
1000	38
1450	44
3350	56
4500	58
8000	60

Kelarutan Bentuk cair bercampur dengan air, bentuk padat mudah larut dalam air, larut dalam aseton, dalam etanol 95%, dalam kloroform, dalam etilen glikol monoetil eter, dalam etil asetat dan dalam toluen; tidak larut dalam eter dan dalam heksan.

Kesempurnaan melarut dan warna larutan Larutan 5 g dalam 50 ml air tidak berwarna: jernih untuk bentuk cair dan tidak lebih dari agak berkabut dari bentuk padat.

Kekentalan <1051> Lakukan uji kentalan dengan menggunakan viskosimeter kapiler dengan waktu aliran tidak kurang dari 200 detik, dan suhu tangas cairan dijaga pada 98,9±0,3°C (210°F). Batas-batas kekentalan dinyatakan dalam tabel berikut. Untuk polietilen glikol yang tidak setara dalam tabel, hitung kekentalannya dengan interpolasi.

Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes	Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes
200	3,9 hingga 4,8	2400	49 hingga 65
300	5,4 hingga 6,4	2500	51 hingga 70
400	6,8 hingga 8,0	2600	54 hingga 74
500	8,3 hingga 9,6	2700	57 hingga 78
600	9,9 hingga 11,3	2800	60 hingga 83
700	11,5 hingga 13,0	2900	64 hingga 88
800	12,5 hingga 14,5	3000	67 hingga 93
900	15,0 hingga 17,0	3250	73 hingga 105
1000	16,0 hingga 19,0	3400	76 hingga 110
1100	18,0 hingga 22,0	3500	87 hingga 123
1200	20,0 hingga 24,5	3750	99 hingga 140
1300	22,0 hingga 27,5	4000	110 hingga 158
1400	24 hingga 30	4250	123 hingga 177
1450	25 hingga 32	4500	140 hingga 200
1500	26 hingga 33	4750	155 hingga 228
1600	28 hingga 36	5000	170 hingga 250
1700	31 hingga 39	5500	206 hingga 315
1800	33 hingga 42	6000	250 hingga 390
1900	35 hingga 45	6500	295 hingga 480
2000	38 hingga 49	7000	350 hingga 590
2100	40 hingga 53	7500	405 hingga 735
2200	43 hingga 56	8000	470 hingga 900
2300	46 hingga 60		

Bobot molekul rata-rata

Larutan anhidrida ftalat Masukkan 49,0 g *anhidrida ftalat P* ke dalam botol cokelat dan larutkan dalam 300 ml *piridin P* yang baru didestilasi pada anhidrida ftalat berlebih. Kocok kuat hingga larut sempurna. Tambahkan 7 g *imidazol P*, goyang hati-hati agar larut dan biarkan selama 16 jam sebelum digunakan.

Larutan uji untuk polietilen glikol cair Masukkan hati-hati 25,0 ml *Larutan anhidrida ftalat* ke dalam botol bertekanan yang tahan panas dan kering. Kemudian tambahkan hati-hati sejumlah cuplikan yang telah ditimbang saksama setara dengan bobot molekul rata-rata yang diinginkan dibagi dengan 160. Tutup botol. Dan bungkus dengan kantong kain.

Larutan uji untuk polietilen glikol padat Masukkan hati-hati 25,0 ml *Larutan anhidrida ftalat* ke dalam botol bertekanan yang tahan panas dan kering. Kemudian masukkan sejumlah cuplikan yang telah ditimbang saksama setara dengan bobot molekul rata-rata yang diinginkan dibagi dengan 160; karena kelarutannya terbatas, jangan gunakan cuplikan lebih dari 25 g. Tambahkan 25 ml *piridin P*, yang baru didestilasi, goyang hingga larut sempurna. Tutup botol dan bungkus dengan kantong kain.

Prosedur Celupkan botol di dalam tangas air yang

dipertahankan pada suhu antara 96° dan 100° setinggi larutan dalam botol. Angkat botol dari tangas air setelah 5 menit, dan tanpa membuka pembungkus, goyang selama 30 detik agar homogen. Panaskan dalam tangas air selama 30 menit (60 menit untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul 3000 atau lebih), kemudian angkat botol dari tangas, biarkan dingin hingga suhu ruang. Buka tutup botol dengan hati-hati untuk melepas tekanan, ke luaran botol dari pembungkus, tambahkan 10 ml air, goyang. Tunggu 2 menit, tambahkan 0,5 ml larutan *fenolfalein P* dalam *piridin P* (1 dalam 100). Titrasasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga terjadi warna merah muda yang pertama yang dapat bertahan selama 15 detik, *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam ml yang diperlukan dinyatakan sebagai *S*. Lakukan penetapan blangko terhadap 25,0 ml larutan *anhidrida fialat P* dan setiap penambahan *piridin P* ke dalam botol. Catat volume dalam ml dari *natrium hidroksida 0,5 N* yang dinyatakan sebagai *B*. Hitung bobot molekul rata-rata dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{W}{N(B - S)} \right)$$

W adalah bobot polietilen glikol dalam g; *N* adalah normalitas larutan natrium hidroksida; (*B-S*) adalah perbedaan volume *natrium hidroksida 0,5 N* yang digunakan oleh blangko dan cuplikan.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode IV Memenuhi syarat untuk benzen, kloroform, metilen dan trikloroetilena.

pH <1071> Antara 4,4 dan 7,5; lakukan penetapan secara potensiometrik dalam larutan yang dibuat dengan melarutkan 5,0 g zat dalam 400 ml *air bebas karbon dioksida P* dan tambahkan 0,3 ml larutan jenuh *kalium klorida P*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 25,0 g zat dan cawan platina yang telah ditara, sisa dibasahkan dengan 2 ml *asam sulfat P*.

Arsen <321> Metode II Tidak lebih dari 3 bpj.

Batas etilen glikol dan dietilen glikol Tidak lebih dari 0,25% dari jumlah etilen glikol dan dietilen glikol (Untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul nominal kurang dari 450).

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Buat larutan dalam air yang mengandung 500 µg *etilen glikol P* dan 500 µg *dietilen glikol P* per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan

kolom baja tahan karat 1,5 m x 3 mm yang berisi 12% bahan pengisi *G13* pada *SINS*. Pertahankan suhu injektor dan kolom masing-masing pada 260° dan 165°. Gunakan *nitrogen P* atau gas inert lain yang sesuai sebagai gas pembawa. Laju alir lebih kurang 70 ml per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 2 µl *Larutan baku* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala. Rekam kromatogram, sesuaikan kondisi percobaan hingga diperoleh puncak dengan tinggi tidak kurang dari 10 cm. Ukur tinggi puncak pertama (etilen glikol) dan puncak kedua (dietilen glikol). Nyatakan harga tersebut sebagai *P₁* dan *P₂*. Suntikkan lebih kurang 2 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram pada kondisi yang sama seperti pada *Larutan baku*. Ukur tinggi puncak pertama (etilen glikol) dan tinggi puncak kedua (dietilen glikol) dan nyatakan harga tersebut sebagai *p₁* dan *p₂*. Hitung persentase etilen glikol dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C_1}{W} \right) \left(\frac{p_1}{P_1} \right)$$

C₁ adalah kadar etilen glikol dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah berat polietilen glikol yang digunakan dalam mg.

Hitung persentase dietilen glikol dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C_2}{W} \right) \left(\frac{p_2}{P_2} \right)$$

C₂ adalah kadar dietilen glikol dalam µg per ml *Larutan baku*.

Batas etilen glikol dan dietilen glikol Tidak lebih dari 0,25% dari jumlah etilen glikol dan dietilen glikol (Untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul nominal 450 atau lebih, tetapi tidak lebih dari 1000).

Serium(IV) amonium nitrat Larutkan 6,25 g *serium(IV) amonium nitrat P* dalam 100 ml *asam nitrat 0,25 N*. Gunakan dalam waktu 3 hari.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 62,5 mg *dietilen glikol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam campuran *asetonitril P* yang baru didestilasi-air (1:1), encerkan dengan campuran yang sama sampai tanda, campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50,0 g zat dalam 75 ml *difenileter P* dalam labu destilasi 250 ml, bila perlu yang sudah dihangatkan, hingga dapat melelehkan kristal. Destilasi perlahan-lahan pada tekanan 1 - 2 mmHg, ke dalam labu penampung berukuran 100 ml yang mempunyai tanda ukuran per jarak 1 mm hingga diperoleh 25 ml destilat. Tambahkan 20,0 ml air ke dalam destilat, kocok kuat dan biarkan lapisan memisah. Dinginkan dalam tangas es hingga *difenileter* mengeras untuk memudahkan pemisahan. Saring lapisan air yang terpisah melalui penyaring, cuci *difenileter* dengan 5,0 ml air es. Kumpulan filtrat dan air pencuci ke dalam labu tentukur 25-ml. Hangatkan hingga suhu ruang, encerkan

dengan air jika perlu sampai tanda. Campur larutan ini dengan 25,0 ml *asetonitril P* yang baru didestilasi dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca.

Prosedur Sejumlah masing-masing 10,0 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* masukkan secara terpisah ke dalam labu 50 ml yang masing-masing berisi 15,0 ml *serium(IV) amonium nitrat LP*, campur. Dalam waktu 2 menit sampai 5 menit, ukur serapan maksimum pada lebih kurang 450 nm, menggunakan blangko campuran 15,0 ml *serium(IV) amonium nitrat LP* dan 10,0 ml campuran *asetonitril P* yang baru didestilasi-air (1:1): serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku*.

Etilen oksida dan 1,4-dioksan bebas Tidak lebih dari 10 bpj etilen oksida atau 1,4-dioksan.

Kepingan polietilen oksida 400 Masukkan sejumlah 3000 g polietilen glikol 400 ke dalam labu alas bulat 5000 ml berleher 4 dilengkapi dengan sebuah pengaduk, termometer, tabung dispersi gas, penangkap es kering, saluran pipa vakum dan sebuah mantel pemanas. Turunkan tekanan labu dengan hati-hati pada suhu ruang hingga lebih rendah dari 1 mmHg, menggunakan pompa vakum perlahan-lahan selama terbentuknya busa yang berlebihan karena adanya gas yang terperangkap. Sesudah busa habis, alirkan gas *nitrogen P*, biarkan tekanan naik menjadi 10 mmHg. Panaskan labu hingga suhu 60° sambil menaikkan tekanan hingga lebih kurang 60 mmHg. Lanjutkan pengupasan selama 4 jam, kemudian dinginkan hingga suhu ruang. Tutup pompa vakum dan naikan tekanan dalam labu kembali menjadi 1 atmosfer sambil masih tetap mengalirkan *nitrogen P*. Singkirkan tabung gas ketika gas *nitrogen P* masih mengalir, kemudian tutup aliran gas. Pindahkan *Kepingan polietilen glikol 400* ke dalam wadah berisi gas *nitrogen P* yang sesuai.

Larutan baku [Hati-hati karena etilen oksida dan 1,4-dioksan beracun dan mudah terbakar. Persiapkan larutan ini dalam lemari asam yang berventilasi baik.] Pada sejumlah air bebas bahan organik yang telah diketahui bobotnya dalam vial yang dapat disegel, tambahkan sejumlah 1,4-dioksan *P* yang sesuai. Jumlah yang ditambahkan dapat ditetapkan dengan menghitung perbedaan bobot. Lanjutkan penetapan secara hati-hati dengan mengikuti petunjuk di bawah ini. Etilen oksida bersifat gas pada suhu ruang. Biasanya disimpan dalam tabung silinder gas atau dalam kapsul kecil dari logam yang bertekanan. Dinginkan silinder dalam lemari pendingin sebelum digunakan. Pindahkan sejumlah lebih kurang 5 ml etilen oksida cair ke dalam gelas piala 100 ml yang didinginkan dalam es. Dengan menggunakan alat suntik gas yang rapat dan yang sudah didinginkan dalam lemari pendingin, suntikkan sejumlah etilen oksida cair ke dalam campuran di atas. Segera segel vial dan kocok. Tetapkan jumlah yang ditambahkan dengan menghitung perbedaan bobot.

Enceran larutan baku Buat 4 pengenceran *Kepingan polietilen glikol 400* dengan kadar berkisar antara 1 - 20 bpj untuk kedua komponen yang ditambahkan sesuai susunan (misalnya 5 bpj, 10 bpj, 15 bpj dan 20 bpj). Pipet secara terpisah sejumlah 10 ml masing-masing

Enceran larutan baku ke dalam vial 22 ml yang mempunyai ruang di atasnya dan bertekanan, segel masing-masing vial dengan penutup silikon dan tekan penutup pengaman aluminium dan kerutkan penutup menggunakan alat penyegel tutup. Kocok selama 2 menit.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah $10 \pm 0,01$ g tuang ke dalam vial 22 ml yang mempunyai ruang di atasnya dan bertekanan, segel dan tutup serta kerutkan seperti yang dilakukan terhadap *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan sistem ruang atas untuk contoh dengan penyeimbang tekanan otomatis, detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 50 m x 0,32 mm berisi bahan pengisi *G27* dengan tebal lapisan 5 µm sebagai fase diam. Atur suhu kolom dari 70° - 250° dengan kenaikan suhu 10° per menit dengan garis pemindahan pada suhu 140° dan detektor pada suhu 250°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 2,9 ml per menit. Pada 2 titik kalibrasi tidak satu titikpun bergeser dari garis dasar lebih dari 10%.

Kalibrasi Letakkan vial berisi *Larutan baku* dalam pengambil contoh otomatis dan buat urutan kerja hingga tiap vial dipanaskan pada suhu 50° selama 30 menit sebelum sejumlah zat yang sesuai yang diambil dari sistem ruang atas untuk contoh, disuntikkan ke dalam kromatograf. Pasang pengambil contoh otomatis hingga alat suntik dapat ditarik setiap 0,3 menit, waktu penekanan 1 menit, waktu suntik 0,08 menit dan tekanan vial 22 psi dengan kipas vial dibuka. Dapatkan luas puncak etilen oksida dan 1,4-dioksan yang mempunyai waktu retensi relatif lebih kurang 1,0 dan 3,1. Buat kurva luas puncak terhadap kadar dalam bpj pada kertas grafik, dan tarik garis seluruh mungkin melalui titik-titik tersebut.

Prosedur Letakkan vial berisi *Larutan uji* dalam pengambil contoh otomatis dan kromatograf sistem ruang atas untuk contoh seperti dilakukan pada *Larutan baku*. Dapatkan luas puncak tiap komponen dan baca kadar langsung dari titik-titik kalibrasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POLIETILEN GLIKOL 400

Makrogol 400

Polyethylene Glycol 400

BM 380 sampai 420

Polietilen Glikol 400 adalah polimer dari etilen oksida dan air, dinyatakan dengan rumus: $\text{H}(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, dengan harga rata-rata n antara 8,2 dan 9,1.

Pemerian Cairan kental jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; bau khas lemah; agak higroskopik.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam aseton,

dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik; praktis tidak larut dalam eter dan dalam hidrokarbon alifatik.

Bobot jenis <981> 1,110 - 1,140.

Suhu beku Antara 4° dan 8°. Suhu beku diperoleh dari harga rata-rata 4 pembacaan, suhu beku tertinggi dan terendah berbeda tidak lebih dari 0,4°.

Keasaman dan kebasaan Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%. Timbang 5,0 g zat, larutkan dalam 50 ml air, tambahkan beberapa tetes *merah fenol LP*. Jika larutan berwarna kuning, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*. Jika larutan berwarna merah, titrasi dengan *asam klorida 0,01 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml.

Kekentalan <1051> 6,8 - 8,0 cS pada suhu 99°, dinyatakan sebagai kekentalan kinematik.

Arsen <321> Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan pengujian menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Campur 4,0 g zat dengan 5,0 ml *asam klorida P* 1% v/v, encerkan dengan air secukupnya hingga 25,0 ml.

Bobot molekul rata-rata Tidak kurang dari 380 dan tidak lebih dari 420; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan anhidrida ftalat-piridin Timbang saksama lebih kurang 422 g *anhidrida ftalat P*, tambahkan pada 300 ml *piridin P* segar (diperoleh dengan merefluks menggunakan *barium oksida P*) yang mengandung air kurang dari 0,1% dalam labu 1 liter bersumbat kaca. Kocok kuat hingga larut sempurna, biarkan selama 1 malam.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 2,1 g zat, masukkan ke dalam labu tahan tekanan, tambahkan 25,0 ml *Larutan anhidrida ftalat-piridin*. Tutup labu, bungkus dengan kain dan celupkan dalam tangas air bersuhu 96° - 100° sedalam tinggi larutan dalam labu, selama 1 jam. Angkat labu, biarkan dingin hingga suhu ruang. Tambahkan 50,0 ml *natrium hidroksida 0,5 N* dan 5 tetes larutan *fenolftalein P* 1% dalam *piridin P*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga warna merah muda stabil selama tidak kurang dari 15 detik. Lakukan penetapan blangko. Hitung bobot molekul rata-rata dengan mengalikan bobot dalam g, zat uji dengan 4000 dan membagi hasilnya dengan selisih volume dalam ml, *natrium hidroksida 0,5 N LV* yang diperlukan pada titrasi dan penetapan blangko.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Batas etilen glikol dan dietilen glikol Larutkan 50 g zat dalam 75 ml *difenileter P* dalam labu destilasi 250 ml. Destilasi dalam hampa udara (1 - 2 mmHg) ke dalam labu penampung 100 ml berskala 1 ml, hingga diperoleh 25 ml destilat. Pada destilat tambahkan 25,0 ml air, kocok kuat

dan biarkan memisah. Dinginkan dalam tangas es. Saring lapisan air melalui kertas saring ke dalam bejana silinder 50 ml bersumbat kaca dan berskala. Pada filtrat tambahkan *asetonitril P* yang baru didestilasi volume sama, kocok hingga larut sempurna. Pipet 10 ml larutan ke dalam 15 ml *serium(IV) amonium nitrat LP*, campur. Dalam waktu 2 menit sampai 5 menit, ukur serapan larutan pada 525 nm. Lakukan penetapan blangko menggunakan 15 ml *serium(IV) amonium nitrat LP* dan 10 ml *asetonitril P* 50%. Serapan larutan tidak lebih besar dari serapan larutan dalam larutan *asetonitril P* 50% yang dalam tiap ml mengandung 3 mg *dietilen glikol P* dan tetapkan dengan cara yang sama, mulai dari: "Pipet 10 ml".

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POLIMIKSIN B SULFAT **Polymyxine B Sulphate**

Polimiksin B Sulfat [1405-20-5]

Polimiksin B Sulfat adalah garam sulfat dari sejenis polimiksin, yaitu zat yang dihasilkan oleh biakan *Bacillus polymyxa* (Prazmowski) Migula (Familia *Bacillaceae*), atau campuran dari 2 atau lebih bentuk garamnya. Potensi tidak kurang dari 6000 unit Polimiksin B FI per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih sampai kekuning-kuningan; tidak berbau atau bau khas lemah.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Polimiksin B Sulfat BPFI*; Lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium fosfat tribasa 0,1 M-asetonitril P* (77:23), atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan *Polimiksin B Sulfat BPFI* dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 3,5 mg per ml. Lindungi larutan dari cahaya.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 3,5 mg per ml. Lindungi larutan dari cahaya.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 25 cm x

4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, menunjukkan respons puncak utama sesuai dengan polimiksin B1 dan waktu retensi relatif puncak polimiksin B2 dan polimiksin B3 berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 0,6.

B. Larutan 2 mg zat uji dalam 5 ml air, tambahkan 5 ml larutan *natrium hidroksida 2,5 N*, campur, tambahkan 5 tetes larutan *tembaga(II) sulfat P* (1 dalam 100) tetes demi tetes, kocok: terjadi warna lembayung kemerahan.

C. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg.

Fenilalanin Antara 9% dan 12%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Timbang saksama lebih kurang 0,375 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm, 258 nm dan 252 nm dan serapan pada 280 nm dan 300 nm. Hitung persentase fenilalanin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{9,4787}{W} \right) (A_{258} - 0,5A_{252} + 0,5A_{264} - 1,84A_{280} + 0,8A_{300})$$

W adalah bobot dalam g polimiksin B sulfat; A_{258} , A_{252} , A_{264} , A_{280} , A_{300} berturut-turut adalah serapan larutan pada panjang gelombang 258, 252, 264, 280, dan 300 nm.

Syarat lain Jika digunakan untuk pembuatan campuran dalam resep, harus memenuhi syarat *Sisa pemijaran* <301> seperti tertera pada *Polimiksin B untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan steril, harus memenuhi syarat *Uji sterilitas* <71>, dan jika dinyatakan untuk sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Pirogen* seperti tertera pada *Polimiksin B untuk Injeksi*. Jika dinyatakan polimiksin B sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Pirogen* <231> seperti tertera pada *Polimiksin B untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan campuran dalam resep, pada etiket dinyatakan angka unit Polimiksin B per mg, dinyatakan tidak untuk penggunaan produksi, tidak untuk sediaan steril dan potensinya tidak bisa dijamin bila lebih dari 60 hari setelah dibuka. Jika digunakan untuk pembuatan injeksi atau sediaan steril lain, pada etiket dinyatakan steril, atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

POLIMIKSIN B UNTUK INJEKSI **Polymyxin B for Injection**

Polimiksin B Untuk Injeksi mengandung polimiksin B sulfat setara dengan polimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Polimiksin B Sulfat BPFI*; Lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi Secara *Kromatografi lapis tipis* <281> Memenuhi syarat.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi* pada saat akan digunakan.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penyuntikkan 1,0 ml per kg bobot kelinci, menggunakan larutan polimiksin B 20.000 unit per ml dalam salin bebas pirogen.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran dalam Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 100 bpj.

Syarat lain Memenuhi syarat *pH* <1071> dan *Susut pengeringan* <1121> seperti tertera pada *Polimiksin B Sulfat*. Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji 1 (wadah dosis tunggal). Konstitusikan zat dengan sejumlah air sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ambil semua isi yang dapat diambil, menggunakan jarum hipodermik dan siring yang sesuai, encerkan dengan *Dapar no 6* hingga kadar unit Polimiksin B per ml yang diinginkan.

Larutan uji 2 (etiket menunjukkan polimiksin B diberikan dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi).

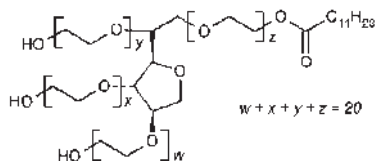
Konstitusikan satu wadah polimiksin B untuk injeksi dengan sejumlah air sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan dan encerkan dengan *Dapar no 6* hingga kadar unit Polimiksin B per ml yang diinginkan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama dan diencerkan secara kuantitatif dengan *Dapar no 6* hingga diperoleh enceran larutan uji dengan kadar yang setara dengan nilai tengah *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan pemberian secara intramuskular dan/atau intratekal. Hanya diberikan pada pasien yang dirawat di rumah sakit, dan di bawah pengawasan dokter.

POLISORBAT 20 Polysorbate 20



Polioksietilen 20 sorbitan monolaurat [9005-64-5]

Polisorbat 20 adalah ester laurat dari sorbitol dan anhidridanya berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilen oksida untuk setiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol.

Pemerian Cairan, kuning muda hingga coklat muda; bau khas lemah

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam etil asetat, dalam metanol dan dalam dioksan; tidak larut dalam minyak mineral.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Identifikasi A* dan *C* seperti tertera pada *Polisorbat 80*.

B. Pada 2 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 0,5 ml *brom LP* tetes demi tetes; warna brom tidak hilang (berbeda dengan *Polisorbat 80*).

Bilangan hidroksil Antara 96 dan 108; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 40 dan 50; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Syarat lain Memenuhi syarat penetapan *Air, Sisa pemijaran, Arsen, Logam berat* dan *Bilangan asam* seperti tertera pada *Polisorbat 80*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POLISORBAT 60 Polysorbate 60

Polioksietilen 20 sorbitan monostearat
[Campuran biasanya mengandung asam lemak] [9005-67-8]

Polisorbat 60 adalah campuran ester stearat dan palmitat dari sorbitol dan anhidridanya berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilen oksida untuk tiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol.

Pemerian Cairan seperti minyak atau semi gel; kuning hingga jingga; berbau khas lemah.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etil asetat dan dalam toluen; tidak larut dalam minyak mineral dan dalam minyak nabati.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Identifikasi A* dan *C* seperti tertera pada *Polisorbat 80*.

B. Pada 2 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 0,5 ml *brom LP* tetes demi tetes; warna brom tidak hilang (berbeda dengan *Polisorbat 80*).

Bilangan hidroksil Antara 81 dan 96; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 45 dan 55; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Syarat lain Memenuhi syarat penetapan *Air, Sisa pemijaran, Arsen, Logam berat* dan *Bilangan asam* seperti tertera pada *Polisorbat 80*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POLISORBAT 80 Polysorbate 80

Polioksietilen 20 sorbitan monooleat [9005-65-6]

Polisorbat 80 adalah ester oleat dari sorbitol dan anhidridanya berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilen oksida untuk tiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol.

Pemerian Cairan seperti minyak, jernih, berwarna kuning muda hingga coklat muda; bau khas lemah; rasa pahit dan hangat.

Kelaratun Sangat mudah larut dalam air, larutan tidak berbau dan praktis tidak berwarna; larut dalam etanol, dalam etil asetat; tidak larut dalam minyak mineral.

Identifikasi

A. Pada 5 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 5 ml *natrium hidroksida LP*. Dididihkan beberapa menit, dinginkan dan asamkan dengan *asam klorida 3 N*: larutan beropalesensi kuat.

B. Pada 2 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 0,5 ml *brom LP* tetes demi tetes: warna brom hilang.

C. Campur 60 volume zat dan 40 volume air: terbentuk massa gelatin pada suhu ruang dan di bawah suhu ruang.

Bobot jenis <981> Antara 1,06 dan 1,09.

Kekentalan <1051> Antara 300 dan 500 sentistokes pada suhu 25°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 1 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Bilangan asam Tidak lebih dari 2,2; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang 10,0 g zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, dan tambahkan 50 ml *etanol netral P*. Panaskan di atas tangas uap hingga hampir mendidih, kocok sesekali secara hati-hati selama pemanasan. Tutup dengan gelas piala, dinginkan dengan air mengalir, tambahkan 5 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 4 ml *natrium hidroksida 0,1 N*.

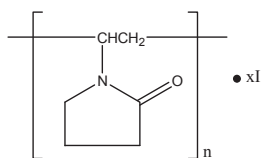
Bilangan hidroksil Antara 65 dan 80; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 45 dan 55; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POVIDON IODUM

Povidone Iodine



*Polimer 1-vinil-2-pirolidion,
Bersenyawa dengan iodium* [25655-41-8]
(C₆H₉NO)_n.Xi

Povidon Iodum adalah senyawa kompleks dari iodium dengan povidon. Mengandung tidak kurang dari 9,0% dan tidak lebih dari 12,0% iodium (I) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk amorf, cokelat kekuningan; sedikit berbau khas. Larutan bereaksi asam terhadap kertas lakmus.

Kelaratun Larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam karbon tetraklorida, dalam eter, dalam heksan dan dalam aseton.

Identifikasi

A. Tambahkan 1 tetes larutan (1 dalam 10) pada campuran 1 ml *kanji LP* dan 9 ml air: terjadi warna biru tua.

B. Sebarkan 1 ml larutan (1 dalam 10) di atas lempeng kaca 20 cm x 20 cm, dan biarkan semalam di udara terbuka pada suhu ruang dengan kelembaban rendah: terbentuk lapisan menyebar, kering, cokelat dan mudah larut dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 8,0%; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat, keringkan pada suhu 105° hingga perbedaan antara dua kali penimbangan berturut-turut dalam jangka waktu 1 jam tidak lebih dari 5,0 mg.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan dengan menggunakan 2 g zat.

Logam berat<371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kandungan nitrogen <581> Tidak kurang dari 9,5% dan tidak lebih dari 11,5%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Ion iodium Tidak lebih dari 6,6%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Penetapan iodium total Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 100 ml air dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Tambahkan *natrium bisulfat LP* hingga warna iodium hilang. Tambahkan 25,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV* dan 10 ml *asam nitrat P*, campur. Titrasi kelebihan perak nitrat dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV* menggunakan indikator *besi(III) amonium sulfat LP*. Lakukan penetapan blangko. *Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 12,69 mg I*. Dari persentase iodium total yang dihitung terhadap zat yang dikeringkan, dikurangi persentase iodium dari *Penetapan kadar* iodium diperoleh persentase ion iodium.

Penetapan kadar iodium Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml dan tambahkan 200 ml air. Tutup gelas piala dan aduk dengan pengaduk mekanik pada suhu ruang selama tidak lebih dari 1 jam untuk melarutkan. Segera titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* dan tambahkan 3 ml *kanji LP*

pada waktu mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 12,69 mg I*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN TOPIKAL POVIDON IODUM

Povidone Iodine Topical Solution

Larutan Topikal Povidon Iodum adalah larutan Povidon Iodum. Mengandung tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 120,0 % Iodum dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung sedikit etanol.

Identifikasi

A. Tambahkan 1 ml larutan yang mengandung lebih kurang 0,05 % iodum ke dalam campuran 1 ml *kanji LP* dan 9 ml air: terjadi warna biru tua.

B. Masukkan 10 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml, hindari kontak dengan leher labu, tutup labu dengan kertas saring dan basahkan dengan 1 tetes *kanji LP*: tidak terjadi warna biru dalam waktu 60 detik.

pH <1071> Antara 1,5 dan 6,5.

Kandungan etanol <1041> (Jika ada) Antara 90,0% dan 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

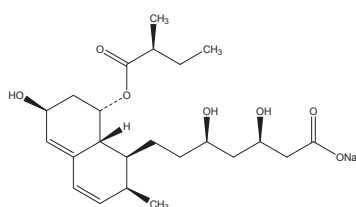
Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 50 mg iodum, masukkan dalam gelas piala 100 ml, tambahkan air hingga volume total tidak kurang dari 30 ml. Segera titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,02 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektrode platina-kalomel. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml natrium tiosulfat 0,02 N
setara dengan 2,538 mg I*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PRAVASTATIN NATRIUM

Pravastatin Sodium



Natrium (+)-(βR, δR), 1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-1,2,6,7,8,8a-heksahidro-β,δ,6,8-tetrahidroksi-2-metil-1-naftalen heptanoat, 8-[(2S)-(2-metilbutirat)] [81131-70-6.]
C₂₃H₃₅NaO₇ BM 446,51

Pravastatin Natrium mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₃H₃₅NaO₇ dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Baku pembanding *Pravastatin 1,1,3,3-Tetrametilbutilamin BPFI, Pravastatin Natrium BPFI, Senyawa Sejenis A Pravastatin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Pravastatin natrium BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 7,2 dan 9,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Etanol Tidak lebih dari 3,0% (jika ada). Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Pipet 2 ml *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml ke dalam vial yang dilengkapi tutup septum dan penutup aluminium. Hitung jumlah etanol *W_A*, yang ditambahkan dalam g. Bobot jenis dari *etanol mutlak P* adalah 0,79 g per ml. Tambahkan 5 ml *Larutan uji* ke dalam vial yang sama, tutup rapat vial, campur. Panaskan vial pada suhu 80° selama 60 menit.

Larutan blangko Pipet 6 ml air ke dalam vial yang dilengkapi tutup septum dan penutup aluminium, tutup rapat vial. Panaskan vial pada suhu 80° selama 60 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,2 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam vial yang dilengkapi tutup septum penutup aluminium tambahkan 1 ml air, tutup rapat vial, dan campur. Panaskan vial pada suhu 80° selama 60 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan 'head space' dan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 30 m x 0,53 mm berisi bahan pengisi G43 dengan tebal lapisan 3 µm. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 1:5 dan kecepatan linear aliran gas lebih kurang 35 cm per detik. Pertahankan suhu kolom pada 40° selama 20 menit, kemudian naikan 10° per menit sampai 240°, dan pertahankan 240° selama 20 menit. Pertahankan suhu 'transfer line' pada 85°, suhu injektor pada 140° dan detektor pada 250°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan blangko*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: tidak ada respons puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 ml) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase (b/b) etanol dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{W_A}{W} \right) \left(\frac{V}{5} \right) \left(\frac{r_U}{r_S - r_U} \right)$$

W_A adalah bobot dalam g etanol yang ditambahkan ke dalam *Larutan baku*; W adalah bobot dalam g pravastatin natrium yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; V adalah volume dalam ml *Larutan uji*; 5 adalah volume dalam ml *Larutan uji* yang dipipet; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak etanol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dipertahankan pada suhu 15° sampai waktu penyuntikan.]

Pengencer Campuran metanol P-air (1:1).

Dapar pH 7,0 Buat larutan asam fosfat P 0,08 M, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan trietilamin P, campur.

Larutan A Buat campuran air-Dapar pH 7,0-asetonitril P (52:30:18), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran asetonitril P-Dapar pH 7,0-air (60:30:10) saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama Pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,25 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin BPFI dan Senyawa sejenis A Pravastatin BPFI, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,6 mg dan 0,001 mg per ml [Catatan *Senyawa sejenis A Pravastatin BPFI* adalah garam natrium dari asam 3α-hidroksiisokompaktin.]

Larutan uji Timbang saksama 50 mg zat, masukkan ke dalam labu terukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 238 nm dan kolom 7,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3,5 µm atau kolom 10 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 3,0	100	0	isokratik
3,0 – 26,5	100 → 0	0 → 100	gradien linear
26,5 – 26,6	0 → 100	100 → 0	gradien linear
26,6 – 30,0	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Waktu retensi relatif pravastatin dan senyawa sejenis A pravastatin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,1; resolusi, R , antara puncak pravastatin dan senyawa sejenis A pravastatin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{446,51}{553,78} \right) \left(\frac{V}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar pravastatin 1,2,3,3-tetrametilbutilamin dalam mg per ml *Larutan baku*; 446,51 dan 553,78 berturut-turut adalah bobot molekul pravastatin natrium dan pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin; V adalah volume dalam ml *Larutan uji*; W adalah bobot dalam mg pravastatin natrium untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respon puncak pravastatin dari *Larutan baku*.

Tabel

Nama cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
3"-Hidroksipravastatin	0,33	0,2
6'-Epipravastatin	0,92	0,3
3 α-Hidroksiisokompaktin ¹	1,1	0,2
Cemaran Pentanoil ²	1,2	0,2
Pravastatin lakton	1,8	0,2
Kompaktin	3,1	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,6

¹Natrium(3R,5R)-3,5-dihidroksi-7-[(1S,2S,3S,8S,8aR)-3-hidroksi-2-metil-8-[[[(2S)-2-metilbutanoil]oksi]-1,2,3,7,8,8a-heksahidronaftalen-1-il]heptanoat(senyawa sejenis A pravastatin)

²Asam(3R,5R)-3,5-dihidroksi-7-[(1S,2S,3S,8S,8aR)-3-hidroksi-2-metil-8-[[[(2S)-2-metilbutanoil]oksi]-1,2,3,7,8,8a-heksahidronaftalen-1-il]heptanoat

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat larutan asam fosfat P 0,08 M, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P 25%, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan Asetonitril P, awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pravastatin 1,1,3,3-Tetrametilbutilamin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin BPFI* dan *Senyawa sejenis A Pravastatin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,25 mg dan 0,001 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 10 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 7,0	80 → 72	20 → 28	gradien linear
7,0 – 10,0	72 → 50	28 → 50	gradien linear
10,0 – 17,0	50	50	isokratik
17,0 – 17,1	50 → 80	50 → 20	gradien linear
17,1 – 20,0	80	20	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Waktu retensi relatif pravastatin dan senyawa sejenis A pravastatin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak pravastatin dan senyawa sejenis A pravastatin tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif untuk respons puncak pravastatin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, pravastatin natrium, $C_{23}H_{35}NaO_7$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$VC \left(\frac{446,51}{553,78} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml *Larutan uji*; *C* adalah kadar Pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin dalam mg per ml *Larutan baku*; 446,51 dan 553,78 berturut-turut adalah bobot molekul pravastatin natrium dan pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak pravastatin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan seperti petunjuk pada etiket. Jika didukung oleh

data pendukung stabilitas dapat disimpan di bawah nitrogen pada tempat dingin. Simpan pada suhu ruang.

TABLET PRAVASTATIN NATRIUM Pravastatin Sodium Tablet

Tablet Pravastatin Natrium mengandung Pravastatin Natrium, $C_{23}H_{35}NaO_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Pravastatin natrium BPFI*, *Senyawa sejenis B Pravastatin BPFI*, *Pravastatin 1,1,3,3-Tetrametilbutilamin BPFI*.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan Kadar*.

B. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg pravastatin natrium dan ekstrak dengan air. Ukur serapan ekstrak dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml pada panjang gelombang antara 220 dan 340 nm. Spektrum serapan menunjukkan maksimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Pravastatin Natrium BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{23}H_{35}NaO_7$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan larutan baku *Pravastatin 1,1,3,3-Tetrametilbutilamin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm. [Catatan Untuk menyatakan kadar larutan baku sebagai pravastatin natrium, gunakan faktor konversi (446,51/553,78); 446,51 dan 553,78 adalah bobot molekul dari pravastatin natrium dan pravastatin 1,1,3,3-Tetra-metilbutilamin.]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*) $C_{23}H_{35}NaO_7$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam setelah pembuatan.]

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak dengan waktu retensi 4 kali puncak pravastatin. Identifikasi semua cemaran yang tertera pada *Tabel* dan ukur respons

puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah seluruh respons puncak dari *Larutan uji*. Abaikan respons puncak pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,7 dan 0,03; dan cemaran lebih kecil dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Cemaran oksidasi ¹	0,5	1
Pravastatin natrium	1,0	-
Cemaran spesifik lain 1	1,6	0,2
Cemaran spesifik lain 2	1,8	2
Pravastatin lakton	2,1	2
Cemaran spesifik lain 3	2,8	0,2
Cemaran spesifik lain 4	3,2	0,2
Cemaran spesifik lain 5	3,8	0,2
Cemaran tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	3

¹Natrium(3R,5R)-3,5-dihidroksi-7-[(1S,2S)-6-hidroksi-2-metil-1,2-dihidronaftalen-1-il]heptanoat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>* [Catatan *Larutan baku*, *Larutan uji persediaan*, dan *Larutan uji* dapat disimpan pada suhu ruang selama 7 hari.]

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-asam asetat glasial *P*-trietilamin *P* (500:500:1:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer 1 Timbang 16,4 g *natrium asetat anhidrat P* masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml. Tambahkan 1600 ml air, atur pH hingga 5,6 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Pengencer 2 Buat campuran dari *Larutan 1*- *metanol P* (80:20).

Larutan Baku Timbang saksama sejumlah *Pravastatin 1,1,3,3-Tetrametilbutilamin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *Pengencer 1*, sonikasi, hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Pengencer 2* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai dengan kapasitas ($N \times L \times 2$)-ml, N adalah jumlah tablet yang dimasukkan, L jumlah dalam mg pravastatin natrium per tablet yang tertera pada etiket. Isi labu dengan *Pengencer 1* hingga lebih kurang 80% volume labu. [Catatan *Perlu mengisi 80% isi labu untuk mempertahankan pH selama pengerjaan.*] Kocok selama 1 jam dan sonikasi selama tidak kurang dari 15 menit, kocok secara periodik labu dengan tangan hingga tablet hancur sempurna. Biarkan dingin dan encerkan dengan

Pengencer 1 sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan pada 2000 rpm selama 15 menit atau saring.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan*, dan encerkan dengan *Pengencer 2* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 2 mg *Senyawa Sejenis B Pravastatin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 0,1 ml larutan dan 1 ml *Larutan baku* ke dalam tabung kecil, campur. [Catatan *Senyawa sejenis B pravastatin adalah 6'-epipravastatin natrium.*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 'end capped' 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* atau kolom 'end capped' 7,5 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis B pravastatin dan pravastatin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis B pravastatin dan pravastatin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pravastatin. Hitung persentase, pravastatin natrium, $C_{23}H_{35}NaO_7$ dari jumlah yang tertera pada etiket yang digunakan dengan rumus:

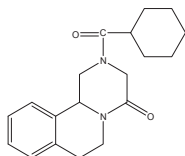
$$\left(\frac{446,51}{553,78} \right) \left(\frac{CVD}{NL} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

446,51 dan 553,78 berturut-turut adalah bobot molekul pravastatin natrium dan pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin; C adalah kadar pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml *Larutan uji persediaan*; D adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji*; N adalah jumlah tablet yang digunakan untuk membuat *Larutan uji persediaan*; L adalah jumlah dalam mg pravastatin natrium per tablet, yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak pravastatin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 100 adalah faktor konversi persentase.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari kelembaban dan cahaya, pada suhu ruang terkendali.

PRAZIKUANTEL

Prazikuantel



2-(Sikloheksilkarbonil)-1,2,3,6,7,11b-heksahidro
4H-pirazino-[2,1-a]isokuinolin-4-on [55268-74-1]
 $C_{19}H_{24}N_2O_2$ BM 312,41

Prazikuantel mengandung tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 101,0 % $C_{19}H_{24}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau atau bau khas lemah.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform

Baku pembanding Prazikuantel BPFI; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg di atas fosfor pentoksida P pada suhu 50° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Prazikuantel BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg di atas fosfor pentoksida P pada suhu 50° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa sejenis B Prazikuantel BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg di atas fosfor pentoksida P pada suhu 50° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa sejenis C Prazikuantel BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg di atas fosfor pentoksida P pada suhu 50° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Prazikuantel BPFI.

Jarak lebur <1021> Antara 136° dan 142°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg di atas fosfor pentoksida P pada suhu 50° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawa sejenis A Prazikuantel BPFI*, *Senyawa sejenis B Prazikuantel BPFI* dan *Senyawa sejenis C Prazikuantel BPFI* larutkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan tunggal dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak yang dihasilkan. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,8 untuk *senyawa sejenis A Prazikuantel BPFI*; 1,0 untuk prazikuantel; 1,8 untuk *senyawa sejenis B Prazikuantel BPFI*; 2,1 untuk *Senyawa sejenis C Prazikuantel BPFI*. Hitung jumlah dalam persentase 2-benzoil-1,2,3,6,7,11b-heksahidro 4H-pirazino[2,1-a]isokuinolin-4-on (*Senyawa sejenis A Prazikuantel*), 2-(sikloheksilkarbonil)-2,3,6,7-tetrahidro-4H-pirazino [2,1-a] isokuinolin-4-on (*Senyawa Sejenis B Prazikuantel*), dan 2-(N-formilheksahidrohimpuroil)-1,2,3,4-tetrahidro kuinolin-1-on (*Senyawa Sejenis C Prazikuantel*) dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Baku pembanding (A,B,C)* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot prazikuantel dalam mg *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Fosfat Tidak lebih dari 0,05%.

Larutan tembaga(II) sulfat Larutkan 250 mg *tembaga(II) sulfat P* dan 4,5 g *amonium asetat P* dalam *asam asetat 2 N* hingga 100 ml.

Larutan asam 4-amino-3-hidroksi-1-naftalen sulfonat Gerus halus di dalam lumpang 5 g *natrium sulfat P*; 94,3 g *natrium metabisulfat P* dan 700 mg *asam 4-amino-3-hidroksi-1-naftalensulfonat P*. Larutkan 1,5 g campuran ini dalam 10 ml air, jika perlu panaskan perlahan-lahan. Larutan ini dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama 143,3 mg *kalium fosfat monobasa P* yang telah dikeringkan, larutkan dalam air hingga 1000 ml. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung fosfat (PO_4) setara dengan 5 µg per ml.

Larutan uji Tambahkan 30 ml air ke dalam 500 mg zat uji, panaskan hingga mendidih. Biarkan dingin, saring dan kumpulkan filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml. Bilas penyaring dengan air, kumpulkan cairan bilasan ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Tambahkan ke dalam 10 ml *Larutan uji* dan 10 ml *Larutan baku* masing-masing 5 ml *Larutan tembaga(II) sulfat*, 2 ml larutan amonium molibdat *P* (3 dalam 100), 1 ml *Larutan asam 4-amino-3-hidroksi-1-naftalensulfonat* dan 1 ml larutan *asam perklorat P* (3 dalam 100), campur, biarkan selama 15 menit: warna biru *Larutan uji* tidak lebih tua dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prazikuantel BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,18 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 36 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan sampai tanda. Pipet 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak *prazikuantel* tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyutikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Prazikuantel BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET PRAZIKUANTEL

Prazikuantel Tablet

Tablet *Prazikuantel* mengandung *Prazikuantel*, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prazikuantel BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <281>. Harga R_f pita utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 30 mg *prazikuantel*, ke dalam tabung sentrifus, tambahkan 5 ml *metanol P*, aduk selama 5 menit, dan sentrifus, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prazikuantel BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 6 mg per ml.

Prosedur Totalkan secara terpisah, bentuk pita lebar 1 cm, masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan dengan *fase gerak etil asetat P* hingga merambat lebih kurang 8 cm. Angkat lempeng, biarkan *fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam hidroklorida 0,1 N* mengandung 2,0 mg *natrium lauril sulfat P* per ml.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prazikuantel BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1/90 mg per ml, *L* adalah jumlah *prazikuantel* dalam mg dalam tablet yang tertera pada etiket. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml; encerkan dengan *Media Disolusi* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{24}N_2O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (*Q*) $C_{19}H_{24}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar Prazikuantel*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prazikuantel BPFI* larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,18 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg *prazikuantel*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 70 ml *Fase*

gerak, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring. Masukkan 3,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar Prazikuantel*. Hitung jumlah dalam mg $C_{19}H_{24}N_2O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

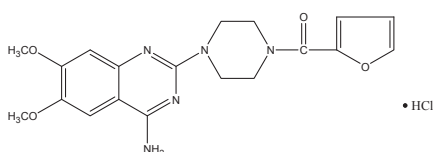
$$2500 \left(\frac{C}{3} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Prazikuantel BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PRAZOSIN HIDROKLORIDA

Prazosin Hydrochloride



1-(4-Amino-6,7-dimetoksi-2-kuinazolinil)-4-(2-furoil)piperazina monohidroklorida [19237-84-4]
 $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$ BM 419,86

Prazosin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel prazosin hidroklorida dan hindari kontak langsung dengan bagian tubuh.]

Pemerian Serbuk; putih sampai cokelat muda.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol 96 % dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam kloroform

Baku pembanding *Prazosin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Larutkan 20 mg zat dalam 20 ml *metanol P*, uapkan hingga kering dengan bantuan sedikit pemanasan. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 130° selama 3 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prazosin Hidroklorida BPFI*.

B. Serapan jenis ultraviolet larutan zat 7 µg per ml dalam *asam klorida-metanol 0,01 N* pada panjang gelombang 246 nm dan 329 nm, dihitung terhadap zat anhidrat, tidak berbeda lebih dari 4,0%.

C. Buat larutan uji dalam campuran *kloroform P-metanol P-dietilamin P* (10:10:1) dengan kadar 5 mg per ml, dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>, menggunakan fase gerak yang terdiri dari campuran *etil asetat P-dietilamin P* (19:1).

D. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan sisa yang diperoleh pada penetapan sisa pemijaran dalam *asam nitrat 2 N* secukupnya hingga 50 ml. Gunakan *Larutan baku timbal 1 bpj* sebagai larutan baku.

Besi Tidak lebih dari 100 bpj

Larutan baku Gunakan larutan besi ASp seperti tertera pada *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, tambahkan perlahan-lahan lebih kurang 35 tetes *asam nitrat P*. Setelah asap habis, pijarkan perlahan-lahan dengan menaikkan suhu dari 150° sampai 1000°, pertahankan suhu akhir selama 1 jam. Dinginkan, larutkan sisa dalam 20 ml *asam nitrat 2 N*, uapkan hingga lebih kurang 5 ml, encerkan dengan *asam nitrat 0,2 N* hingga 25 ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom; serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*. Pisahkan lebih kurang 10 ml larutan untuk uji *Nikel*.

Nikel Tidak lebih dari 100 bpj.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg nikel, larutkan dalam 10 ml *asam nitrat P* dengan bantuan pendidihan. Dinginkan, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam nitrat 0,2 N* hingga kadar lebih kurang 4,0 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* yang tertera pada penetapan *Besi*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> yang dilengkapi dengan lampu "Hollow" katoda Nikel dan nyala udara-asetilen *P*: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Cemaran umum <481>

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-dietilamin P* (19:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Larutan baku Buat larutan baku dalam campuran *kloroform P-metanol P-dietilamin P* (10:10:1).

Larutan uji Buat larutan zat dalam campuran *kloroform P-metanol P-dietilamin P* (10:10:1).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0% untuk zat anhidrat; antara 8,0% dan 15,0% untuk zat polihidrat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-asam asetat glasial *P* (700:300:10). Tambahkan sejumlah *dietilamin P* (lebih kurang 0,2 ml) hingga diperoleh waktu retensi prazosin hidroklorida antara 6 dan 10 menit. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (7:3).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Prazosin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet sejumlah volume larutan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 30 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir diatur hingga waktu retensi antara 6 dan 10 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg prazosin hidroklorida, $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{0,3} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Prazosin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk anhidrat atau polihidrat.

TABLET PRAZOSIN HIDROKLORIDA Prazosin Hydrochloride Tablet

Tablet Prazosin Hidroklorida mengandung Prazosin Hidroklorida, setara dengan Prazosin $C_{19}H_{21}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prazosin BPFI*. Residu diperoleh dengan cara: Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg prazosin, kocok dengan campuran 10 ml *diklorometan P* dan 10 ml *kalium hidroksida 0,05 N*, saring lapisan organik melalui kapas, uapkan hingga kering dan lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 15 mmHg pada suhu 60° selama 2 jam.

Keseragaman kandungan Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *metanol P*-asam asetat glasial *P*-air (96:2:2).

Fase gerak Buat larutan *dietilamin P* 0,01% dalam *Pelarut*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prazosin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,00220%.

Larutan uji Kocok satu tablet selama 1 jam dalam sejumlah *Pelarut* hingga kadar prazosin 0,002%, sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 20 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung jumlah dalam mg kandungan, $C_{19}H_{21}N_5O_4$, menggunakan jumlah kandungan, $C_{19}H_{21}N_5O_4$, dalam *Prazosin Hidroklorida BPFI* yang digunakan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

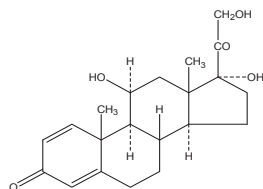
Fase gerak, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada penetapan *Keseragaman kandungan*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg prazosin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P*-asam asetat glasial *P*-air (96:2:2) sampai tanda, kocok selama 30 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

PREDNISOLON

Prednisolone



11 β , 17,21-Trihidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion [50-24-8]
 $C_{21}H_{28}O_5$ BM 360,45
Sesquihidrat [52438-85-4] BM 387,48

Prednisolon berbentuk anhidrat atau mengandung satu setengah moleku air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu 235° disertai penguraian.

Kelarutan Larut dalam metanol dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam aseton dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform. sangat sukar larut dalam air;

Baku pembanding *Prednisolon BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prednisolon BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dengan kadar lebih kurang 10 μ g per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum, pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Prednisolon BPFI*; serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +103°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0% untuk prednisolon anhidrat dan tidak lebih dari 7,0% untuk prednisolon hidrat; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Cemaran umum<481>

Larutan uji Gunakan pelarut campuran *etanol P*-air (1:1).

Larutan baku Gunakan pelarut campuran *etanol P*-air (1:1).

Fase gerak Buat campuran *toluen P*-*2-propanol P* (70:30) dalam bejana yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P*-larutan *butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofur*an *P*-*metanol P*-*asam asetat glasial P* (95:95:14:7:6).

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah betametason, larutkan dalam *tetrahidrofur*an *P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 5 mg per ml. Encerkan larutan dengan *kloroform P* jenuh air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Prednisolon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terdapat *Larutan baku* dengan 4 kali penyuntikan. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara prednisolon dan betametason tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Waktu retensi betametason dan prednisolon berturut-turut adalah adalah lebih kurang 17 menit dan 23 menit. Hitung jumlah dalam mg prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, dengan rumus:

$$0,1 C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *prednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednisolon dan puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM PREDNISOLON Prednisolone Cream

Krim Prednisolon mengandung Prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar krim yang tepat.

Baku Pembanding *Prednisolon BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Uapkan hingga kering lebih kurang 5 ml *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Tambahkan 2 - 3 ml *asam perklorat P* hangat, hangatkan di atas tangas uap selama lebih kurang 2 menit: terjadi warna merah darah. Tambahkan 5 ml air: warna tidak berubah.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Pereaksi asam sulfat Buat campuran *asam sulfat P-etanol mutlak P*-air (4:3:3).

Modifikasi fenilhidrazin-asam sulfat LP Larutkan 65 mg *fenilhidrazin hidroklorida P* dalam 100 ml *Pereaksi asam sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prednisolon BPFI*, larutkan dalam *etanol mutlak P*, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 20 mg prednisolon, tambahkan 25 ml *etanol mutlak P*. Hangatkan di atas tangas uap untuk mendispersikan zat, dinginkan hingga membeku. Saring ke dalam labu tentukur 200-ml melalui kertas saring yang sebelumnya telah dicuci dengan *etanol mutlak P*. Ulangi dua kali mulai dari "tambahkan 25 ml *etanol mutlak P*". Encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. (Ambil lebih kurang 5 ml larutan ini untuk uji *Identifikasi*).

Prosedur Pipet 2 ml *Larutan uji* ke dalam masing-masing dua labu Erlenmeyer 50 ml (sebagai *Larutan uji* dan *Blangko larutan uji*). Pipet 2 ml *Larutan baku* ke dalam masing-masing dua labu Erlenmeyer 50 ml (sebagai *Larutan baku* dan *Blangko larutan baku*). Pipet 2 ml *etanol mutlak P* ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml (sebagai *Blangko pereaksi*) tambahkan 20,0 ml *Pereaksi asam sulfat* ke dalam *Blangko larutan uji* dan *Blangko larutan baku*. Tambahkan 20,0 ml *Modifikasi fenilhidrazin-asam sulfat LP* berturut-turut ke dalam *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Blangko pereaksi*. Panaskan semua labu dalam tangas air pada suhu 60° selama lebih kurang 45 menit, kemudian dinginkan dalam tangas es. Saring masing-masing melalui penyaring kaca masir yang berpori halus. Ukur serapan masing-masing filtrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 410 nm, dengan *etanol mutlak P* sebagai blangko.

Hitung jumlah dalam mg, $C_{21}H_{28}O_5$, dalam krim dengan rumus :

$$200 C \left(\frac{A_U - A_{UB} - A_R}{A_S - A_{SB} - A_R} \right)$$

C adalah kadar *Prednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; A_{UB} dan A_{SB} berturut-turut adalah serapan *Blangko larutan uji* dan *Blangko larutan baku*; A_R adalah serapan *Blangko pereaksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat.

TABLET PREDNISOLON Prednisolone Tablet

Tablet Prednisolon mengandung Prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prednisolon BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 50 mg prednisolon, dan kocok dengan 25 ml *kloroform P* selama 15 menit. Saring dan uapkan filtrat di atas tangas uap hingga kering. Cuci residu dua kali, tiap kali dengan 10 ml *heksan P* panas, buang setiap beningan. Kocok residu dengan 25 ml *etanol dehidrat P*, hangatkan selama 15 menit. Saring larutan hangat, uapkan filtrat hingga volume 2 - 3 ml. Tambahkan *heksan P* sampai larutan menjadi keruh, dinginkan hingga terjadi hablur, kumpulkan hablur dan keringkan pada 60° selama 1 jam; hablur yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara *A* pada *Prednisolon*.

Disolusi <1231>

Media disolusi :900 ml air.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu :30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{28}O_5$ yang terlarut, dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Prednisolon BPFI* yang diketahui kadarnya pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm. Jumlah *etanol P* yang digunakan tidak lebih dari 5% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan air.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{21}H_{28}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan* Lakukan penetapan

dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Prednisolon*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet dalam wadah yang sesuai, tambahkan 0,5 ml air di atas tablet, dan biarkan hingga hancur (lebih kurang 30 menit). Kocok perlahan hingga tablet hancur sempurna. Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal* untuk tiap mg kadar tablet yang tertera pada etiket dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan sejumlah *kloroform P* jenuh air, lebih kurang empat kali volume *Larutan baku internal* yang ditambahkan. Tambahkan beberapa butiran kaca, tutup wadah dan kocok kuat selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus atau biarkan hingga diperoleh larutan jernih.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Prednisolon*. Hitung jumlah dalam mg, prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, dalam zat uji dengan rumus:

$$(F\ Ws) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

F adalah perbandingan volume *Larutan baku internal* dalam *Larutan uji* terhadap volume *Larutan baku internal* dalam *Larutan baku* dalam ml; *Ws* adalah bobot *Prednisolon BPFI* dalam mg, yang digunakan sebagai *Larutan baku*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednisolon dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Prednisolon*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 10 mg prednisolon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda, dan kocok selama 30 menit. Sentrifus campuran ini dan gunakan bening.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Prednisolon*. Hitung jumlah dalam mg, prednisolon ($C_{21}H_{28}O_5$) dalam zat uji dengan rumus:

$$0,1\ C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Prednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednisolon dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PREDNISOLON ASETAT

Prednisolone Acetate

11 β ,17,21-Trihidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion 21-asetat [52-21-1]

$C_{23}H_{30}O_6$

BM 402,49

Prednisolon Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{30}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu 235° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Prednisolon asetat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prednisolon Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Prednisolon Asetat BPFI*; serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%.

C. Pada lebih kurang 50 mg zat dalam tabung reaksi tambahkan 2 ml *etanol P* dan 2 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 3,5), dididihkan hati-hati selama lebih kurang 1 menit: terjadi etil asetat yang berbau khas.

Rotasi jenis <1081> Antara +112° dan +119°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-butyl klorida P*-*n-butyl klorida P* jenuh air-*tetrahidrofuran P*-*metanol P*-*asam asetat glasial P* (95:95:14:7:6).

Larutan baku internal Timbang saksama betametason larutkan dalam *tetrahidrofuran P* hingga kadar lebih

kurang 10 mg per ml. Encerkan larutan dengan *kloroform P* jenuh air, hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Prednisolon Asetat BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, bila perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda, hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat masukkan dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, bila perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif betametason dan prednisolon asetat masing-masing adalah lebih kurang 1,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg $C_{23}H_{30}O_6$, dengan rumus:

$$0,2C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Prednisolon Asetat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara prednisolon asetat dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TETES MATA SUSPensi PREDNISOLON ASETAT

Prednisolon Acetate Ophthalmic Suspension

Tetes Mata Suspensi Prednisolon adalah suspensi steril Prednisolon Asetat dalam air mengandung pengawet antimikroba yang sesuai. Boleh mengandung dapar, stabilisator, bahan pensuspensi dan bahan pengental yang sesuai. Mengandung prednisolon asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prednisolon asetat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *Kloroform P*-aseton *P* (4:1).

Larutan Baku Timbang sejumlah *Prednisolon Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml.

Larutan uji Pindahkan sejumlah volume suspensi setara dengan 7,5 mg prednisolon asetat, masukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 5 ml *kloroform P* dan kocok, sentrifus.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat dari tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai fase gerak menguap, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH < 1071> Antara 5,0 dan 6,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (2:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prednisolon asetat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan campuran larutan *asetonitril P*-air (1:1) hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah prednisolon larutkan dengan campuran larutan *asetonitril P*-metanol *P* (1:1) hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Campur sejumlah volume sama larutan ini dengan *Larutan baku*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi tetes mata setara dengan 5 mg prednisolon asetat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan larutan campuran *asetonitril P*-air (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 7000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara prednisolon dan prednisolon asetat tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif prednisolon dan prednisolon asetat masing-masing adalah 0,5 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{23}H_{30}O_6$, per ml suspensi tetes mata dengan rumus:

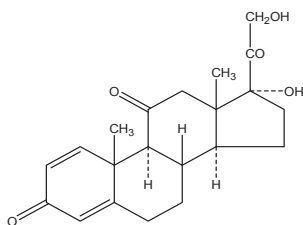
$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Prednisolon Asetat BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; V adalah volume suspensi tetes mata dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PREDNISON

Prednisone



17,21-Dihidroksipregna-1,4-diena-3,11,20-trion

[53-03-2]

$C_{21}H_{26}O_5$

BM 358,43

Prednisone mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat, mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{26}O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih, tidak berbau; melebur pada suhu 230° disertai penguraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan dan dalam metanol.

Baku pembanding *Prednisone BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 30 menit dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prednisone BPFI*. Apabila terjadi perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembanding masing-masing dalam *metanol P*, uapkan larutan tersebut sampai kering dan ulangi pengujian menggunakan sisa penguapan.

B. Larutkan lebih kurang 6 mg zat dalam 2 ml *asam sulfat P*, biarkan selama 5 menit: terjadi warna jingga.

Tuangkan larutan ke dalam 10 ml air: terjadi perubahan warna mula-mula kuning kemudian perlahan-lahan menjadi hijau kebiruan.

Rotasi jenis <1081> Antara +167° dan +175°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* mengandung 50 mg per 10 ml.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0% untuk prednison monohidrat dan tidak lebih dari 1,0% untuk prednison anhidrat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P* (98:2), saring dan awaadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 cm x 6,0 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah semua respon puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Buat campuran air-*tetrahidrofuran P* bebas peroksida-*metanol P* (688:250: 62), saring.

Pelarut Larutan *metanol P* (1 dalam 2).

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah asetanilida, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 110 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prednisone BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang

0,2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam gelas tentukur 50-ml. Tambahkan *Pelarut* sampai tanda, hingga kadar *Prednison BPFI* lebih kurang 20 µg per ml. Larutan dibuat segar.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, lakukan seperti pada *Larutan baku*, mulai dari “larutkan dalam *Pelarut*”.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi prednison dan asetanilida berturut-turut adalah lebih kurang 8 menit dan 6 menit, resolusi, *R*, antara puncak prednison dan baku internal tidak kurang dari 3; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Atur parameter percobaan sehingga puncak yang diperoleh dari *Larutan baku* lebih kurang setengah skala penuh.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada waktu retensi yang setara. Hitung jumlah dalam mg prednison, $C_{21}H_{26}O_5$, dengan rumus:

$$2,5C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Prednison BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednison dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat.

TABLET PREDNISON

Prednisone Tablet

Tablet prednison mengandung Prednison, $C_{21}H_{26}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prednison BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 10 mg prednison ke dalam gelas kimia 50 ml, tambahkan 10 ml air, campur hingga terbentuk masa bubur, masukkan ke dalam kolom 13 cm x 3 cm berisi tanah diatome dan biarkan selama 10 menit. Eluasi kolom dengan 60 ml *eter P* yang telah dicuci dengan air, uapkan eluat di atas tangas uap hingga kering. Cuci residu tiga kali, tiap kali dengan 20 ml *n-heptan P*, saring. Keringkan residu pada suhu 105° selama

30 menit; hablur yang diperoleh memberikan reaksi *Identifikasi A* dan *B* seperti tertera pada *Prednison*.

Disolusi <1231>

Media disolusi:Gunakan 500 ml air untuk tablet mengandung 10 mg atau kurang; dan 900 ml air untuk tablet yang mengandung lebih dari 10 mg prednison.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{26}O_5$ yang terlarut, dengan mengukur serapan alikuot, yang telah disaring dan jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Prednison BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Untuk melarutkan prednison sebelum diencerkan dengan air boleh digunakan etanol tidak lebih dari 5% dari volume total larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*) *Prednison*, $C_{21}H_{26}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednison*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur dengan volume tertentu yang jika isinya diencerkan sampai tanda, memberikan kadar prednison lebih kurang 0,2 mg per ml. Tambahkan 5 ml air, goyang, sonikasi selama 1 menit, tambahkan *metanol P* hingga setengah volume labu tentukur dan sonikasi selama 1 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, tambahkan larutan *metanol P* (1 dalam 2) sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 5 µm, buang 20 ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Prednison*. Hitung jumlah dalam mg, $C_{21}H_{26}O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$DC\left(\frac{R_u}{R_s}\right)$$

D adalah pengenceran *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Prednison BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednison dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednison*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg prednison, masukkan ke

dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 5 ml air, dan sonikasi selama 1 menit, tambahkan 50 ml *metanol P* dan sonikasi selama 1 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal*, ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan larutan *metanol P* (1 dalam 2) sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 5 µm, buang 20 ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Prednison*. Hitung jumlah dalam mg, $C_{21}H_{26}O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

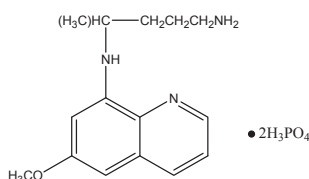
$$D \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Prednison BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednison dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PRIMAKUIN FOSFAT

Primaquine Phosphate



8-[(4-Amino-1-metilbutil)amino]-6-metoksikuinolina fosfat(1:2) [63-45-6]

$C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$

BM 455,34

Primakuin Fosfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; merah jingga; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Primakuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Primakuin Fosfat BPFI*.

B. Sisa pemijaran menunjukkan reaksi pirofosfat seperti tertera pada *fosfat* dalam *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>

Metode I Memenuhi syarat. Lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala dan larutkan dalam lebih kurang 75 ml air. Tambahkan 10 ml *asam klorida P*. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrimetri* dalam *Titrimetri* <711>, mulai dari “dinginkan hingga suhu lebih kurang 15°”

Tiap ml natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 45,53 mg $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET PRIMAKUIN FOSFAT

Primaquine Phosphate Tablet

Tablet Primakuin Fosfat mengandung Primakuin Fosfat, $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Primakuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg primakuin fosfat, rendam dengan 10 ml air selama 15 menit, dan saring

A. Encerkan 0,1 ml filtrat dengan 1 ml air, tambahkan 1 tetes *emas(III) klorida LP*: segera terjadi warna biru lembayung.

B. Pada sisa filtrat tambahkan 5 ml *trinitrofenol LP*: terbentuk endapan kuning. Cuci endapan dengan air dingin, keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: jarak lebur pikrat antara 208° dan 215° [*Perhatian Pikrat dapat meledak.*]

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit

Tentukan jumlah $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ yang terlarut dengan cara sebagai berikut:

Larutan natrium 1-pentansulfonat Larutkan lebih kurang 961 mg *natrium-1-pentansulfonat P* dan 1 ml asam asetat glasial *P* ke dalam 400 ml air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-*Larutan natrium-1-pentansulfonat* (60:40), saring dan awaudarkan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan larutan hasil disolusi.

Larutan baku Larutan *Primakuin Fosfat BPFI* dalam media yang sama dengan larutan uji.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dengan penyuntikan ulang dan rekam kromatogram dan rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku Primakuin Fosfat BPFI* yang diketahui kadarnya. Ukur respons puncak utama dan hitung jumlah $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragamankandungan Masukkan 1 tablet yang sudah digerus halus ke dalam gelas piala, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan lebih kurang 25 g es yang sudah dihancurkan, kemudian tambahkan air hingga volume akhir lebih kurang 50 ml. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titration Nitrimetri* dalam *Titration* <711>, mulai dari “titration perlahan” menggunakan *natrium nitrit 0,01 M LV* yang dibuat segar. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium nitrit 0,01 M*
setara dengan 4,553 mg $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$

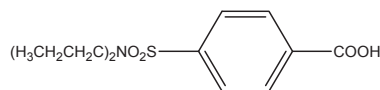
Penetapan kadar Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 30 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 700 mg *primakuin fosfat*, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 50 ml air dan *asam klorida P* secukupnya sehingga kelebihan lebih kurang 5 ml. dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Titration Nitrimetri* dalam *Titration* <711>, mulai dari “dinginkan hingga suhu lebih kurang 15°”

Tiap ml *natrium nitrit 0,01 M*
setara dengan 45,53 mg $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

PROBENESID

Probenecid



Asam p-(dipropilsulfomoi) benzoat [57-66-9]
 $C_{13}H_{19}NO_4S$ BM 285,36

Probenesid mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{19}NO_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam asam encer; larut dalam alkali encer, dalam kloroform, dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *Probenesid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Probenesid BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dengan kadar lebih kurang 20 µg per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Probenesid BPFI*, serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm berbeda tidak lebih dari 3%.

Jarak lebur<1021> Antara 198° dan 200°.

Keasaman Pada 2,0 g zat tambahkan 100 ml air, panaskan di atas tangas uap selama 30 menit, dinginkan, saring dan encerkan dengan air hingga 100,0 ml. Pada 25,0 ml larutan tambahkan 1 tetes indikator *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV* hingga warna merah muda; diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1 %.

Selenium<391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat yang dicampur dengan 100 mg *magnesium oksida P*.

Logam berat <371>*Metode II*; tidak lebih dari 20%.

Kemurnian kromatografi Cemaran masing-masing tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0 %.

Fase gerak, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon semua puncak. Hitung persentase dari tiap puncak kecuali puncak pelarut dan puncak probenesid dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_T} \right)$$

r_i adalah respon masing-masing puncak; r_T adalah jumlah respon semua puncak kecuali puncak pelarut.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium fosfat monobasa Buat natrium fosfat monobasa 0,05 M dalam larutan asam asetat glasial P (1 dalam 100) dan atur pH hingga 3,0 dengan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium fosfat monobasa-larutan asam asetat glasial P* (1 dalam 100) dalam asetonitril P (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Probenesid BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,50 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L11. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; faktor ikutan untuk probenesid tidak lebih dari 2,3; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 3900 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan berulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{13}H_{19}NO_4S$, dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Probenesid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET PROBENESID

Probenecid Tablet

Tablet Probenesid mengandung Probenesid, $C_{13}H_{19}NO_4S$, tidak kurang dari 93,0 % dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Probenesid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105 selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan seperti tertera pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Probenesid BPFI*.

B. Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg probenesid, gerus dengan *etanol P* dan saring. Uapkan filtrat hingga lebih kurang 20 ml, dinginkan, asamkan dengan *asam klorida P* hingga bereaksi asam terhadap *lakmus P*, pisahkan hablur dengan penyaringan dan hablurkan kembali dengan *etanol encer P*: hablur yang diperoleh, melebur antara 196° dan 200° yang ditetapkan dengan *Metode III* seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021> dan menunjukkan reaksi *Identifikasi A* seperti tertera pada *Probenesid*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml cairan usus buatan LP, tanpa pankreatin, pH $7,5 \pm 0,1$.

Alat tipe: 2 50 rpm

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah probenesid yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot (jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N*) dan bandingkan dengan serapan larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 244 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{19}NO_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman Sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Probenesid BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* dan encerkan secara bertahap dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg probenesid, masukkan ke

dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Saring, buang 20 - 25 ml filtrat pertama dan pipet 5 ml filtrat ke dalam corong pisah 125 ml yang berisi 10 ml *kloroform P*. Ekstraksi lapisan kloroform empat kali, tiap kali dengan 15 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 100). Asamkan kumpulan ekstrak dengan *asam klorida 5 N* dan ekstraksi empat kali tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Saring masing-masing ekstrak melalui kapas ke dalam labu tentukur 100-ml. Bilas kapas dengan 10 ml *kloroform P*, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 257 nm menggunakan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{13}H_{19}NO_4S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

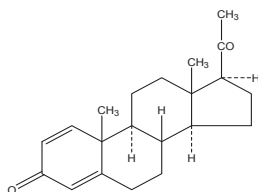
$$5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Probenesid BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PROGESTERON

Progesterone



Pregn-4-ena-3,20-dion [57-83-0]

$C_{21}H_{30}O_2$

BM 314,47

Progesteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{21}H_{30}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih krim; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Larut dalam etanol, dalam aseton dan dalam dioksan; sukar larut dalam minyak nabati; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Progesteron BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya

pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Progesteron BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Progesteron BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 126° dan 131°. Dapat juga dalam bentuk modifikasi polimorfik, dengan suhu lebur lebih kurang 121°.

Rotasi jenis <1081> Antara +175° dan +183°. Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 20 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-isopropil alkohol *P* (72:28), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Larutan etanol *P* (85 dalam 100).

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 66 mg metiltestosteron ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Pelarut* sampai tanda dan campur.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Progesteron BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml. Pipet 4,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif progesteron dan metiltestosteron masing-masing adalah lebih kurang 2,0 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, $C_{21}H_{30}O_2$, dengan rumus:

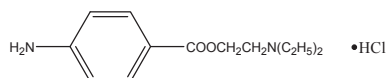
$$10C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Progesteron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu 25°, yang dibolehkan antara 15° dan 30°.

PROKAIN HIDROKLORIDA

Procaine Hydrochloride



2-(Dietilamino) etil p-aminobenzoat monohidroklorida
[51-05-8]

$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$

BM 272,77

Prokain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kecil, putih atau serbuk hablur putih; tidak berbau. Menunjukkan sifat anestetika lokal jika diletakkan di atas lidah.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Prokain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prokaina Hidroklorida BPFI*.

B. Larutkan 10 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan masing-masing *asam klorida P* dan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 10), kemudian tambahkan 1 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 200 mg *2-naftol P* dalam 10 ml *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) dan kocok: terbentuk endapan merah terang.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 153° dan 158°.

Keasaman Pada larutan 1,0 g zat dalam 25 ml air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan

natrium hidroksida 0,02 N: tidak lebih dari 0,50 ml yang diperlukan untuk penetralan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metilen klorida P*-*metanol P* (95:6). Bejana kromatografi disiapkan dengan tempat cairan ganda. Isi tempat pertama dengan *amonium hidroksida P*, biarkan jenuh selama 1 jam. Tempatkan lempeng pada tempat kedua berisi *Fase gerak*.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang terlebih dahulu dicuci dengan *metanol P* kemudian dikeringkan.

Pelarut Campuran *metanol P*-*trikloroetan P* (7:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prokain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1,6 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Pelarut* hingga kadar 0,4 mg; 0,32 mg; 0,16 mg dan 0,08 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,6 mg zat, masukkan dalam wadah tertutup rapat, tambahkan 20 ml *Pelarut*, tutup wadah dan sonikasi selama 2 menit dan gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat lempeng. Angkat lempeng. Biarkan *Fase gerak* menguap dan amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada bilangan gelombang 254 nm. Bandingkan intensitas setiap bercak lain kecuali bercak utama dalam kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama dalam kromatogram *Enceran larutan baku*: tidak ada bercak lain kecuali bercak utama yang lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku* dengan kadar 0,4 mg per ml (0,5%) dan jumlah intensitas semua bercak lain kecuali bercak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 100 ml air dingin, 5 ml *asam klorida P* dan 100 mg *kalium bromida P*, aduk sampai larut. Lakukan titrasi seperti tertera pada *Titration Nitrimetri* dalam *Titration* <711>, mulai dari “dinginkan hingga suhu lebih kurang 15°”.

Tiap ml natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 27,28 mg $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI PROKAIN HIDROKLORIDA Procaine Hydrochloride Injection

Injeksi Prokain Hidroklorida adalah larutan steril Prokain Hidroklorida dalam air untuk injeksi mengandung prokaina hidroklorida $C_{13}H_{20}N_2O_2$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prokain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Uapkan bagian injeksi, setara lebih kurang 20 mg prokain hidroklorida, di atas tangas uap sampai hampir kering, dan keringkan di atas *silika gel P* selama 18 jam; residu menunjukkan reaksi *Identifikasi A* dan *B* seperti tertera pada *Prokain hidroklorida*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,6 unit Endotoksin FI per mg prokaina hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Persyaratan lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Prokaina Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml dan tambahkan 20 ml air.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg prokaina hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125-ml dan tambahkan 20 ml air.

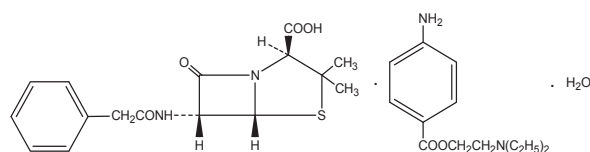
Prosedur Ke dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji* tambahkan 5 ml *amonium hidroksida 6 N* selanjutnya lakukan sebagai berikut. Ekstraksi lima kali masing-masing dengan 25 ml *klorofrom P*, dan saring kumpulan ekstrak melalui lebih kurang 1 g *natrium sulfat anhidrat P* dengan penyangga segumpal wol kaca. Alirkan filtrat ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *klorofrom P* sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *klorofrom P* sampai tanda. Ukur secara berurutan serapan kedua larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm gunakan *klorofrom P* sebagai blangko. Hitung jumlah prokaina hidroklorida, $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$, dalam mg per ml zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{W}{V} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

W adalah bobot *Prokaina Hidroklorida BPFI* yang digunakan dalam mg, *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml dan *A_u* dan *A_s* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I atau tipe II. Injeksi dikemas dalam wadah dosis ganda 100 ml.

PROKAIN PENISILIN G STERIL Procaini Penicillinum G Sterile



Asam(2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okso-6-(2-fenil asetamido)-4-tia-1-azabisiklot[3.2.0]heptan-2-karboksilat bersenyawa dengan 2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoat (1:1) monohidrat [6130-64-9]
 $C_{16}H_{18}N_2O_4 \cdot C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot H_2O$ BM 588,72
 Anhidrat [54-35-3] BM 570,70

Prokain Penisilin G Steril adalah Prokain Penisilin G yang sesuai untuk penggunaan parenteral. Potensi tidak kurang dari 900 unit dan tidak lebih dari 1050 unit Penisilin G FI per mg.

Pemerian Hablur putih atau serbuk; putih mikrokristal, sangat halus; tidak berbau atau praktis tidak berbau, relatif stabil dalam udara. Larutannya memutar bidang polarisasi ke kanan. Cepat tidak diaktifkan oleh asam, oleh alkali hidroksida dan oleh zat oksidator.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Kalium Penisilin G BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Prokain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran toluen *P*-dioksan *P*-asam asetat glasial *P* (90:25:4).

Pelarut Campuran aseton P-asam sitrat 0,1 M-natrium sitrat 0,1 M (2:1:1)

Larutan baku 1 Timbang sejumlah *Kalium Penisilin G BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 12.000 unit Penisilin G per ml.

Larutan baku 2 Timbang sejumlah *Prokain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 5 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 12.000 unit Penisilin G per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 100 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet pada gelombang 254 nm dan 366 nm, tandai bercak. Semprot lempeng dengan *kanji LP* kemudian dengan *iodum LP* (1 dalam 10). Penisilin G terlihat sebagai bercak putih dengan latar belakang ungu: R_f bercak utama Penisilin G yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku 1*. Semprot bercak yang terlihat di bawah cahaya ultraviolet dengan *p-dimetil amino-benzaldehida P* dalam larutan *metanol P* (1 dalam 20). Prokain tampak sebagai bercak kuning terang: harga R_f bercak utama prokain yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku 2*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,01 unit Endotoksin FI per 100 unit Penisilin G FI.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*, kecuali menggunakan *Cairan A* yang mengandung *penisilinase P* steril secukupnya untuk menginaktivkan penisilin G dan goyang bejana sampai homogen, kemudian saring.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan jenuh yang mengandung lebih kurang 300 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 2,8% dan 4,2%.

Kandungan penisilin G dan prokain penisilin G Antara 51,0% dan 59,9% $C_{16}H_{18}N_2O_4S$; prokain antara 37,5% dan 43,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 14 g *kalium fosfat monobasa P* dan 6,5 g larutan *tetrabutylamonium hidroksida P* (4 dalam 10) dalam lebih kurang 700 ml air, atur hingga pH 7,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Campur 500 ml

larutan dengan 250 ml *asetonitril P* dan 250 ml air. Atur pH hingga $7,5 \pm 0,05$ dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N*, atau larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10), saring menggunakan penyaring membran porositas 5 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Penisilin G BPFI* dan *Prokain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,8 mg per ml dan 0,54 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30 ml *Fase gerak*, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan *Kalium Penisilin V* dalam *Fase gerak*, hingga kadar 2,4 mg per ml. Campur 1 bagian volume larutan ini dengan 3 bagian volume *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak penisilin G dan penisilin V tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif prokain dan penisilin G berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,2. Hitung persentase penisilin G, $C_{16}H_{18}N_2O_4S$, dalam sediaan yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{G_s}{W_U} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Kalium Penisilin G BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; G_s adalah kandungan penisilin G dalam persen pada *Kalium Penisilin G BPFI*; W_u adalah jumlah dalam mg prokain penisilin G yang digunakan; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak penisilin G dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase prokaina, $C_{13}H_{20}N_2O_2$, dalam sediaan dengan rumus:

$$\left(\frac{236,31}{272,77} \right) \left(\frac{50 C}{W_U} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

236,31 dan 272,77 berturut-turut adalah bobot molekul prokain dan prokain hidroklorida; C adalah kadar *Prokain Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W_u adalah jumlah dalam mg prokain penisilin G steril yang

digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak prokain dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan baku Gunakan *Kalium Penisilin G BPFI*, buat seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>. Lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama, larutkan dalam 2,0 ml *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 1* hingga kadar lebih kurang 2000 unit Penisilin G FI per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>. Hitung potensi dalam unit penisilin G FI per ml dari prokain penisilin G yang digunakan dengan rumus:

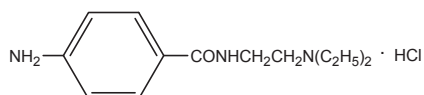
$$F \left(\frac{B - 1}{2D} \right)$$

D adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot Prokain Penisilin G yang digunakan dan pengencerannya.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

PROKAINAMIDA HIDROKLORIDA

Procainamide Hydrochloride



p-Amino;*N*-[2-diethylamino] etil] benzamida monohidroklorida [614-39-1]

$C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$

BM 271,79

Prokainamida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga kuning cokelat; tidak berbau; pH larutan (1 dalam 10) antara 5,0 dan 6,5.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Prokainamida Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*,

menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prokainamida Hidroklorida BPFI*.

Lakukan identifikasi menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Cemaran Umum* <481>.

Larutan baku Gunakan larutan baku *Prokainamida Hidroklorida BPFI* 0,2 mg per ml; buat seperti tertera pada *Cemaran Umum* <481>.

Larutan uji Encerkan *Larutan uji* seperti tertera pada *Cemaran Umum* <481> dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Penjerap, *Fase gerak* dan *Penampak bercak* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran Umum* <481>.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Cemaran Umum* <481>. Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 165° dan 169°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Asam p-aminobenzoat bebas Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil eter P*-heksan *P*-asam aasetat *glasial P* (80:16:4).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah asam *p*-aminobenzoat *P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,24 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 1000 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 6 μ l *Larutan uji* dan 1 μ l *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Ukuran atau intensitas bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* pada harga R_f yang sama tidak melebihi ukuran atau intensitas bercak utama dari *Larutan baku*.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Penjerap Gunakan *silika gel P* untuk kromatografi.

Fase gerak Campuran *kloroform P*-*metanol P*-*amonium hidroksida P* (70:30:0,7).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1* dengan penampak bercak larutan *fluoreskamina P*

dalam *aseton P* (1 dalam 2000) dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan Kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P*-triethylamin *P* (140:60:1), atur pH $7,5 \pm 0,1$ dengan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prokainamida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan baku persediaan dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Encerkan larutan ini dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *asam p-amino benzoat P* dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml larutan baku persediaan yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam p-aminobenzoat dan prokainamida tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi relatif asam p-amino benzoat dan prokainamida berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan tidak lebih dari 2,0%.

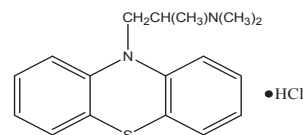
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg prokainamida hidroklorida, $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$, dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Prokainamida Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PROMETAZIN HIDROKLORIDA Promethazine Hydrochloride



10-[2-(Dimetilamino)propil]fenotiazina
monohidroklorida [58-33-3]

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$

BM 320,88

Prometazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5% $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai kuning lemah; praktis tidak berbau; jika dibiarkan lama di udara berwarna biru.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam etanol mutlak panas dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter, dalam aseton dan dalam etilasetat.

Baku pembanding *Prometazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prometazin Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Kesempurnaan dan kejernihan larutan Buat larutan secara terpisah 1 bagian zat dalam 10 bagian air dan 1 bagian zat dalam 10 bagian *kloroform P*. Tiap larutan menunjukkan warna tidak lebih dari kuning muda dan praktis jernih. [Catatan Selama pengerjaan lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, pada cahaya yang redup atau menggunakan kaca atinik rendah.]

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis Jumlah cemaran tidak lebih besar dari 2,0% dan tidak ada cemaran tunggal yang lebih besar dari

1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-aseton *P*-etanol *P*-amonium hidroksida *P* (90:45:2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prometazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar 10,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat serangkaian pengenceran secara kuantitatif *Larutan baku* dalam *metilen klorida P* hingga kadar 0,2 mg; 0,1 mg; 0,05 mg dan 0,025 mg per ml berturut-turut sesuai dengan cemaran 2,0%, 1,0%, 0,5% dan 0,25%.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 10,0 ml *metilen klorida P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng *silika gel P* 20 cm x 20 cm setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh. Biarkan merambat tidak kurang dari 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku*. Lakukan estimasi kadar masing-masing bercak lain pada *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap bercak *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam campuran 75 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *raksa(II) asetat LP*. Tambahkan satu tetes indikator *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 32,09 mg $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI PROMETAZIN HIDROKLORIDA Promethazine Hydrochloride Injection

Injeksi *Prometazin Hidroklorida* adalah larutan steril *Prometazin Hidroklorida* dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung *prometazin hidroklorida* yang setara dengan tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding

Prometazin Hidroklorida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. [Catatan Selama pengerjaan lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, pada cahaya yang redup atau menggunakan kaca atinik rendah.] *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk

menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 5,0 Unit Endotoksin FI per mg *prometazin hidroklorida*.

Identifikasi Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg *prometazin hidroklorida*, tambahkan pada 20 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000) dalam corong pisah. Cuci larutan ini dengan 20 ml *metilen klorida P*, buang larutan pencuci. Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 20 ml *metilen hidroklorida P*, kocok selama 2 menit. Uapkan ekstrak *metilen hidroksida* di atas tangas uap dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* sampai kering. Larutkan residu dalam 4 ml *karbon disulfida P*, jika perlu saring dan tentukan spektrum serapan inframerah seperti tertera pada *Identifikasi Batas Nitrogen Organik* <261>, tentukan spektrum inframerah *Prometazin Hidroklorida BPFI*; injeksi memenuhi persyaratan uji.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1 g *natrium 1-pentanasulfonat P* dalam 500 ml air, tambahkan 500 ml *asetonitril P* dan 5 ml *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prometazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi lebih kurang 50 mg *prometazin hidroklorida*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *fenotiazin P* dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak *prometazin* dan puncak *fenotiazin* tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif prometazin dan fenotiazin masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Prometazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml, injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

SIRUP PROMETAZIN HIDROKLORIDA Promethazine Hydrochloride Syrup

Sirup Prometazin Hidroklorida mengandung Prometazin Hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prometazin Hidroklorida BPFI*; keringkan pada 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Catatan Selama pengerjaan, lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi Sejumlah 25 ml sirup, masukkan ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 10 ml *amonium hidroksida P* dan ekstraksi sebanyak enam kali, tiap kali dengan 40 ml *kloroform P*. Cuci ekstrak kloroform dengan 25 ml *asam klorida P* (1 dalam 9). Cuci larutan asam dengan 25 ml *kloroform P* dan tambahkan cucian tersebut ke dalam kumpulan ekstrak kloroform. Uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara, hingga volume antara 5 - 10 ml. Kemudian uapkan menggunakan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dalam 2,5 ml *karbon disulfida P*. Jika perlu saring melalui kertas saring dan tentukan spektrum serapan inframerah seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>*, tentukan spektrum inframerah *Prometazin Hidroklorida BPFI*: sirup memenuhi syarat uji.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah dalam penetapan ini.]

Pelarut Larutan asam klorida P (1 dalam 9).

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 25 mg prometazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 10 ml *amonium hidroksida P* dan ekstraksi sebanyak enam kali, tiap kali dengan 40 ml *kloroform P*. Cuci ekstrak kloroform dengan 25 ml *Pelarut*. Cuci larutan asam dengan 25 ml *kloroform P* dan tambahkan cucian tersebut ke dalam kumpulan ekstrak kloroform. Uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara, hingga volume antara 5 - 10 ml. Kemudian uapkan menggunakan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dengan *Pelarut* hangat dan masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml dengan bantuan penambahan asam. Dinginkan, tambahkan *Pelarut* sampai tanda dan saring, buang setengah filtrat yang pertama.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prometazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Pelarut* dalam kuvet 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 298 nm, menggunakan *Pelarut* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ dalam tiap ml sirup yang digunakan, dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Prometazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml sirup yang digunakan; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET PROMETAZIN HIDROKLORIDA Promethazine Hydrochloride Tablet

Tablet Prometazin Hidroklorida mengandung Prometazin Hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prometazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. [Catatan Selama pengerjaan lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau gunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg prometazin hidroklorida, tambahkan 20 ml kloroform P, kocok dan saring ke dalam gelas piala. Uapkan kloroform, larutkan residu dengan 40 ml larutan asam klorida P (1 dalam 1000) dan masukkan ke dalam corong pisah. Ke dalam corong pisah kedua larutkan 50 mg Prometazin Hidroklorida BPFI dengan 40 ml larutan asam klorida P (1 dalam 1000). Pada masing-masing larutan tambahkan 2 ml natrium hidroksida 1 N dan 15 ml karbon disulfida P, kocok selama 2 menit. Jika perlu sentrifus untuk memperoleh lapisan bagian bawah yang jernih, lewatkan pada penyaring kering, kumpulkan filtrat dalam labu bersumbat. Kurangi volume ekstrak karbon disulfida hingga 4 - 5 ml, lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>, mulai dari "segera ukur serapan".

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 249 nm, jika perlu encerkan dengan Media disolusi, bandingkan dengan larutan baku Prometazin BPFI yang telah diketahui kadarnya.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Serbukkan 1 tablet, masukan ke dalam labu tentukur 100-ml tambahkan 50 ml larutan asam sitrat P (1 dalam 100), kocok secara mekanik selama 15 menit. Encerkan dengan larutan asam sitrat P (1 dalam 100) sampai tanda dan sentrifus 50 ml larutan. Pipet beningan setara dengan 5 mg prometazin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan asam sitrat P (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan larutan dan larutan baku Prometazin Hidroklorida BPFI dalam pelarut yang sama dengan kadar 50 µg per ml. Ukur serapan larutan uji dan larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 298 nm menggunakan larutan asam sitrat (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah prometazin hidroklorida dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar Prometazin Hidroklorida BPFI dalam µg per ml Larutan baku; *D* adalah kadar prometazin hidroklorida dalam µg per ml Larutan uji, dari jumlah per tablet seperti tertera pada

etiket dan tingkat pengenceran; A_U dan A_S berturut turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Penetapan kadar

Larutan paladium klorida yang didapar Masukkan 500 mg paladium klorida P ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 5 ml asam klorida P dan hangatkan di atas tangas uap. Tambahkan 200 ml air hangat sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai larut. Dinginkan dan encerkan dengan air hingga 500 ml dan campur. Pipet 25 ml larutan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 50 ml natrium asetat 1 N dan 48 ml asam klorida 1 N, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 31 mg Prometazin Hidroklorida BPFI masukkan ke dalam labu tentukur kaca aktinik rendah 250-ml. Larutkan dan encerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 6,25 mg prometazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah kaca aktinik rendah 125 ml. Tambahkan 20 ml larutan kalium klorida P jenuh, 10 ml natrium hidroksida 1 N dan 10 ml metanol P, ekstraksi tiga kali tiap kali menggunakan 20 ml n-heptan P, saring ekstrak heptan melalui natrium sulfat anhidrat P dan kumpulkan dalam corong pisah kaca aktinik rendah 125 ml. Ekstraksi larutan n-heptan tiga kali tiap kali menggunakan 15 ml asam klorida 0,1 N, kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur kaca aktinik rendah 50 ml, encerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 2 ml Larutan baku, Larutan uji dan asam klorida 0,1 N sebagai blangko ke dalam tabung reaksi secara terpisah. Tambahkan 3 ml Larutan paladium klorida yang di dapar ke dalam setiap tabung reaksi dan kocok. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 470 nm. Hitung jumlah dalam mg prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

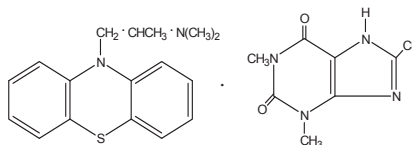
$$50C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar Prometazin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; A_U dan A_S berturut turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

PROMETAZIN TEOKLAT

Promethazine Teoclate



10-[2-(Dimetilamino)propil]fenotiazin 8-kloroteofilina
[17693-51-5]

$C_{17}H_{20}N_2S \cdot C_7H_7ClN_4O_2$

BM 499,0

Prometazin Teoklat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{20}N_2S \cdot C_7H_7ClN_4O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam 70 bagian etanol; larut dalam 2,5 bagian kloroform dan praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding Prometazin BPFI, Isoprometazin BPFI.

Identifikasi

A. Kocok 150 mg zat dengan 2,5 ml air, tambahkan 1 ml amonia LP dan ekstraksi dengan 30 ml eter P. Cuci ekstrak eter dengan 10 ml air, keringkan dengan natrium sulfat anhidrat P dan uapkan eter hingga kering. Larutkan residu dalam 1 ml kloroform P. Spektrum serapan inframerah larutan ini menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Prometazin BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,0014% dalam etanol mutlak P yang mengandung 0,01% v/v amonium hidroksida P, pada panjang gelombang 230 - 350 nm, menunjukkan maksimum pada 255 nm: serapan pada 255 nm lebih kurang 1,1.

C. Larutkan 5 mg zat dalam 2 ml asam sulfat P, biarkan selama 5 menit: terjadi warna merah.

D. Kocok 400 mg zat dengan 10 ml air, tambahkan 4 ml amonia LP, ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 30 ml eter P dan tambahkan 4 ml asam klorida P ke dalam lapisan air. Saring endapan putih, cuci dengan air dan keringkan pada suhu 105°. Larutkan 10 mg endapan dalam 1 ml asam klorida P, tambahkan 100 mg kalium klorat P dan uapkan hingga kering: terjadi endapan berwarna kemerahan dan berubah menjadi ungu dengan paparan uap amonia LP.

E. Lebur 50 mg sisa pada uji D dengan 500 mg natrium karbonat anhidrat P, dididihkan dengan 5 ml air, asamkan dengan asam nitrat P (terhadap kertas lakmus) dan saring. Filtrat menunjukkan reaksi Klorida cara A seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum. <291>.

Klorida Tidak lebih dari 350 bpj; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat, kocok dengan 30 ml air selama 2 menit dan saring. 15 ml filtrat memenuhi syarat Uji Batas Klorida <361>, menggunakan 2 ml asam nitrat P untuk mengganti 1 ml asam nitrat 2 N.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan lebih kurang 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Larutan harus dibuat segar.]

Fase gerak Campuran n-heksan P-aseton P-dietilamin P (85:10:5).

Pelarut Campuran metanol P-dietilamin P (95:5)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam Pelarut hingga kadar 2,0%.

Enceran larutan uji Encerkan Larutan uji dengan Pelarut hingga kadar 0,010%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Isoprometazin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam Pelarut hingga kadar 0,020%.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl Larutan uji, Enceran larutan uji dan Larutan baku pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 cm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak. Angkat lempeng. Biarkan menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak dalam kromatogram Larutan uji yang sesuai dengan isoprometazin, tidak lebih intensif dari bercak kromatogram Larutan baku. Bercak lain selain bercak utama dalam kromatogram Larutan uji tidak lebih intensif dari bercak kromatogram Enceran larutan uji.

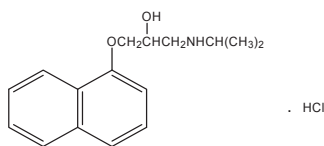
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 200 ml aseton P, titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV menggunakan indikator 3 ml larutan jenuh jingga metil P dalam aseton P.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 49,90 mg $C_{17}H_{20}N_2S \cdot C_7H_7ClN_4O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

PROPRANOLOL HIDROKLORIDA

Propranolol Hydrochloride



2-Propranolol, 1-[(1-metiletil)amino]-3-(1-naptaleniloksi)-hidroklorida, ($\pm$)-($\pm$)-1-(isopropilamino)-3-(1-naptiloksi)-2-propranolol hidroklorida [318-98-9]

$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ BM 295,80

Propranolol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit.

Kelaratuan Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Propranolol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propranolol Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama propranolol pada kromatogram *Larutan uji*, sama dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -1,0° dan +1,0°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 40 mg per ml.

Jarak lebur <1021> *Metode III* antara 162° dan 165°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 500 mg *dodesil natrium sulfat P* dalam 18 ml *asam fosfat 0,15 M*, tambahkan 90 ml

asetonitril P dan 90 ml *metanol P*, encerkan dengan air hingga 250 ml, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Propranolol Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga diperoleh larutan baku persediaan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 μ m atau lebih halus. Larutan mengandung lebih kurang 0,2 mg *Propranolol Hidroklorida BPFI* per ml.

Larutan resolusi Buat larutan *Prokainamida hidroklorida P* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml larutan baku persediaan yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 45 ml *metanol P*, kocok dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 μ m atau lebih halus. Pipet 5 ml filtrat ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 290 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama, seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif prokainamida dan propranolol berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak prokainamida dan puncak propranolol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama, seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak propranolol tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ dengan rumus:

$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Propranolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak propranolol *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Pada suhu 25°, yang dibolehkan antara 15° dan 30°.

INJEKSI PROPRANOLOL HIDROKLORIDA Propranolol Hydrochloride Injection

Injeksi Propranolol Hidroklorida adalah larutan steril Propranolol Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Propranolol Hidroklorida yang setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Propranolol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin Bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 55,6 unit Endotoksin FI per mg propranolol hidroklorida.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama propranolol pada kromatogram *Larutan uji*, sama dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 2,8 dan 4,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Propranolol Hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 5 mg propranolol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Propranolol Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$25 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Propranolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi dalam ml, yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET PROPRANOLOL HIDROKLORIDA Propranolol Hydrochloride Tablet

Tablet Propranolol Hidroklorida mengandung Propranolol Hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Propranolol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama propranolol pada kromatogram *Larutan uji*, sama dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100)

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Propranolol Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 289 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), biarkan sambil sesekali digoyang sampai hancur. Tambahkan lebih kurang 70 ml *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 1 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan, encerkan beningan dengan *metanol P* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Propranolol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah mg propranolol hidroklorida dalam tablet yang tertera pada etiket; D adalah kadar *Larutan uji* dalam µg per ml, berdasarkan kadar tiap tablet yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan;

C adalah kadar *Propranolol Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Propranolol Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg propranolol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40 ml *metanol P*, kocok dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih halus. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Propranolol Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

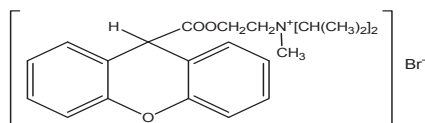
$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Propranolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

PROPANTELIN BROMIDA

Propantheline Bromide



2-Propanaminium, N-metil-N-(1-metiletil)-N-[2-[(9H-xanten-9-ilkarbonil)oksi]etil]-, bromida (2-Hidroksietil) diisopropilmetilamonium bromida xantena-9-karboksilat [50-34-0]

$C_{23}H_{30}BrNO_3$

BM 448,39

Propantelin Bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{30}BrNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau; rasa pahit; melebur pada suhu lebih kurang 160° disertai penguraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Propantelin Bromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *9-Hidroksipropantelin Bromida BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali, simpan dalam desikator terlindung cahaya. Jika wadah sering dibuka, isi wadah dengan gas inert pada tekanan atmosfer (nitrogen atau argon). *Asam Xantanoat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Xanton BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah residu pada lempeng garam tunggal yang dibuat sebagai berikut: Buat 3 ml larutan dalam *kloroform P* dengan kadar lebih kurang 6 mg per ml dan simpan 1 ml untuk uji *Identifikasi B*. Dalam lemari asam, teteskan 2 ml larutan pada lempeng garam disertai penguapan pelarut terus menerus dengan panas lampu inframerah dan udara kering mengalir, panaskan residu pada suhu 105° selama 15 menit, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propantelin Bromida BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl (1) *Larutan uji Identifikasi A* dalam *kloroform P* dan (2) *Larutan Propantelin Bromida BPFI* dalam *kloroform P* dengan kadar 6 mg per ml pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng kromatografi ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *asam klorida 1 N-aseton P* (1:1), biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai tepi batas perambatan dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit. Semprot lempeng dengan *kalium bismut iodida LP* dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

C. Pada 5 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 2 ml *asam nitrat 2 N*: larutan menunjukkan reaksi *Bromida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*, kecuali jika pada pengujian timbul brom bebas, lapisan kloroform berwarna kuning.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan dapar pH 3,5 Pada labu tentukur 2000-ml, larutkan 17,3 g *dodesil natrium sulfat P* dengan 1000 ml

air yang mengandung 10 ml larutan *asam fosfat P*. Tambahkan 250 ml *natrium hidroksida 0,5 N* sambil diaduk. Tambahkan *natrium hidroksida 0,5 N* atau larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10) secukupnya hingga pH $3,5 \pm 0,05$ dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Larutan dapar pH 3,5* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 9-Hidroksi propantelin Bromida BPFI, Asam Xantanoat BPFI dan Xanton BPFI, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 6,0 µg; 1,5 µg dan 1,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara dua puncak tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0% untuk masing-masing komponen.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi puncak propantelin bromida, dan ukur respons masing-masing puncak, kecuali puncak-puncak pada atau sebelum volume terbuang. Hitung persentase asam xantanoat, xanton dan 9-hidroksi propantelin bromida, lebih besar atau sama dengan 0,1% dalam propantelin bromida yang digunakan dengan rumus:

$$20 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar asam xantanoat, xanton dan 9-hidroksi propantelin bromida dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot propantelin bromida dalam mg yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis *Larutan uji* dan *Larutan baku*: berturut-turut 9-hidroksi propantelin bromida tidak lebih dari 2,0%, asam xantanoat dan xanton masing-masing tidak lebih dari 0,5%. Hitung persentase jumlah cemaran yang tidak diketahui yang lebih besar atau sama dengan 0,1% dengan rumus :

$$100 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

r_i adalah respon puncak cemaran yang tidak diketahui dan r_t adalah jumlah semua respons puncak yang terukur dalam kromatogram: jumlah keseluruhan cemaran yang diketahui dan yang tidak diketahui tidak lebih dari 3,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Kandungan bromida Tidak kurang dari 17,5% dan tidak lebih dari 18,2% Br dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 40 ml air. Tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P* dan 40 ml *metanol P*, tambahkan *eosin Y LP* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

Tiap ml *perak nitrat 0,1 N*
setara dengan 7,990 mg Br

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam campuran 20 ml *asam asetat glasial P* dan 15 ml *raksa(II) asetat LP*, jika perlu hangatkan. Dinginkan hingga suhu ruang, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 44,84 mg $C_{23}H_{30}BrNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PROPILEN GLIKOL Propylene Glycol



1,2-Propanadiol [57-55-6]
 $C_3H_8O_2$

BM 76,09

Propilen Glikol mengandung tidak kurang dari 99,5% $C_3H_8O_2$.

Pemerian Cairan kental, jernih, tidak berwarna; rasa khas; praktis tidak berbau; menyerap air pada udara lembab.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform; larut dalam eter dan dalam beberapa minyak esensial; tidak dapat bercampur dengan minyak lemak.

Baku pembanding *Propilen Glikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah dari lapisan tipis menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propilen Glikol BPFI*.

Bobot jenis <981> Antara 1,035 dan 1,037.

Keasaman Tambahkan 1 ml *fenolftalein LP* pada 50 ml air, tambahkan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga larutan berwarna merah muda yang tetap selama 30 detik. Tambahkan 10 ml propilen glikol yang diukur saksama, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga warna merah muda timbul kembali dan tetap selama 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,20 ml *natrium hidroksida 0,10 N*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 3,5 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 50 g zat dalam cawan dangkal 100 ml yang sudah ditara sampai memijar, biarkan terbakar tanpa pemanasan lebih lanjut dalam tempat bebas aliran udara. Dinginkan, basahkan residu dengan 0,5 ml *asam sulfat P*, dan pijarkan hingga bobot tetap.

Klorida Tidak lebih dari 70 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 ml zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih intensif dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 60 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 ml zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,30 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan campuran 4,0 ml zat dengan air hingga 25 ml.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

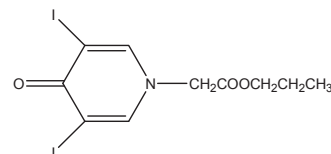
Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi gas* dilengkapi dengan detektor konduktivitas panas, dan kolom 1 m x 4 mm berisi bahan pengisi 5% *G16* pada partikel penyangga *S5*. Suhu injektor dan detektor, berturut-turut 240° dan 250°. Kenaikan suhu kolom diatur rata-rata 5° per menit mulai dari 120° hingga 200°; gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Waktu retensi untuk propilen glikol lebih kurang 5,7 menit dan untuk ke 3 isomer dipropilen glikol, jika ada, berturut-turut lebih kurang 8,2 menit; 9,0 menit dan 10,2 menit.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Hitung persentase $C_3H_8O_2$ dalam propilen glikol, dengan membagi luas puncak, kecuali puncak udara dan air dan kalikan 100.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PROPILIODON

Propyliodone



Propil 3,5-diiodo-4-okso-1(4H)-piridinsetat [587-61-1]
 $C_{10}H_{11}I_2NO_3$ BM 447,01

Propyliodon mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{11}I_2NO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau atau berbau lemah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam eter.

Identifikasi

A. Panaskan 100 mg zat dengan beberapa tetes *asam sulfat P*: terbentuk uap berwarna lembayung.

B. Refluks 1 g zat dengan 10 ml *natrium hidroksida 1 N* selama 30 menit, tambahkan 10 ml air, tambahkan *asam klorida P* sampai bereaksi asam terhadap *kertas lakmus P*, terbentuk endapan asam 3,5-diiodo-4-okso-1(4H)-piridinsetat, cuci dengan air dan keringkan pada suhu 105°: suhu lebur lebih kurang 245°.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 40 ml *n-propanol P* panas yang telah dinetralkan terhadap *fenolftalein LP*, dinginkan, diamkan dalam tangas es selama 15 menit sambil sesekali dikocok. Saring, cuci sisa dengan *n-propanol P* netral. Kumpulkan filtrat dan hasil cucian, tambahkan indikator *fenolftalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,050 N LV* sampai warna merah muda yang mantap selama 15 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,15 ml.

Jarak lebur <1021> Antara 187° dan 190°.

Iodum dan Iodida Tidak lebih dari 0,01% I, lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 2,4 g zat dengan 30 ml air selama 15 menit, saring. Pada 10 ml filtrat tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*, 1 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 500) dan 2 ml *kloroform P*. Kocok dan sentrifus: warna ungu pada lapisan kloroform tidak lebih kuat dari warna campuran 6 ml air dan 4 ml larutan *kalium iodida P* (2,6 dalam 100.000) yang diperlakukan dengan cara yang sama.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, lakukan persiapan penetapan seperti tertera pada *Pembakaran dengan Labu Oksigen* <501> menggunakan campuran 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100) dan 1 ml larutan segar *natrium bisulfit P* (1 dalam 100) sebagai cairan penjerap. Jika pembakaran selesai, tambahkan beberapa ml air sekitar sumbat labu, longgarkan sumbat, kemudian bilas sumbat, pemegang contoh dan sisi labu dengan lebih kurang 20 ml air, tambahkan sedikit-sedikit. Tambahkan 1 ml larutan pengoksidasi yang dibuat dengan menambahkan 5 ml *brom P* pada 100 ml larutan *natrium asetat P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 10). Sumbat labu, kocok kuat selama 1 menit. Tambahkan 0,5 ml *asam format P*, kocok kuat selama 1 menit. Buka sumbat dan bilas sumbat, pemegang contoh dan sisi labu dengan sejumlah kecil air. Alirkan gas *nitrogen P* ke dalam labu untuk mengusir oksigen dan sisa brom, tambahkan 500 mg *kalsium iodida P*, goyang sampai melarut, tambahkan 3 ml *asam sulfat 2 N*, goyang dan biarkan selama 2 menit. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,02 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

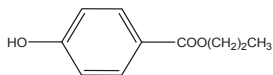
Tiap ml *natrium tiosulfat 0,02 N*
setara dengan 0,7450 mg $C_{10}H_{11}I_2NO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PROPILPARABEN

Nipasol

Propylparaben



Propil p-hidroksibenzoat [94-13-1]
 $C_{10}H_{12}O_3$

BM 180,20

Propylparaben mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{12}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau hablur kecil; tidak berwarna.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam air mendidih; mudah larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Propilparaben BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Etilparaben BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*,

menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propilparaben BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 96° dan 99°.

Warna larutan Timbang 1 g zat, larutkan dalam 10 ml *etanol P* (*Larutan propel paraben*). Larutan jernih dan warna tidak lebih intensif dari *etanol P* atau larutan yang baru dibuat dengan mencampur 2,4 ml *larutan besi(III) klorida LK*, 1,0 ml *tembaga(II) sulfat LK* dengan *asam klorida 0,3 N* hingga 10 ml, dan encerkan 5 ml larutan ini dengan *asam klorida 0,3 N* sampai 100 ml. Bandingkan warna dengan mengamati dari atas menggunakan tabung yang sama terhadap latar belakang putih seperti tertera pada *Warna dan akromisitas* <1291>.

Keasaman Pada 2 ml *Larutan propilparaben* tambahkan 3 ml *etanol P*; 5 ml air bebas karbon dioksida; 0,1 ml *bromokresol hijau LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N*; tidak lebih dari 0,1 ml diperlukan untuk menghasilkan warna biru.

Sisa pemijaran <1111> Tidak lebih dari 0,1%, lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *methanol P*-air-asam *asetat glasial P* (70:30:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku 1 Pipet 0,5 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama 10 mg *Etilparaben BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 1 ml *Larutan uji*. Encerkan dengan *aseton P* sampai tanda.

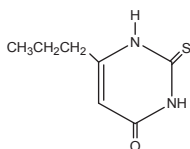
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 μ l *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng pada bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang telah dijenuhkan. Biarkan *Fase gerak* merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati lempeng di bawah sinar UV 245 nm dan bandingkan intensitas bercak sekunder pada kromatografi *Larutan uji* dengan bercak utama kromatogram *Larutan baku 1*:intensitas bercak sekunder pada kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak utama kromatogram *Larutan baku 1* (0,5%). Uji tidak abash kecuali kromatogram *Larutan baku 2* menunjukkan dua bercak utama yang jelas terpisah.

Penetapan kadar Timbang saksama 1 g zat, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca. Tambahkan 20,0 ml *natrium hidroksida 1 N LV* dan panaskan pada 70° selama 1 jam. Dinginkan pada tangas es. Titrasi kelebihan natrium hidroksida dengan *asam sulfat 1 N LV*, lanjutkan titrasi sampai titik kedua infleksi dan tentukan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N
setara dengan 180,2 mg $C_{10}H_{12}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PROPILTIOURASIL Propylthiouracil



4(1H)-Pirimidinon, 2,3-dihidro-6-propil-2-tiokso-
6-Propil- 2-tiourasil [51-52-5]
 $C_7H_{10}N_2OS$ BM 170,23

Propiltiourasil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_7H_{10}N_2OS$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih; rasa pahit.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam amonium hidroksida dan dalam alkali hidroksida.

Baku pembanding *Propiltiourasil BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propiltiourasil BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 218° dan 221°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat <371> *Metode III* tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji metanol P.

Larutan baku metanol P.

Volume penotolan 10 µl.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-etil asetat P-asam format P* (50:45:5) dalam bejana yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml dan tambahkan 30 ml air. Tambahkan lebih kurang 30 ml *natrium hidroksida 0,1 N LV* dari buret, panaskan hingga mendidih dan kocok hingga larut. Bilas labu Erlenmeyer dengan sejumlah air, tambahkan lebih kurang 50 ml *perak nitrat 0,1 N LV* sambil diaduk, didihkan perlahan-lahan selama 7 menit, dinginkan hingga suhu ruang. Lanjutkan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* dan tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca kalomel.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 8,512 mg $C_7H_{10}N_2OS$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET PROPILTIOURASIL Propylthiouracil Tablet

Tablet Propiltiourasil mengandung Propiltiourasil, $C_7H_{10}N_2OS$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Propiltiourasil BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Refluks sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 100 mg propiltiourasil dengan 10 ml *etanol P* selama 20 menit. Saring selagi panas, uapkan filtrat di atas tangas uap sampai kering; residu memenuhi reaksi *Identifikasi* seperti tertera pada *Propiltiourasil*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe I : 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_{10}N_2OS$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Propiltiourasil BPFI* dalam media yang sama pada bilangan gelombang maksimum lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% $C_7H_{10}N_2OS$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar fosfat 0,025 M Timbang saksama 3,40 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam gelas piala 1000 ml. Tambahkan 500 ml air, aduk sampai larut. Atur pH larutan hingga 4,6 dengan menambahkan asam fosfat P atau natrium hidroksida 0,1 N. Tambahkan 500 ml air.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar fosfat 0,025 M-asetonitril P* (80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Propiltiourasil BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml metanol P, dan sonikasi selama 5 menit. Tambahkan 25 ml air, kocok selama 15 menit dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg propiltiourasil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml metanol P, dan sonikasi selama 5 menit. Tambahkan 50 ml air, kocok selama 20 menit dan encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring. Pipet 10 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 272 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis, faktor ikutan, *T_r*, untuk puncak propiltiourasil tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg propiltiourasil, C₇H₁₀N₂OS, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

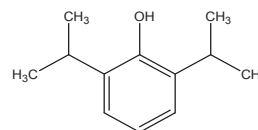
$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Propiltiourasil BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PROPOFOL

Propofol



2,6-Diisopropilfenol [2078-54-8]
C₁₂H₁₈O

BM 178,27

Propofol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₂H₁₈O.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna sampai agak kekuningan.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam metanol dan dalam etanol; sukar larut dalam sikloheksan dan dalam isopropanol; sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Propofol BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Setelah dibuka disimpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya, dialiri gas inert. *Senyawa Sejenis A Propofol BPFI [3,3'-5,5' tetraisopropildifenol]*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Propofol BPFI [2,6-diisopropil benzokuinon]*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya, dialiri gas inert. *Senyawa Sejenis C Propofol BPFI [2,6-diisopropilfenilisopropil eter]*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya. *Campuran Resolusi Propofol BPFI [Propofol dan 2-isopropil-6-n-propilfenol.]*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang disuspensikan diantara lempeng natrium klorida P atau kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propofol BPFI*.

Indeks bias <1001> Antara 1,5125 dan 1,5145; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.[Catatan Tergantung pada proses pembuatan, (1) Uji 1 senyawa sejenis dilakukan bersamaan dengan Batas senyawa sejenis A propofol, Uji 1 batas senyawa sejenis B propofol dan prosedur uji 1 penetapan kadar; atau (2) Uji 2 senyawa sejenis dilakukan bersamaan dengan Uji 2 batas senyawa sejenis B propofol dan prosedur Uji 2 penetapan kadar]

UJI 1 2,6-Diisopropilfenilisopropil eter tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 0,3%.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Propofol BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Propofol BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1000 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Uji 1* dalam *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: waktu retensi relatif 2,6-diisopropilfenilisopropil eter, propofol dan 2-isopropil-6-n-propilfenol berturut-turut adalah lebih kurang 0,18; 1,0 dan 1,1; resolusi, *R*, antara puncak propofol dan 2-isopropil-6-n-propilfenol, tidak kurang dari 2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak propofol tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan tidak lebih dari 3,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak propofol dari *Larutan baku*.

UJI 2 2,6-Diisopropilfenilisopropil eter tidak lebih dari 0,2%; senyawa sejenis A propofol tidak lebih dari 0,01%; masing masing cemaran tidak lebih dari 0,05%; dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 0,3%.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Uji 2* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem 1 Pipet 5 µl *Propofol BPFI* dan 15 µl *Senyawa Sejenis B Propofol BPFI* ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Propofol BPFI*, pipet saksama sejumlah volume zat dan *Senyawa Sejenis C Propofol BPFI*, larutkan dalam *heksan P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *heksan P* hingga kadar senyawa sejenis A propofol, propofol, senyawa sejenis C propofol berturut-turut lebih kurang 0,25 mg per ml; 100 µl per ml dan 5 µl per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1000 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *heksan P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Uji 2* dalam *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1* dan *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B propofol, 2,6-diisopropilfenilisopropil eter, propofol dan senyawa sejenis A propofol berturut turut lebih kurang 0,8; 0,5; 1,0 dan 5,0; dan resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B propofol dan propofol, tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{r_i}{r_s} \right) \left(\frac{1}{F} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s respons puncak propofol dari *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons (*F* untuk 2,6-diisopropilfenilisopropil eter = 0,2 dan untuk senyawa sejenis A propofol = 4,0):

Senyawa sejenis A propofol Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Uji ini dilakukan bersamaan dengan Uji 1 *Senyawa sejenis*]

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-metanol P* (50:40:10), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Propofol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom didasarkan pada puncak senyawa sejenis A propofol, tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan tidak lebih dari 15%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A propofol. Hitung

persentase senyawa sejenis A propofol dalam zat dengan rumus:

$$0,01 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A propofol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis B propofol

UJI 1 [Catatan Dilakukan bersamaan dengan Uji 1 Senyawa sejenis]

Larutan uji Gunakan zat murni.

Prosedur Ukur serapan ultraviolet propofol dalam *Larutan uji* pada 330 nm menggunakan udara sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari 0,4 unit serapan (0,1%).

UJI 2 Tidak lebih dari 0,05 %. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Dilakukan bersamaan dengan Uji 2 senyawa sejenis]

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada Uji 2 dalam *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis B Propofol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan ecerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan ecerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.Lakukan seperti tertera pada Uji 2 *Penetapan kadar* kecuali gunakan detektor pada 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B propofol dan propofol berturut turut lebih kurang 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis B propofol. Hitung persentase senyawa sejenis B propofol dalam zatdengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S dan C_U berturut turut adalah kadar propofol dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B propofol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

UJI 1 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Dilakukan bersamaan dengan Uji 1 Senyawa sejenis.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Propofol BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 30 m x 0,53 mm dilapisi dengan *G16* setebal 1,2 µm. Gas pembawa *helium P*, laju alir lebih kurang 8 ml per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor berturut-turut lebih kurang 250° dan 300°. Kromatograf diprogram sebagai berikut: setelah penyuntikan suhu kolom dipertahankan pada 145° selama 20 menit. Suhu dinaikkan dengan kecepatan 5° per menit hingga mencapai 200° dan dipertahankan pada 200° selama 5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak propofol tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase propofol, $C_{12}H_{18}O$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Propofol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U kadar propofol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

UJI 2 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Dilakukan bersamaan dengan Uji 2 Senyawa sejenis.]

Fase gerak Buat campuran *heksan P-asetonitril P-etanol P* (990:7,5:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Propofol BPFI*, larutkan dalam *heksan P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *heksan P* hingga kadar lebih kurang 2,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L3 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak propofol. Hitung persentase propofol, $C_{12}H_{18}O$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Propofol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u kadar propofol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat berisi gas inert dan terlindung cahaya. Simpan pada suhu ruang.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji senyawa sejenis yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji 1*.

PROTAMIN SULFAT

Protamine Sulfate

Protamin Sulfat adalah campuran yang dimurnikan dari peptida sederhana, dihasilkan dari sperma atau testis ikan yang sesuai, mempunyai kekuatan menetralkan heparin. Tiap mg protamin sulfat dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, dapat menetralkan tidak kurang dari 100 unit Heparin FI.

Baku pembanding *Heparin Natrium BPFI*; simpan di tempat dingin, tidak boleh dibekukan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sulfat <361> Tidak kurang dari 16% dan tidak lebih dari 22%, dihitung terhadap zat yang dikeringkan; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam tabung, larutkan dalam 75 ml air, tambahkan 5 ml *asam klorida 3 N*, panaskan hingga mendidih. Dalam keadaan mendidih tambahkan perlahan-lahan 10 ml *barium klorida LP*, tutup dan panaskan tabung di atas tangas uap selama 1 jam. Saring, cuci endapan dengan beberapa bagian air panas, keringkan dan pijarkan hingga bobot tetap. Bobot barium sulfat dikalikan dengan 0,4117 menunjukkan bobot sulfat yang terdapat dalam protamin sulfat yang diuji.

Kandungan nitrogen Tidak kurang dari 22,5% dan tidak lebih dari 25,5% N, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen* <581> *Metode II*.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Air untuk Injeksi* hingga diperoleh larutan dengan kadar 1 mg per ml, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Penyiapan plasma Buat menurut *Penyiapan plasma* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Heparin Natrium*.

Larutan heparin Pada hari penetapan kadar buat larutan *Heparin Natrium BPFI* dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga kadar 115 unit Heparin FI per ml.

Larutan kalsium tromboplastin Larutkan sejumlah tromboplastin dalam larutan *kalsium klorida P (1 dalam 50)*, jika perlu lakukan uji pendahuluan, hingga diperoleh waktu jendal lebih kurang 35 detik dalam campuran volume sama banyak plasma dengan campuran larutan *natrium klorida P 0,9%*-*Larutan kalsium tromboplastin (4:1)*.

Prosedur Ke dalam 10 tabung reaksi ukuran 100 mm x 13 mm yang telah dicuci sangat bersih, pipet masing-masing 2,5 ml *Plasma*. Masukkan tabung ke dalam tangas air pada suhu 37±0,2° dan pada 9 tabung, tambahkan masing-masing 0,5 ml *Larutan uji*. Pipet 2 ml larutan *natrium klorida P 0,9%* dan 0,5 ml *Larutan kalsium tromboplastin* ke dalam tabung kesepuluh, sebagai kontrol. Catat waktu penambahan *Larutan kalsium tromboplastin* tersebut sampai ketelitian detik. Pada waktu pencampuran menggunakan kawat sengkeli, catat waktu yang pertama timbul benang-benang fibrin sampai ketelitian detik. Waktu ini adalah waktu jendal normal plasma. Ke dalam 9 tabung pipet sejumlah *Larutan heparin* berturut-turut 0,43 ml; 0,45 ml; 0,47 ml; 0,49 ml; 0,50 ml; 0,51 ml; 0,53 ml; 0,55 ml dan 0,57 ml. Ke dalam tiap tabung tambahkan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga 4,5 ml. Ambil tabung, tambahkan 0,5 ml *Larutan kalsium tromboplastin* dan catat waktu jendal tiap tabung dengan cara sama seperti pada tabung kontrol.

Perhitungan Hitung jumlah unit Heparin FI yang ternetralkan per mg, dengan rumus:

$$\left(\frac{N_s}{W_u} \right)$$

N_s adalah unit Heparin FI pada tabung terakhir sebelum tabung yang menunjukkan waktu jendal tidak kurang dari 2 detik lebih lama dibanding waktu jendal tabung kontrol; W_u adalah jumlah mg protamin sulfat pada tabung terakhir sebelum tabung yang menunjukkan waktu jendal tidak kurang dari 2 detik lebih lama dibanding waktu jendal tabung kontrol.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat; simpan dalam lemari pendingin.

INJEKSI PROTAMIN SULFAT

Protamine Sulfate Injection

Injeksi Protamin Sulfat adalah larutan steril protamin sulfat isotonik. Mengandung Protamin Sulfat tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Larutan tidak berwarna, bau pengawet.

Baku pembanding *Heparin Natrium BPFI*; simpan di tempat dingin, tidak boleh dibekukan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 7,0 unit *Protamin Sulfat Endotoksin BPFI* per mg.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Protamin Sulfat*, menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Air untuk Injeksi* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Hitung potensi, dalam mg protamin sulfat, per ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{v}{V} \right)$$

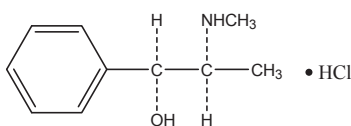
v dan V berturut-turut adalah volume dalam ml *Larutan heparin* dan injeksi yang terdapat pada tabung terakhir sebelum tabung dengan waktu jendal tidak kurang dari 2 detik lebih lama dari waktu jendal tabung kontrol.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Beri penandaan untuk menunjukkan perkiraan kapasitas netralisasi dalam Unit Heparin FI.

PSEUDOEDEFDRIN HIDROKLORIDA

Pseudoephedrine Hydrochloride



(+)-*Pseudoefedrin hidroklorida* [345-78-8]
 $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

BM 201,70

Pseudoefedrin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur putih atau serbuk putih, serbuk halus putih atau hampir putih; bau khas lemah.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Efedrin Sulfat BPFI*.

Identifikasi

A Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang sama seperti pada *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 182° dan 186°; rentang antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 2°.

Rotasi jenis <1081> Antara +61,0° dan +62,5°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 500 mg zat per 10 ml.

pH <1071> Antara 4,6 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase setiap cemaran dalam *Pseudoefedrin Hidroklorida* yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_s adalah jumlah semua respons puncak dalam kromatogram.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan trietilamin-asam fosfat Campur 5 ml trietilamin P dengan 1000 ml air. Atur pH hingga 6,8 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran *Larutan trietilamin-asam fosfat* dan *metanol P* (90:10), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI* dan *Efedrin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga diperoleh kadar berturut-turut 0,1 mg dan 0,002 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air sehingga diperoleh kadar 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan bila perlu bertahap hingga diperoleh kadar akhir 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 206 nm dan kolom 15 cm x 3,0 mm berisi bahan pengisi *LII*. Laju alir lebih kurang 0,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif efedrin dan pseudoefedrin berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak efedrin dan pseudoefedrin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak pseudoefedrin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

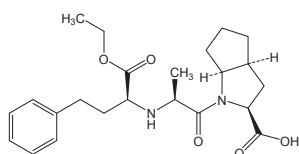
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S dan C_U berturut turut adalah kadar pseudoefedrin hidroklorida dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam mg per ml; r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

RAMIPRIL Ramipril



(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-karboksi-3-fenilpropil]alanil]oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-asam karboksilat, 1-etilester [87333-19-5]

$C_{23}H_{32}N_2O_5$

BM 416,5

Ramipril mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{32}N_2O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol.

Baku pembanding *Ramipril BPFI*, *Cemaran A Ramipril BPFI*, [(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-1-(metoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oksopropil]-oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-asam karboksilat] ($C_{22}H_{30}N_2O_5$ BM 402,48) tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Cemaran B Ramipril BPFI*, [(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-1-(metiletoksi)karbonil-3-fenilpropil]amino]-1-oksopropil]-oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-asam karboksilat] ($C_{24}H_{34}N_2O_5$ BM 430,54), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Cemaran C Ramipril BPFI*, [(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-1-etoksikarbonil-3-sikloheksilpropil]amino]-1-oksopropil]-oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-asam karboksilat] ($C_{23}H_{38}N_2O_5$ BM 422,56) tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Cemaran D Ramipril BPFI*, [etil(2*S*)-2-[(3*S*,5*aS*,8*aS*,9*aS*)-3-metil-1,4-dioksodekahidro-1*H*-siklopenta[e]pirolo[1,2-*a*]pirasin-2-il]-4-fenil-butanoat.] Ramipril diketopiperazin ($C_{23}H_{30}N_2O_4$ BM 398,50) tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ramipril BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +32,0° dan +38,0° dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per ml larutan zat dalam metanol asam klorida 0,1 M pada suhu 20°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan dengan tekanan 5 mmHg pada 60° selama 6 jam menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Paladium Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan secara Spektrofotometri serapan seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan cahaya <1191>.

Pengencer Buat campuran asam nitrat P-air (3:997).

Larutan blangko Timbang lebih kurang 150 mg magnesium nitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg logam paladium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 9 ml *asam klorida P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,02; 0,03 dan 0,05 µg per ml.

Larutan uji Timbang lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Tetapkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, pada emisi paladium 247,6 nm, menggunakan spektrofotometri serapan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan cahaya* <1191>. Spektrofotometer dilengkapi dengan lampu "hollow catode" paladium. Gunakan *Larutan blangko*. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar dalam µg per ml. Dari kurva yang diperoleh tetapkan kadar paladium, C_p dalam µg per ml. Hitung persentase paladium dalam zat dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C_p}{C_R} \right)$$

C_R adalah kadar ramipril dalam mg per ml *Larutan uji*.

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis tidak lebih dari 0,5%; cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; jumlah cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang lebih kurang 2 g *natrium perklorat P*, larutkan dalam campuran 0,5 ml *trietilamin P* dan 800 ml air; atur pH hingga 3,6±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 200 ml *asetonitril P*.

Larutan B Timbang lebih kurang 2 g *natrium perklorat P*, larutkan dalam campuran 0,5 ml *trietilamin P* dan 300 ml air; atur pH hingga 2,6 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 700 ml *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* yang telah disaring dan diawaudarakan seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI*, *Senyawa Sejenis A Ramipril BPFI*, *Senyawa Sejenis B Ramipril BPFI*, *Senyawa Sejenis C Ramipril BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ramipril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. [Catatan *Larutan uji* dipertahankan dalam keadaan dingin sampai saat disuntikkan.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 65°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-6	90	10	isokratik
6-7	90→75	10→25	gradien linier
7-20	75→65	25→35	gradien linier
20-30	65→25	35→75	gradien linier
30-40	25	75	isokratik
40-45	25→90	75→10	gradien linier
45-55	90	10	kesetimbangan kembali

[Catatan Jika perlu, atur perbandingan (75:25) untuk memperoleh eluasi ramipril antara 16 dan 19 menit setelah penyuntikan *Larutan baku*.]

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis A ramipril dan puncak ramipril tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi ramipril antara 16 dan 19 menit; faktor ikutan puncak ramipril antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A ramipril, ramipril, senyawa sejenis B ramipril, senyawa sejenis C ramipril dan senyawa sejenis D ramipril berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0; 1,3; 1,5; dan 1,6.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak ramipril dalam *Larutan baku* dan semua respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dan cemaran yang tidak diketahui dengan rumus:

$$100F \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif untuk senyawa sejenis; 2,4 untuk senyawa sejenis C ramipril dan 1,0 untuk cemaran lainnya; C_s adalah kadar *Ramipril BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar ramipril dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing

cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak ramipril dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium dodesil sulfat Buat larutan natrium dodesil sulfat 0,1%, atur pH hingga $2,4 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarkan.

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium dodesil sulfat-asetonitril P* (55:45). Atur pH hingga $2,75 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ramipril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per ml dan 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dengan 10 ml *asetonitril P*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *LI*, laju alir lebih kurang 1,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak ramipril dan puncak senyawa sejenis A ramipril tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom ditentukan dari puncak ramipril tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ramipril BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

RANITIDIN HIDROKLORIDA

Ranitidine Hydrochloride

N-[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-*N'*-metil-2-nitro-1,1-etenadiamina, hidroklorida
[66357-59-3]
 $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$ BM 350,87

Ranitidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5 % dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai kuning pucat; praktis tidak berbau; peka terhadap cahaya dan kelembaban. Melebur pada suhu lebih kurang 140° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembeding *Ranitidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI* [5-[[[(2-aminoetil)tio]metil]-*N,N*-dimetil-2-furanmetanamina, garam hemifumarat]; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Senyawa Sejenis B Ranitidin BPFI* [*N,N'*-Bis[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etendiamina]; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI* [*N*-[2-[[[5-[(Dimetilamino) metil]-2-furanil]metil]sulfinil]etil]-*N*-metil-2-nitro-1,1-etendiamina]; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya dan ditempat sejuk. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ranitidin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet (1 dalam 100.000), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ranitidin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 229 nm dan 315 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,75%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etilasetat P-isopropil alkohol P-amonium hidroksida P-air* (25:15:5:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 22,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,22 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* masing-masing hingga kadar 110 µg (*Enceran larutan baku A*); 66 µg (*Enceran larutan baku B*); dan 11 µg (*Enceran larutan baku C*) per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI* [5-[[[(2-aminoetil)tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina, garam hemifumarat] dalam *metanol P* hingga kadar 1,27 mg per ml.

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Ranitidin BPFI* [N,N'-Bis[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etendiamina] dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan identifikasi* pada lempeng kromatografi. Totolkan terpisah 10 µl *Larutan uji* dan tambahkan 10 µl *Larutan resolusi* di atas totolan tersebut. Biarkan totolan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* biarkan merambat hingga tidak kurang dari 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Paparkan uap iodum hingga bercak tampak. Amati lempeng, bandingkan intensitas tiap bercak *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*; *Enceran larutan baku A*, *B* dan *C*; dan *Larutan identifikasi*. Persyaratan kesesuaian sistem dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama pada kromatogram campuran *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* dan jika terlihat bercak dari *Enceran larutan baku C*. Jika bercak *Larutan uji* pada nilai R_f yang sama dengan bercak utama *Larutan identifikasi*, yang tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak utama *Enceran larutan baku A*, maka tidak lebih besar 0,5%. Tidak ada bercak lain dari *Larutan uji* yang mempunyai ukuran dan intensitas lebih besar dari bercak *Enceran larutan baku B* (0,35). Jumlah intensitas semua bercak lain *Larutan uji* menunjukkan tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium asetat P* 0,1 M (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan bertahap dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,112 mg (setara dengan 0,100 mg ranitidin basa) per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,112 mg per ml dan 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 112 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 1,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 322 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm sampai 30 cm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam luas puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak ranitidin hidroklorida dan *Senyawa Sejenis C BPFI* [N,N'-Bis[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etendiamina] (*senyawa sejenis C ranitidin*), tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak ranitidin hidroklorida tidak lebih dari 2,0; jumlah lempeng teoritis ditentukan dari puncak ranitidin hidroklorida tidak kurang 700 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur luas puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET RANITIDIN HIDROKLORIDA Ranitidine Hydrochloride Tablet

Tablet *Ranitidin Hidroklorida* mengandung *Ranitidin Hidroklorida*, $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, setara dengan ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ranitidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60°, selama 3 jam sebelum digunakan. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sama dengan puncak utama *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 100 mg ranitidin dengan 2 ml air dan saring; filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, yang terlarut dengan mengukur alikuot, jika perlu encerkan dengan air dan serapan larutan baku *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 314 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-isopropil alkohol P-amoniumhidroksida P-air* (25:15:5:1).

Penjerap Campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan uji Kocok sejumlah tablet dengan sejumlah *metanol P* hingga larut sempurna dan saring, hingga diperoleh larutan yang mengandung ranitidin 20 mg per ml (setara dengan ranitidin hidroklorida 22,4 mg per ml).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,22 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* masing-masing hingga kadar 110 µg per ml (*Enceran larutan baku A*); 66 µg per ml (*Enceran larutan baku B*); 22 µg per ml (*Enceran larutan baku C*); 11 µg per ml (*Enceran larutan baku D*).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI* (5[(2-amino-etil) tiometil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina, garam hemifumarat), larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,27 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku A*, *B*, *C*, dan *D* pada lempeng kromatografi. Totolkan terpisah 10 µl *Larutan uji* dan tambahkan 10 µl *Larutan resolusi* di atas totolan tersebut. Biarkan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tidak kurang dari 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Paparkan uap *iodum P* hingga bercak tampak. Amati lempeng, bandingkan intensitas bercak lain dari *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku A*, *B*, *C*, dan *D*. Persyaratan kesesuaian sistem dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama pada kromatogram campuran *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* dan jika bercak dapat diamati pada *Enceran larutan baku D* dan tidak ada bercak lain yang menunjukkan intensitas lebih besar dari *Enceran larutan baku A* (0,5%), dan tidak ada bercak lain yang menunjukkan intensitas lebih besar dari *Enceran larutan baku B* (0,3%). Jumlah intensitas seluruh bercak lain dari *Larutan uji* menunjukkan tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ranitidin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama 10 tablet, larutkan dengan 250 ml *Fase gerak*. Kocok dan campur hingga tablet hancur sempurna dan saring. Encerkan larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sama dengan *Larutan baku*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{314,40}{350,87} \right) \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 314,40 dan 350,87 berturut-turut adalah bobot molekul ranitidin dan ranitidin hidroklorida; *L* adalah jumlah ranitidin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar ranitidin dalam mg per ml *Larutan uji* (berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per tablet dan faktor pengenceran); r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI RANITIDIN

Ranitidine Injection

Injeksi Ranitidin adalah larutan steril Ranitidin Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung Ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ranitidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI* [5-[(2-Aminoetil)tio]metil]- N, N-dimetil-2-furanmetanamina, garam hemifumarat]; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI* [N-[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil] sulfinil]etil]- N-metil-2-nitro- 1,1-etendiamina]; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya dan ditempat sejuk. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama yang diperoleh pada *Larutan uji* dalam uji *Kemurnian kromatografi* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 7,0 unit Endotoksin FI per mg ranitidin.

pH <1071> Antara 6,7 dan 7,3.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Kemurnian kromatografi Jumlah intensitas seluruh bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih dari 5,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, encerkan dengan air hingga kadar ranitidin 25 mg per ml. [Catatan Sediaan injeksi dengan kadar yang lebih rendah, gunakan tanpa pengenceran seperti tertera pada *Prosedur*.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 560 µg per ml.

Larutan baku encer Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* yang diukur saksama dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 280 µg per ml (*Larutan*

baku encer A), 140 µg per ml (*Larutan baku encer B*), 84 µg per ml (*Larutan baku encer C*), 28 µg per ml (*Larutan baku encer D*) dan 14 µg per ml (*Larutan baku encer E*).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis Ranitidin A BPFI*, larutkan dalam metanol *P* hingga kadar lebih kurang 1,27 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku*, *Larutan baku encer A*, *B*, *C*, *D* dan *E*, sejumlah volume *Larutan uji*, yang setara dengan 250 µg ranitidin, pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Pada lempeng yang sama tapi pada titik penotolan yang lain, totolkan sejumlah volume yang sama *Larutan uji*, dan tambahkan 10 µl *Larutan resolusi* di atas totolan tersebut. Lakukan penetapan *Kemurnian kromatografi* seperti tertera pada *Ranitidin Hidroklorida*. Amati lempeng memakai uap iodum dan tandai bercak yang tampak. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku* dan *Larutan baku encer (A, B, C, D dan E)*. *Kesesuaian sistem* dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* dan ada bercak pada kromatogram *Larutan baku encer E*. Bercak lain selain bercak utama yang terbesar mempunyai ukuran dan intensitas tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku* (2,0%) dan tidak ada bercak lain yang ukuran dan intensitasnya lebih dari *Larutan baku encer A* (1,0%).

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ranitidin Hidroklorida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar ranitidin lebih kurang 0,1 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ranitidin $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dalam jumlah injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$C \left(\frac{314,40}{350,87} \right) \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

314,40 dan 350,87 berturut-turut adalah bobot molekul ranitidin dan ranitidin hidroklorida; *C* adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah ranitidin yang tertera pada etiket, dalam mg per ml injeksi; *D* adalah kadar ranitidin dalam mg per ml *Larutan Uji* berdasarkan jumlah yang dinyatakan pada etiket dan faktor pengenceran; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan larutan dalam dosis tunggal atau dosis ganda dalam wadah gelas tipe I, terlindung cahaya. Simpan di bawah 30°. Tidak boleh dibekukan.

TABLET REPAGLINIDA

Repaglinide Tablet

Tablet Repaglinida mengandung Repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Repaglinida BPFI; tidak boleh dikeringkan. Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI, Garam[(S)-3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butilamin, N-asetil-L-glutamat] ($C_{16}H_{26}N_2 \cdot C_7H_{11}N_5$ BM 435,6), tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran toluen P-metilen klorida P-metanol P (2:2:1)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg repaglinida, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 10 ml campuran metanol P-metilen klorida P (1:1), kocok selama 15 menit dan sentrifus.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml dapar pH 5,0 yang dibuat dengan mencampur 10,2 g asam sitrat monohidrat P dan 18,16 g natrium fosfat dibasa dihidrat P dengan 1000 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{27}H_{36}N_2O_4$ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat Buat larutan kalium fosfat dibasa P (1,5 dalam 1000), atur pH hingga 2,3 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-Dapar fosfat-metanol P (49:40:11).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 22 mg Repaglinida BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml ketiga, tambahkan 25 ml metanol P, encerkan dengan Media disolusi sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor fluorometri pada panjang gelombang eksitasi 244 nm dan panjang gelombang emisi 348 nm dan kolom 12,5 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 10 μ m. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor kapasitas, k' , lebih kurang 1,8; faktor ikutan antara 0,5 dan 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) Larutan baku dan Larutan uji, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam menggunakan 2 g serbuk tablet yang ditimbang saksama.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat pH 4,0, Dapar fosfat pH 2,5, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan uji dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku 3 Pipet 2,5 ml Larutan baku 2 ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fotodioda "array" 210 nm dan kolom 6 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 μ m. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor kapasitas, k' , untuk repaglinida dan senyawa sejenis A repaglinida berturut-turut lebih kurang 4,9 dan 1,2; resolusi, R , antara dua puncak tidak kurang dari 7,0; faktor ikutan antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku 3, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) Larutan baku 2 dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam Larutan uji dan r_s adalah respons puncak repaglinida dalam Larutan baku 2.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat pH 4,0 Buat larutan amonium fosfat monobasa P (2 dalam 1000) dan atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Dapar fosfat pH 2,5 Buat larutan amonium fosfat monobasa P (2 dalam 1000) dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Pengencer Buat campuran metanol P-Dapar fosfat pH 4,0 (7:3).

Fase gerak Buat campuran metanol P-Dapar fosfat pH 2,5 (7:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah Repaglinida BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 800 µg per ml.

Larutan baku 2 Pipet 5 ml Larutan baku 1 ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml Larutan baku 1, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 8 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml. Aduk selama 20 menit dengan pengaduk magnetik dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fotodioda "array" 245 nm dan kolom 6 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor kapasitas, k' , untuk repaglinida dan senyawa sejenis A repaglinida berturut-turut lebih kurang 4,9 dan 1,2; resolusi, R , antara dua puncak tidak kurang dari 7,0; faktor ikutan antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku 2, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku 2 dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dalam masing-masing tablet dengan rumus:

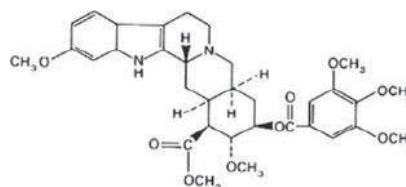
$$\left(\frac{VC}{8} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml Pengencer dalam Larutan uji; C adalah kadar Repaglinida BPFI dalam mg per ml Larutan baku 2; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku 2.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

RESERPIN

Reserpine



Metil 18β-hidroksi-11,17α-dimetoksi-3β,20α-yohimban-16β-karboksilat 3,4,5 trimetoksi benzoat (ester) [50-55-5]

$C_{33}H_{40}N_2O_9$

BM 608,68

Reserpin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau sampai agak kekuningan; tidak berbau. Terjadi warna gelap perlahan-lahan oleh cahaya langsung, lebih cepat terjadi dalam bentuk larutan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam asam asetat dan dalam kloroform; sukar larut dalam benzen; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding Reserpin BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Reserpin BPFI.

B. [Catatan Lakukan uji ini dengan cepat dan pemaparan cahaya minimum.] Larutkan 25,0 mg zat yang telah dikeringkan dalam 0,25 ml kloroform P dan campur dengan 30 ml metanol P yang telah dihangatkan hingga suhu 50°. Pindahkan campuran dengan bantuan metanol P hangat ke dalam labu tentukur 250-ml, dinginkan sampai suhu kamar dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 36 ml kloroform P dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) pada panjang gelombang antara 255 nm dan 350 nm, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Reserpin BPFI; menggunakan blangko campuran kloroform P-metanol P (36:14); daya serap

masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-larutan *amonium klorida P* 1% (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> pH lebih kurang 5,6.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Reserpin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Encerkan 1,0 ml larutan ini dengan 9,0 ml *Fase gerak* dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dengan rumus:

$$C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Reserpin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET RESERPIN

Reserpine Tablet

Tablet Reserpin mengandung reserpin, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Reserpin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Uapkan lebih kurang 2 ml larutan *Larutan uji*, yang diperoleh dari uji untuk *Alkaloid lain*, dalam tabung reaksi sampai kering, tambahkan pada residu 0,5 ml *asam asetat glasial P*, goyang selama 1 sampai 2 menit, tambahkan 1 ml larutan *vanilin P* dalam *asam klorida P* (1 dalam 50): terjadi warna merah muda yang kemudian menjadi merah lembayung tua dalam beberapa menit, atau jika larutan dihangatkan selama 10 detik hingga 20 detik.

Disolusi <1231>[Catatan Jangan ganti kertas saring dengan penyaring membran. *Reserpin* diserap oleh membran.]

Media disolusi: 500 ml *asam asetat 0,1 N*.

Alat Tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan asam p-toluen sulfonat Larutkan 1 g *asam p-toluen sulfonat P* dalam 100 ml *asam asetat glasial P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Reserpin BPFI*, larutkan dalam *asam asetat glasial P*, jika perlu diencerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam asetat glasial P* hingga kadar lebih kurang 0,1 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah alikuot dari filtrat larutan yang mengandung kurang lebih 11 µg *reserpin* ke dalam corong pisah 125 ml. Ekstraksi tiga kali masing-masing dengan 10 ml *kloroform P*, kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan baku*, 10 ml *Larutan uji* dan 10 ml *asam asetat glasial P* sebagai blangko, masukkan masing-masing ke dalam tiga tabung reaksi 50 ml yang berbeda. Pada masing-masing tabung tambahkan 10 ml larutan *asam p-toluen sulfonat P*, tutup, kocok perlahan. Panaskan dalam tangas uap selama 10 menit, angkat, dinginkan. Lakukan penetapan jumlah $C_{33}H_{40}N_2O_9$ yang terlarut dengan mengukur fluoresensi alikuot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang eksitasi 390 nm dan panjang gelombang emisi lebih kurang 480 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{33}H_{40}N_2O_9$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Larutan baku Masukkan 2,0 ml *Larutan baku (Larutan 1)* yang diperoleh seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Reserpin*, ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2 ml *kloroform P*, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam Erlenmeyer 50 ml bersumbat kaca. Tambahkan 2 ml air, hancurkan tablet menggunakan batang pengaduk kaca, panaskan di atas tangas uap selama lebih kurang 15 menit atau sampai tablet terdispersi. Dinginkan isi labu, ke luaran batang

pengaduk, bilas dengan 2 ml *kloroform P*, tutup labu, kocok kuat selama lebih kurang 2 menit. Masukkan isi ke dalam labu tentukur 50-ml dengan bantuan *etanol P*. Encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Saring melalui kertas saring, buang 25 ml filtrat pertama. Kumpulkan filtrat selanjutnya dalam Erlenmeyer bersumbat kaca (larutan ini stabil jika terlindung cahaya). Encerkan sejumlah filtrat dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

Pereaksi vanadium pentoksida-asam fosfat Jenuhkan asam fosfat *P* dengan vanadium pentoksida *P* dengan pengocokan secara mekanik selama 2 jam. Saring larutan melalui penyaring kaca masir porositas medium. (Pereaksi ini stabil dan dapat disimpan selama lebih kurang 30 hari tanpa perubahan komposisi). Pada hari penggunaan, buat pereaksi yang diencerkan, dengan mengencerkan 10 ml dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Masukkan secara terpisah ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml bersumbat kaca, masing-masing 5,0 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Pada tiap labu tambahkan 5,0 ml **Pereaksi vanadium pentoksida-asam fosfat** yang telah diencerkan, kocok kuat dan diamkan selama 30 menit. Ukur fluoresensi *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan fluorometer yang sesuai, diatur untuk memberikan aktivitas radiasi pada 400 nm dan ukur fluoresensi yang dihasilkan pada puncak emisi lebih kurang 500 nm. Hitung jumlah dalam µg reserpin per ml *Larutan uji* dengan rumus:

$$C_s \left(\frac{F_U}{F_S} \right)$$

C_s adalah kadar *Reserpin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; F_U dan F_S berturut-turut adalah fluoresensi yang diukur dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Alkaloid lain

Lakukan *Kromatografi Kolom* seperti pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Gunakan tanah silika untuk kromatografi *P* yang telah dicuci dengan asam.

Tabung kromatografi Tabung panjang lebih kurang 200 mm, diameter dalam lebih kurang 22 mm dan ujung bawah dekat ke luaran disempitkan. Pada bagian tabung yang disempitkan, masukkan sedikit kaca wol yang sebelumnya telah dicuci dengan *kloroform P* dan dikeringkan di udara.

Kolom kromatografi Campur 1 g *Penjerap* dengan 0,5 ml larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 50) yang dibuat baru dalam gelas piala 100 ml hingga campuran nampak halus dan basah merata, masukkan ke dalam tabung kromatografi dan tekan perlahan-lahan menggunakan batang pengaduk hingga ketebalan lebih kurang 7-9 mm. Campur homogen 1 g *Penjerap* dengan 0,5 ml larutan *asam sitrat P* (1 dalam 200) yang dibuat baru, masukkan ke dalam tabung kromatografi dan tekan perlahan menggunakan batang pengaduk. Campur homogen 1 g *Penjerap* dengan 0,5 ml air, masukkan ke

dalam *Tabung kromatografi*, tekan perlahan menggunakan batang pengaduk.

Campuran blangko Campur 1 ml *dimetil sulfoksida P* dan 2 g *Penjerap* dalam wadah yang sesuai, aduk hingga massa basah merata dan tidak ada gumpalan.

Larutan blangko Masukkan **Campuran blangko** ke dalam tabung kromatografi yang sudah dipersiapkan melalui corong. Bilas gelas piala dengan lebih kurang 1 g *Penjerap*, kemudian masukkan dalam tabung melalui corong. Bersihkan spatula, gelas piala dan corong dengan wol kaca yang sebelumnya telah dicuci dengan *kloroform P* dan dikeringkan di udara. Masukkan wol kaca ke dalam tabung, tekan ke bagian bawah kolom dengan batang pengaduk hingga tinggi kolom antara 55-65 mm. Bilas spatula, gelas piala dan corong dengan sejumlah pertama *kloroform P* yang digunakan untuk eluasi zat. Eluasi reserpin dengan 45 ml *kloroform P* [Catatan Eluasi kolom biasanya memerlukan waktu 4-8 menit.] Kumpulkan eluat dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 14 ml *metanol P*. Bilas ujung kolom dengan *kloroform P*, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan baku [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik untuk larutan ini.] Timbang saksama 25 mg *Reserpin BPFI*, larutkan dalam 0,25 ml *kloroform P*, campur dengan lebih kurang 30 ml *metanol P* yang sebelumnya telah dihangatkan hingga 50°. Masukkan campuran ke dalam labu tentukur 250-ml dengan penambahan *metanol P* hangat, dinginkan larutan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pada saat akan digunakan, pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 36 ml *kloroform P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Campuran uji Timbang tidak kurang dari 20 tablet, serbukkan dan ayak melalui pengayak 60 mesh. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 1 mg reserpin, tetapi tidak lebih dari 1 g serbuk, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml. Campur serbuk dengan lebih kurang 500 mg *Penjerap*, kemudian campur dengan 1 ml *dimetil sulfoksida P* (fase diam). Aduk hingga massa basah merata dan tidak ada gumpalan, biarkan selama 5 menit. Tambahkan 500 mg *Penjerap*. Aduk hingga rata. Tambahkan lagi sejumlah *Penjerap* hingga jumlah total yang ditambahkan 2 g, dispersikan secara merata.

Larutan uji Masukkan **Campuran uji** ke dalam kolom kromatografi melalui corong serbuk. Lakukan seperti tertera pada *Larutan blangko* dimulai dari "Bilas gelas piala dengan lebih kurang 1 g *Penjerap*."

Prosedur Ukur serapan ultraviolet *Larutan uji* pada panjang gelombang antara 255 nm dan 350 nm, menggunakan *Larutan blangko* dalam sel pembanding. Dengan cara yang sama, ukur serapan ultraviolet *Larutan baku* menggunakan campuran *kloroform P-metanol P* (3,6:1,4) sebagai blangko. Spektrum serapan kedua larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* dan perbandingan A_{268}/A_{295} untuk *Larutan uji* berbeda tidak lebih dari 4,0% dari *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam

mg, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{A_U}{A_S}$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang lebih kurang 268 nm. Hasil yang diperoleh berbeda tidak lebih 6,0% dibandingkan dengan yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Reserpin*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg reserpin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,8 μ m atau lebih halus.

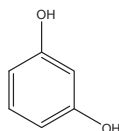
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Reserpin*. Hitung jumlah dalam mg reserpin, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Reserpin BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

RESORSINOL Resorcinol



Resorsinol [108-46-3]
 $C_6H_6O_2$

BM 110,11

Resorsinol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_6O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau hablur bentuk jarum, putih atau praktis putih; bau khas lunak; rasa manis diikuti rasa

pahit. Oleh pengaruh cahaya atau udara: berwarna agak merah muda.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam gliserol dan dalam eter; sukar larut dalam kloroform. Larutan (1 dalam 20) bereaksi netral atau asam terhadap kertas lakmus.

Baku pembanding *Resorsinol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Hindari kontak dengan logam.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Resorsinol BPFI*. Jika terdapat perbedaan, larutkan kedua zat uji dan baku pembanding masing-masing dalam *etanol mutlak P*, uapkan larutan hingga kering dan ulangi menggunakan sisa pengeringan.

B. Larutkan 100 mg zat dalam 2 ml *natrium hidroksida 1 N*, tambahkan 1 tetes *kloroform P*, panaskan: terjadi warna merah tua yang cerah. Tambahkan *asam klorida P* sedikit berlebih: warna menjadi kuning pucat.

C. Pada 10 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna ungu kebiruan yang berangsur-angsur hilang.

Suhu lebur <1021> Antara 109° dan 111°

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05 %

Fenol Panaskan hati-hati larutan (1 dalam 20): tidak tercium bau fenol.

Katekol Pada 10 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 2 tetes *asam asetat 1 N*, campur, tambahkan 0,5 ml *timbal(II) asetat LP*: tidak terjadi kekeruhan.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1,0%

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*

Fase gerak Buat campuran *heksan P-etil asetat P* (70:30)

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 17 kemudian nomor 1.

Volume penotolan 10 μ l.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam air hingga volume 500,0 ml. Pindahkan 25,0 ml ke dalam labu iodum, tambahkan 50,0 ml *brom 0,1 N LV*, encerkan dengan 50 ml air, tambahkan 5 ml *asam klorida P*, tutup labu. Kocok selama 1 menit, biarkan selama 2 menit, tambahkan 10 ml *kalium iodida LP* tutup sedikit dilonggarkan. Kocok, biarkan selama 5 menit, angkat tutup, bilas tutup dan leher labu dengan 20 ml air. Titrasi iodum yang

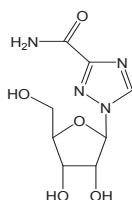
dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan indikator *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko. Dari volume *natrium tiosulfat 0,1 N LV* yang digunakan, hitung volume *brom 0,1 N* dalam ml yang digunakan oleh resorsinol.

Tiap ml brom 0,1 N
setara dengan 1,835 mg $C_6H_6O_2$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

RIBAVIRIN

Ribavirin



1-β-D-Ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-karboksamida
[36791-04-5]
 $C_8H_{12}N_4O_5$ BM 244,20

Ribavirin mengandung tidak kurang dari 98,9% dan tidak lebih dari 101,5% $C_8H_{12}N_4O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol absolut.

Baku pembanding *Ribavirin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ribavirin BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-amonium klorida 0,1 M* (9:2).

Penampak bercak Buat campuran *anisaldehida P-asam sulfat P-asam asetat glasial P-etanol P* (0,5:0,5:0,1:9)

Larutan uji 10 mg per ml.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Biarkan lempeng mengering di udara selama 15 menit. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyemprotkan *Penampak bercak*. Panaskan pada 110° selama 30 menit dan tandai bercak pada kromatogram.

Rotasi jenis <1081> Antara -33,5° dan -37,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 10 mg per ml pada suhu 20°.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50) dengan penambahan 0,2 ml *kalium klorida jenuh P* setiap 50 ml larutan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing puncak cemaran tidak lebih dari 0,25% dan jumlah puncak cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak kecuali puncak pelarut. Hitung persentase masing-masing puncak, kecuali puncak pelarut dan puncak ribavirin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_U} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_U adalah jumlah semua respons puncak kecuali puncak pelarut.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Atur pH air hingga 2,5±0,1 dengan penambahan *asam sulfat P*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ribavirin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 25 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *Fase gerak*, goyang dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 207 nm dan kolom 10 cm x

7,8 mm berisi bahan pengisi *L17*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada $65^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,7 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

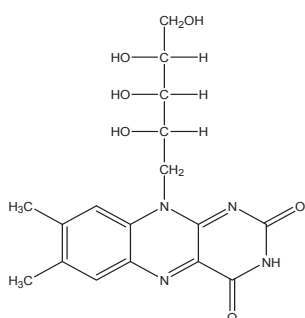
$$2000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Ribavirin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ribavirin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

RIBOFLAVIN

Riboflavin



Riboflavin [83-88-5]

$C_{17}H_{20}N_4O_6$

BM 376,36

Riboflavin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kuning hingga kuning jingga; bau lemah. Melebur pada suhu lebih kurang 280° . Larutan jernihnya netral terhadap lakmus. Jika kering tidak begitu dipengaruhi oleh cahaya terdifusi, tetapi dalam larutan sangat cepat terjadi peruraian, terutama jika ada alkali.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam etanol, dan dalam larutan natrium klorida 0,9%; sangat mudah larut dalam larutan alkali encer; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Riboflavin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Larutan 1 mg zat dalam 100 ml air dilihat dengan cahaya yang ditransmisikan larutan berwarna kuning pucat kehijauan, berfluoresensi hijau kekuningan intensif, yang dengan penambahan asam mineral atau alkali, fluoresensi hilang.

Rotasi jenis $<1081>$ Antara -115° dan -135° , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan dengan menggunakan larutan dalam *natrium hidroksida* 0,05 M bebas karbonat yang mengandung 50 mg per 10 ml, diukur dalam waktu 30 menit setelah disiapkan.

Susut pengeringan $<1121>$ Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam menggunakan 500 mg.

Sisa pemijaran $<301>$ Tidak lebih dari 0,3%.

Lumiflavin Buat kloroform bebas etanol *P* segar. Kocok 20 ml kloroform *P* secara hati-hati dengan 20 ml air selama 3 menit, alirkan lapisan kloroform dan cuci dua kali lagi dengan masing-masing 20 ml air. Saring kloroform melalui kertas saring, kemudian kocok selama 5 menit dengan 5 g *natrium sulfat anhidrat P*, biarkan selama 2 jam, dan dekantasi atau saring kloroform yang jernih. Lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 25 mg zat dengan 10 ml kloroform bebas etanol *P* selama 5 menit, saring; ukur serapan filtrat pada panjang gelombang 440 nm terhadap blangko kloroform bebas etanol *P*: tidak lebih dari 0,025.

Penetapan kadar Lakukan seluruh penetapan terlindung cahaya matahari langsung.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi lebih kurang 50 ml air. Tambahkan 5 ml asam asetat 6 N dan air secukupnya hingga lebih kurang 800 ml. Panaskan di atas tangas uap, terlindung cahaya sambil sering dikocok sampai larut. Dinginkan hingga suhu lebih kurang 25° , encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan larutan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga sesuai dengan sensitifitas dari fluorometer yang digunakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Riboflavin BPFI* dan dengan cara yang sama buat larutan hingga kadar setara dengan *Larutan uji*. Ukur intensitas fluoresensi pada panjang gelombang lebih kurang 530 nm (lebih baik pada panjang gelombang eksitasi lebih kurang 444 nm). Segera setelah pembacaan, tambahkan lebih kurang 10 mg *natrium hidrosulfid P*, aduk dengan pengaduk kaca hingga larut, dan ukur lagi fluoresensinya. Perbedaan kedua pembacaan menunjukkan intensitas fluoresensi *Larutan baku*. Dengan cara yang sama, ukur intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* yang ditetapkan pada lebih kurang 530 nm, sebelum dan sesudah penambahan

natrium hidrosulfat P. Hitung jumlah dalam μg Riboflavin, $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$, per ml pada *Larutan uji* dengan rumus :

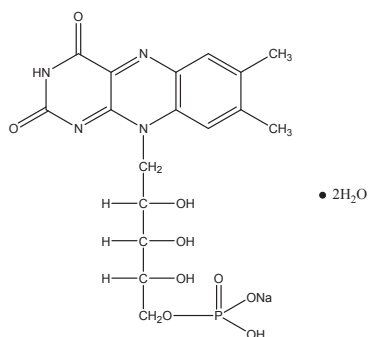
$$C \left(\frac{I_U}{I_S} \right)$$

C adalah kadar *Riboflavin BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; I_U dan I_S berturut-turut adalah harga fluoresensi yang telah dikoreksi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

RIBOFLAVIN NATRIUM FOSFAT

Riboflavin Phosphate Sodium



Riboflavin 5'-(natrium hydrogen fosfat) dihidrat [130-40-5]

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_9\text{P} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Anhidrat

BM 514,36

BM 478,33

Riboflavin Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 73,0% dan tidak lebih dari 79,0% $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; kuning jingga; bau lemah; higroskopik; dalam keadaan kering tidak dipengaruhi cahaya, dalam larutan dipengaruhi cahaya terjadi peruraian cepat.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Riboflavin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. *Riboflavin Fosfat BPFI*.

Identifikasi

A. Larutan 1 mg dalam 100 ml air dilihat dengan cahaya transmisi berwarna kuning pucat kehijauan dan menunjukkan fluoresensi hijau kekuningan intensif, yang hilang setelah ditambah asam mineral atau alkali.

B. Pada 500 mg tambahkan 10 ml *asam nitrat P*, uapkan campuran di atas air hingga kering, pijarkan sisa hingga karbon hilang. Larutkan sisa dalam 5 ml air,

saring; filtrat menunjukkan reaksi *Natrium* cara A, B dan *Fosfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara $37,0^\circ$ dan $42,0^\circ$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan dalam waktu 15 menit menggunakan larutan yang mengandung 150 mg per 10 ml dalam *asam klorida 5 N*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 100° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 25,0%.

Fosfat bebas Tidak lebih dari 1% sebagai PO_4 ; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan asam molibdat Encerkan 25 ml larutan *amonium molibdat P* (7 dalam 100) dengan air hingga 200 ml. Pada larutan ini tambahkan perlahan-lahan 25 ml *asam sulfat 7,5 N*, campur.

Larutan besi(II)sulfat Buat larutan segar *besi(II)sulfat P* dalam *asam sulfat 0,15 N* (1 dalam 10).

Larutan baku Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga kadar $44,0 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 10,0 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml yang berbeda, tambahkan 10,0 ml *Larutan asam molibdat* dan 5,0 ml *Larutan besi(II)sulfat* ke dalam tiap labu. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 700 nm, menggunakan campuran 10,0 ml air, 10,0 ml *Larutan asam molibdat* dan 5,0 ml *Larutan besi(II)sulfat* sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Riboflavin bebas dan riboflavin difosfat [Catatan Selama penetapan terlindung cahaya dan gunakan peralatan kaca aktinik rendah.] Riboflavin bebas tidak lebih dari 6,0% dan Riboflavin difosfat tidak lebih dari 6,0% sebagai Riboflavin, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Fase gerak Buat campuran 850 ml *kalium fosfat monobasa 0,054 M* dengan 150 ml *metanol P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 60 mg *Riboflavin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan hati-hati dalam 1 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100,0 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan

dalam 50 ml air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 8 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Riboflavin Fosfat BPFI* dalam air hingga kadar 2 mg per ml. Tambahkan *Fase gerak*, volume sama, campur. Pipet 8 ml larutan ini dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluorometri, yang diatur pada panjang gelombang eksitasi pada 440 nm dan filter emisi pada 470 nm atau atur pada lebih kurang 530 nm untuk detektor fluoresen yang menggunakan monokromator untuk pemilihan panjang gelombang emisi, dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Waktu retensi riboflavin 5'-monofosfat lebih kurang 20 menit sampai 25 menit dan waktu retensi relatif untuk masing-masing senyawa:

Riboflavin 3'4'-difosfat:	0,23
Riboflavin 3'5'-difosfat:	0,39
Riboflavin 4'5'-difosfat:	0,58
Riboflavin 3'-monofosfat:	0,70
Riboflavin 4'-monofosfat:	0,87
Riboflavin 5'-monofosfat:	1,00
Riboflavin	1,63

Resolusi, *R*, resolusi antara puncak riboflavin 4'-monofosfat dan riboflavin 5'-monofosfat tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif dari respons riboflavin 5'-monofosfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*, tetapkan puncak yang akan diukur dari kromatogram *Larutan uji* dengan membandingkan waktu retensi dengan puncak dari kromatogram *Larutan kesesuaian sistem*. Hitung persentase riboflavin bebas dengan rumus:

$$625C \left(\frac{r_F}{r_S} \right)$$

dan hitung persentase riboflavin dalam bentuk riboflavin difosfat dengan rumus:

$$625C \left(\frac{r_D}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Riboflavin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_F* adalah respons puncak riboflavin jika ada dari *Larutan uji*; *r_D* adalah jumlah respons puncak

salah satu dari tiga riboflavin difosfat dari *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak riboflavin dari *Larutan baku*.

Lumiflavin Lakukan penetapan menggunakan 35 mg zat, kocok dengan 10 ml *kloroform P* bebas alkohol (pembuatan *kloroform P* bebas alkohol, seperti tertera pada penetapan Lumiflavin dalam Riboflavin) selama 5 menit, saring; ukur serapan filtrat pada panjang gelombang 440 nm, terhadap blangko dengan *kloroform P* bebas alkohol: tidak lebih dari 0,025.

Penetapan kadar [Catatan Selama penetapan seluruh larutan terlindung cahaya aktinik dan gunakan peralatan dari kaca aktinik rendah.]

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 35 mg *Riboflavin BPFI* masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 20 ml *piridin P* dan 75 ml air, kocok sampai larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml kedua, tambahkan lebih kurang 4 ml *asam sulfat 0,1 N* agar diperoleh pH larutan antara 5,9 dan 6,1, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar *Larutan baku* yang diperoleh lebih kurang 0,35 µg riboflavin per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 20 ml *piridin P* dan 75 ml air kocok sampai larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml kedua, tambahkan lebih kurang 4 ml *asam sulfat 0,1 N* agar diperoleh pH larutan antara 5,9 dan 6,1, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur intensitas fluoresensi maksimum *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang lebih kurang 530 nm, menggunakan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 440 nm. Hitung jumlah dalam mg riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dalam riboflavin natrium fosfat yang digunakan dengan rumus:

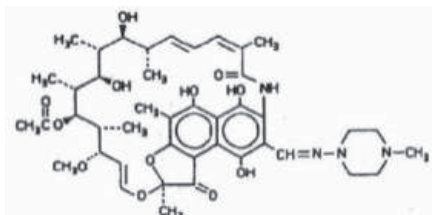
$$100C \left(\frac{I_U}{I_S} \right)$$

Segera setelah pembacaan, tambahkan lebih kurang 10 mg *natrium hidrosulfit P*, aduk dengan pengaduk kaca hingga larut dan ukur lagi fluoresensinya. *C* adalah kadar *Riboflavin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *I_U* dan *I_S* berturut-turut adalah intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

RIFAMPISIN

Rifamycin



5,6,9,17,19,21-Heksahidroksi-23-metoksi-2,4,12,16,18,20,22-heptametil-8-[N-(4-metil-1-piperazinil)formimidoil]-2,7-(epoksipentadeka [1,11,13]trienimino)naftol[2,1-b]furan-1,11-(2H)-dion 21-asetat [13292-46-1]

$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

BM 822,95

Rifampisin mengandung tidak kurang dari 95,5% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, cokelat merah.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam etil asetat dan dalam metanol.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Susut Pengeringan* <1121> pada sebagian zat, saat akan digunakan. *Rifampisin Kuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Rifampisin BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,5% rifampisin kuinon; tidak lebih dari 1% untuk senyawa sejenis lainnya; tidak lebih dari 3,5% untuk semua senyawa sejenis kecuali rifampisin kuinon dengan waktu retensi sampai tiga kali waktu retensi rifampisin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, Campuran pelarut, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 200 mg rifampisin masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Jika perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik sampai larut [*Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.*]

Larutan uji Pipet 5 ml larutan uji persediaan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda [*Catatan Suntikkan segera larutan ini dalam kromatografi.*]

Enceran larutan uji Pipet 10 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml yang lain, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda [*Catatan Suntikkan segera larutan terakhir ke dalam kromatografi.*]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatografi, ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap senyawa sejenis dengan rumus:

$$\left(\frac{r_n}{(r_D + 0,01 \sum r_{Ti})} \right)$$

r_n adalah luas puncak senyawa sejenis dari *Larutan uji*; r_D adalah luas puncak rifampisin dari *Enceran larutan uji*; $\sum r_{Ti}$ adalah jumlah semua luas puncak senyawa sejenis *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 136,1 g kalium fosfat monobasa *P* dalam lebih kurang 500 ml air, tambahkan 6,3 ml asam fosfat *P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P*-dapar fosfat-asam sitrat 1,0 M-natrium perklorat 0,5 M (510:350:100:20:20), saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 μ m atau lebih kecil dan awaudarkan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut Buat campuran air-asetonitril *P*-kalium fosfat dibasa 0,1 M-kalium fosfat monobasa 1,0 M-asam sitrat 1,0 M (640:250:77:23:10).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Rifampisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Jika perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik sampai larut [*Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 5 jam.*] Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda [*Catatan Suntikkan segera larutan ke dalam kromatografi.*]

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dengan menggunakan zat uji setara dengan 40 mg rifampisin.

Larutan resolusi Timbang sejumlah *Rifampisin BPFI* dan *Rifampisin Kuinon BPFI*, larutkan masing-masing dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Sistem Kromatografi <931> Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam repons puncak seperti pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak *rifampisin kuinon* dan puncak *rifampisin* tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti *Prosedur: efisiensi kolom* dari puncak *rifampisin* tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak.] Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif *rifampisin kuinon* dan *rifampisin* berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg *rifampisin*, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Rifampisin BPFI* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *rifampisin* yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat, terlindung dari panas berlebih.

KAPSUL RIFAMPISIN

Rifamycin Capsule

Kapsul *Rifampisin* mengandung $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Susut Penguapan* <1121> pada sebagian zat, saat akan digunakan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Rifampisin Kuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 3 µl larutan dalam *kloroform P* yang mengandung (1) zat uji yang dibuat dengan cara: gerus sejumlah isi kapsul setara lebih kurang 50 mg dengan 5 ml *kloroform P*, saring dan (2) *Rifampisin BPFI*, 10 mg per ml *kloroform P*, pada jarak yang sama dari tepi lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Biarkan bercak kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *kloroform P-metanol P* (90:10), biarkan merambat lebih kurang setengah tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Amati bercak merah pada lempeng: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

B. Waktu retensi puncak utama *rifampisin* dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe : 1: 100 rpm

Waktu : 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Rifampisin BPFI* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, dan dibuat bersamaan dalam tangas air selama 45 menit, dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 475 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0 %; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg isi kapsul.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan*.

Dapar fosfat, Fase gerak, Campuran pelarut, Pengencer, Larutan baku, Larutan resolusi, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat larutan yang mengandung 1,5 mg *rifampisin* per ml dengan cara sebagai berikut: Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur yang sesuai. Bilas cangkang kapsul dengan sedikit *Campuran pelarut*, masukkan cucian ke dalam labu tentukur, tambahkan *Campuran pelarut* hingga berisi lebih kurang empat per lima bagian. Lakukan seperti pada *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar*, mulai dengan “sonikasi selama lebih kurang 5 menit”.

Prosedur Lakukan seperti pada *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg *Rifampisin*, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam isi kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{LC}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah rifampisin dalam mg dalam kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar Rifampisin BPFI dalam mg per ml Larutan baku yang dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; *D* adalah kadar rifampisin dalam mg per ml Larutan uji, berdasarkan jumlah yang tertera pada tiap kapsul pada etiket dan tingkat pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat Larutkan 136,1 g kalium fosfat monobasa P dalam lebih kurang 500 ml air, tambahkan 6,3 ml asam fosfat P, encerkan dengan air hingga 1000 ml dan campur (pH 3,1±0,1)

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-Dapar fosfat-asam sitrat 1,0 M-natrium perklorat 0,5 M (510:350:100:20:20), saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Campuran pelarut Campuran asetonitril P-metanol P (1:1).

Pengencer Campuran air-asetonitril P-natrium fosfat dibasa 1,0 M-kalium fosfat monobasa 1,0 M-asam sitrat 1,0 M (640:250:77:23:10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Rifampisin BPFI, larutkan dalam Campuran pelarut hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml, bila perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda dan campur. [Catatan Gunakan Larutan baku kerja tersebut dalam waktu 5 jam.] Pipet 5 ml larutan baku kerja ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda: 1 ml larutan mengandung lebih kurang 0,03 mg Rifampisin BPFI. [Catatan Suntikkan Larutan baku ke dalam kromatograf dalam waktu 30 - 60 detik setelah dibuat.]

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, ke luarkan isi semua kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 300 mg rifampisin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml dan tambahkan lebih kurang 180 ml Campuran pelarut. Sonikasi selama lebih kurang 5 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan Campuran pelarut sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan asetonitril sampai tanda. [Gunakan Larutan ini dalam waktu 5 jam.] Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda. [Catatan Suntikkan Larutan uji ke dalam

kromatograf dalam waktu 30 sampai 60 detik setelah pembuatan.]

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah Rifampisin Kuinon BPFI, larutkan dalam Campuran pelarut hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 1,5 ml larutan ini dan 5,0 ml larutan baku kerja yang digunakan pada pembuatan Larutan baku ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7, ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif rifampisin kuinon dan rifampisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0 dan resolusi R, antara puncak rifampisin kuinon dan rifampisin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg Rifampisin, C₄₃H₅₈N₄O₁₂, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$10.000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Rifampisin BPFI dalam mg per ml Larutan baku dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

SUSPENSI ORAL RIFAMPISIN

Rifamycin Oral Suspension

Suspensi Oral Rifampisin mengandung Rifampisin, C₄₃H₅₈N₄O₁₂ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan rifampisin atau sejumlah kapsul rifampisin yang menunjukkan jumlah rifampisin dan buat suspensi oral rifampisin seperti berikut

Rifampisin 1,20 g
Sirup, secukupnya hingga 120 ml

Masukkan 1,20 g rifampisin, atau isi Kapsul Rifampisin, ke dalam lumpang. [Catatan Jika perlu, hancurkan dengan hati-hati isi kapsul dengan alu sampai menjadi serbuk halus.] Tambahkan lebih kurang 2 ml sirup ke dalam lumpang, gerus sampai menjadi pasta halus. Tambahkan lebih kurang 10 ml sirup, dan gerus sampai

menjadi suspensi. Lanjutkan penambahan sirup hingga 80 ml. Masukkan suspensi ini ke dalam botol kaca atau botol plastik kedap cahaya yang sudah dikalibrasi. Bilas lumpang dan alu berturut-turut dengan sedikit sirup dan tambahkan bilasan ke dalam botol, kocok kuat. Jika perlu, tambahkan *asam sitrat P* atau *natrium sitrat P* atur hingga pH 5,0. Tambahkan perisa jika diinginkan. Tambahkan sirup secukupnya hingga 120 ml dan kocok kuat sampai menjadi suspensi oral.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Susut Pengerinan* <1121> pada sebagian zat yang terpisah, saat akan digunakan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Rifampisin Kuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering.

pH <1071> Antara 4,5 dan 5,5.

Penetapan kadar *Dapar fosfat, Campuran pelarut, dan Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Rifampisin*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-Dapar fosfat-asam sitrat 1,0 M-natrium perklorat 0,5 M* (500:360:100:20:20), saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih kecil, dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-air* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Jika perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik sampai larut. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 1 jam.]

Larutan uji Pipet 5 ml suspensi yang dicampur segar dan bebas gelembung udara ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-ml encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>; kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif rifampisin kuinon dan rifampisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak rifampisin kuinon dan rifampisin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam suspensi oral rifampisin yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam botol kaca atau botol plastik tertutup rapat tidak tembus cahaya, dengan penutup tidak mudah dibuka anak. Simpan pada suhu ruang terkendali.

Gunakan dalam waktu 30 hari setelah dibuat menjadi suspensi oral.

RIFAMPISIN UNTUK INJEKSI

Rifamycin for Injection

Rifampisin untuk Injeksi mengandung Rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan susut pengeringan* <1121> pada sebagian zat yang terpisah, saat akan digunakan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Rifampisin Kuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi; gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *uji Identifikasi A* seperti tertera pada *Kapsul Rifampisin*; Buat larutan uji dengan melarutkan isi wadah dalam *kloroform P* hingga kadar rifampisin lebih kurang 10 mg per ml.

B. Waktu retensi puncak utama rifampisin *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mg Rifampisin; lakukan penetapan dengan cara berikut: Larutkan *rifampisin untuk injeksi* dalam air bebas endotoksin hingga diperoleh larutan induk 10 mg per ml. Encerkan larutan induk secara

kuantitatif, dan bertahap jika perlu, dengan air bebas endotoksin hingga kadar 0,12 mg per ml rifampisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 7,8 dan 8,8; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung rifampisin 60 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Larutan dapar fosfat, Fase gerak, Campuran pelarut, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Rifampisin*.

Larutan uji 1 (Menggunakan wadah dosis tunggal); Konstitusikan *Rifampisin untuk injeksi* dengan jumlah volume air yang diukur saksama, setara dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam setelah pembuatan.] Ke luaran seluruh isi, menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai, pindahkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 6 mg rifampisin per ml. [Catatan Gunakan larutan induk ini dalam waktu 5 jam setelah pembuatan.] Encerkan sejumlah volume larutan induk yang diukur saksama secara kuantitatif dan bertahap dengan *Campuran pelarut* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,02 mg per ml [Catatan Siapkan larutan ini segera sebelum disuntikkan ke dalam kromatograf.]

Larutan uji 2 (pada etiket dinyatakan jumlah Rifampisin dalam sejumlah tertentu volume larutan konsitusi); rekonstitusi *Rifampisin untuk injeksi* dalam sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam setelah pembuatan.] Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan induk ini dalam waktu 5 jam setelah pembuatan.] Pipet 10 ml larutan induk ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda dan campur. [Catatan Siapkan larutan ini segera sebelum disuntikkan ke dalam kromatograf.]

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Rifampisin*. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ yang dikeluarkan dari wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; *L* adalah jumlah rifampisin yang tertera pada etiket dalam mg, dalam wadah atau dalam volume larutan konstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar dalam mg per ml rifampisin dalam *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

KAPSUL RIFAMPISIN DAN ISONIAZID Rifamycin and Isoniazid Capsule

Kapsul Rifampisin dan Isoniazid mengandung $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dan mengandung $C_6H_7N_3O$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Jika Kapsul Rifampisin dan Isoniazid dituliskan dalam resep tanpa keterangan jumlah Rifampisin dan Isoniazid, maka sediaan mengandung 300 mg Rifampisin dan 150 mg Isoniazid.]

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Susut Penguapan* <1121> pada sebagian zat, saat akan digunakan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Isoniazid BPFI*; keringkan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Masukkan sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 120 mg rifampisin ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 20 ml *metanol P* dan kocok beberapa menit. Saring suspensi melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih kecil, buang beberapa ml filtrat pertama. Encerkan filtrat dengan *aseton P* volume sama dan campur.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Rifampisin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 6 mg per ml. Tambahkan *aseton P* volume sama dan campur. Larutkan sejumlah *Isoniazid BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 2,5 mg per ml. Tambahkan *aseton P* volume sama dan campur.

Volume penotolan 2 µl.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-asam asetat glisial P* (100:1).

B. Waktu retensi puncak utama rifampisin dan isoniazid dalam kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ yang terlarut dengan metode sebagai berikut.

Dapar fosfat Larutkan 15,3 g kalium fosfat dibasa P dan 80,0 g kalium fosfat monobasa P dalam lebih kurang 500 ml air, diencerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku isoniazid Timbang saksama lebih kurang 66 mg Isoniazid BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 66 mg Rifampisin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 10 ml asam klorida 0,1 N dan campur. Tambahkan 50,0 ml Larutan baku isoniazid encerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai tanda. [Catatan Siapkan larutan segera sebelum penetapan, dan tempatkan dalam tangas disolusi pada awal penetapan.]

Larutan baku Pada akhir penetapan, pipet 5 ml alikuot Larutan baku persediaan dan 10 ml Larutan dapar fosfat ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Jika mungkin larutan segera dianalisa, jika tidak dalam waktu 3 jam setelah pengenceran akhir.]

Larutan uji Pada akhir penetapan, pipet 25 ml alikuot dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. Biarkan dingin selama lebih kurang 10 menit, dan pipet 5 ml filtrat dan 10 ml Dapar fosfat ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Jika mungkin larutan segera dianalisa, jika tidak dalam waktu 3 jam setelah pengenceran akhir.]

Lakukan penetapan jumlah Rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ yang terlarut dengan mengukur Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 475 nm.

Lakukan penetapan jumlah isoniazid ($C_6H_7N_3O$) yang terlarut dengan menggunakan metode berikut.

Fase gerak Buat campuran air-Dapar fosfat-metanol P (850:100:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L1, ukuran partikel 10 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak isoniazid.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) Rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ dan tidak kurang dari 80% (Q) Isoniazid, $C_6H_7N_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%, lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg isi kapsul.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutkan 1,4 g natrium fosfat dibasa P dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan asam fosfat P.

Larutan A Buat campuran asetonitril P-Dapar (4:96), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran asetonitril P-Dapar (55:45) saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Rifampisin BPFI dan Isoniazid BPFI dalam campuran Dapar dan metanol P (96:4) hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,16 dan 0,08 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 10 menit.]

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 10 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul yang setara dengan lebih kurang 8 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan lebih kurang 90 ml Dapar. Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan Dapar sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L1 yang dideaktivasi dengan basa dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi dengan program sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A(%)	Larutan B(%)	Eluasi
0	100	0	keseimbangan
0-5	100	0	isokratik
5-6	100→0	0→100	gradien linier
6-15	0	100	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; waktu retensi relatif rifampisin dan isoniazid berturut-turut lebih kurang 2,6 dan 1,0; efisiensi kolom rifampisin dan isoniazid berturut-turut tidak kurang dari 50.000 dan 6.000 lempeng teoritik, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$), dan isoniazid, ($C_6H_7N_3O$), dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Rifampisin BPFI* atau *Isoniazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan hindari paparan panas yang berlebihan.

TABLET RIFAMPISIN, ISONIAZID, DAN PIRAZINAMIDA **Rifamycin, Isoniazid and Pyrazinamide Tablet**

Tablet *Rifampisin*, *Isoniazid* dan *Pirazinamida* mengandung *Rifampisin* $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, *Isoniazid* $C_6H_7N_3O$, dan *Pirazinamida* $C_5H_5N_3O$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isoniazid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Pirazinamida BPFI*; lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan *Penetapan susut pengeringan* <1121> pada sebagian zat yang terpisah, saat akan digunakan. Hindari kontak dengan udara. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 120 mg *rifampisin* masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20 ml *metanol P* dan kocok beberapa menit. Saring suspensi melalui penyaring dengan porositas 1 μ m atau lebih halus, buang beberapa ml filtrat pertama. Encerkan filtrat dengan *aseton P* dalam volume sama, campur.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Rifampisin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 6 mg per ml. Tambahkan *aseton P* dalam volume sama, dan campur. Larutkan sejumlah *Isoniazid BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 2,5 mg per ml. Tambahkan *aseton P* dalam jumlah sama, dan campur. Larutkan sejumlah *Pirazinamida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 15 mg per ml. Tambahkan *aseton P* dalam volume sama, dan campur.

Volume Penotolan 2 μ l.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-asam asetat glisial P* (100:1).

B. Waktu retensi puncak utama *rifampisin*, *isoniazid*, dan *pirazinamida* pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan LP tanpa pepsin.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Tentukan jumlah $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ yang terlarut dengan metode sebagai berikut.

Larutan baku persediaan Buat larutan *Isoniazid BPFI* dan *Pirazinamida BPFI* dalam *Media disolusi* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,22 mg dan 1,3 mg per ml. Gunakan larutan ini pada hari yang sama.

Larutan baku antara Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Rifampisin BPFI*, masukan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 50,0 ml *Larutan baku persediaan*, dan goyang sampai larut. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Masukkan labu ke dalam tangas disolusi segera sebelum dilakukan disolusi tablet. Angkat labu dari tangas bersamaan dengan dilakukannya pengambilan larutan.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 ml filtrat alikuot ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Prosedur Secara berurutan ukur serapan ultraviolet pada panjang gelombang 475 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg *rifampisin*, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, yang terlarut dengan rumus:

$$4500C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dan 80% (Q) *rifampisin*, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tentukan jumlah *isoniazid* $C_6H_7N_3O$ dan *pirazinamida* $C_5H_5N_3O$ yang terlarut dengan metode berikut.

Fase gerak Buat campuran air-kalium fosfat monobasa 1 M-asetonitril P (860:100:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan asam *isonikotinat P* dengan kadar lebih kurang 0,125 mg per ml dalam *Media disolusi*. Pipet 10 ml larutan ini dan 4 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 15 ml kalium fosfat dibasa 1 M dan 30 ml *Fase gerak*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 15 ml *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 15 ml kalium fosfat dibasa 1 M dan 30 ml *Fase gerak*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini

dalam waktu 20 jam.

Larutan uji Ambil 60 ml aliquot, saring, buang 20 ml filtrat pertama. Sentrifus filtrat selama 5 menit. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 15 ml kalium fosfat dibasa 1 M dan 30 ml Fase gerak. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Gunakan larutan ini dalam waktu 20 jam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L44. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; waktu retensi relatif asam isonikotinat, pirazinamida dan isoniazid berturut-turut adalah lebih kurang 0,7; 1,0 dan 1,8 dan resolusi, R , antara puncak asam isonikotinat dan pirazinamida tidak kurang dari 2,5 dan antara pirazinamida dan isoniazid tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur. Simpangan baku relatif respons pirazinamida dan isoniazid pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg Isoniazid, $C_6H_7N_3O$, yang terlarut dengan rumus:

$$6000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Isoniazid BPFI dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isoniazid dari Larutan uji dan Larutan baku.

Hitung jumlah dalam mg pirazinamida, $C_5H_5N_3O$, yang terlarut dengan rumus yang sama, menggunakan Pirazinamida BPFI sebagai pengganti Isoniazid BPFI, dan pirazinamida sebagai pengganti isoniazid.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) isoniazid, $C_6H_7N_3O$ dan tidak kurang dari 75% (Q) pirazinamida, $C_5H_5N_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg tablet yang diserbukkan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutkan 1,4 g kalium fosfat dibasa P dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan asam fosfat P.

Larutan A Buat campuran Dapar-asetonitril P (96:4) saring dan awaudarkan.

Larutan B Buat campuran Dapar-asetonitril P (45:55) saring dan awaudarkan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Rifampisin BPFI, Isoniazid BPFI dan Pirazinamida BPFI larutkan dalam campuran Dapar-metanol P (96:4) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,16; 0,08 dan 0,43 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan ini dalam 10 menit.]

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 8 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan lebih kurang 90 ml Dapar. Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan mencapai keseimbangan pada suhu ruang, encerkan dengan Dapar sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L1 yang dideaktivasi dengan basa, dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi yang diprogram seperti tabel berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Keseimbangan
0-5	100	0	Isokratik
5-6	100→0	0→100	Gradien linier
6-15	0	100	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; waktu retensi relatif rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut adalah lebih kurang 1,8, 0,7 dan 1,0 dan resolusi, R , antara puncak isoniazid dan pirazinamida tidak kurang dari 4; efisiensi kolom untuk rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut tidak kurang dari 50.000, 6.000 dan 10.000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dan pirazinamida, $C_5H_5N_3O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Rifampisin BPFI, dalam mg per ml yang

dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, atau *Isoniazid BPFI* atau *Pirazinamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan pada suhu ruang terkendali.

TABLET RIFAMPISIN, ISONIAZID, PIRAZINAMIDA DAN ETAMBUTOL HIDROKLORIDA

Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Hydrochloride tablet

Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida mengandung Rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, Isoniazid, $C_6H_7N_3O$, Pirazinamida, $C_5H_5N_3O$ dan Etambutol Hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Etambutol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Isoniazid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Pirazinamida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan *Penetapan susut pengeringan* <1121> pada sebagian zat yang terpisah, saat akan digunakan. Hindari kontak dengan udara. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dan di tempat dingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama rifampisin, isoniazid, dan pirazinamida pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamida*.

B. Waktu retensi puncak utama etambutol *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan Kadar Etambutol Hidroklorida*.

Disolusi < 1231>

Dapar natrium fosfat 10 mM pH 6,8 Larutkan 7 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 5 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Media disolusi: 900 ml *dapar natrium fosfat 10 M pH 6,8*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah rifampisin $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid $C_6H_7N_3O$, pirazinamida $C_5H_5N_3O$ dan etambutol hidroklorida $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ yang terlarut menggunakan alikuot dan menggunakan prosedur seperti tertera pada *Penetapan Kadar Rifampisin,*

Isoniazid dan Pirazinamida, dan Penetapan Kadar Etambutol Hidroklorida.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid, $C_6H_7N_3O$, pirazinamida, $C_5H_5N_3O$ dan etambutol hidroklorida $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg tablet yang diserbukkan.

Penetapan kadar Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamida Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 1,4 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (96:4), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Dapar fosfat* (55:45), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi* jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI, Isoniazid BPFI dan Pirazinamida BPFI*, larutkan dalam campuran *Dapar fosfat-metanol P* (96:4) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,16 ; 0,08 dan 0,43 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan ini dalam 10 menit.]

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 8 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan lebih kurang 90 ml *Dapar fosfat*. Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan mencapai kesetimbangan pada suhu ruang, encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dideaktivasi dengan basa dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan *Kromatografi* yang diprogram seperti tabel berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	kesetimbangan
0-5	100	0	isokratik
5-6	100→0	0→100	gradien linier
6-15	0	100	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif rifampisin, isoniazid

dan pirazinamida berturut-turut adalah lebih kurang 1,8; 0,7 dan 1,0; dan resolusi, R , antara puncak isoniazid dan pirazinamida tidak kurang dari 4; efisiensi kolom untuk rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut adalah tidak kurang dari 50.000, 6000 dan 10.000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dan pirazinamida, $C_5H_5N_3O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar baku pembanding dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Etambutol hidroklorida Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 1,4 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Dapar trietilamin Campur 1,0 ml *trietilamin P* dan 1 liter air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar trietilamin* (50:50), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 30 mg etambutol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 90 ml *Pengencer*. Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan mencapai kesetimbangan pada suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring, buang 10 ml filtrat pertama.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10* dideaktivasi dengan basa, ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg etambutol hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Etambutol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkontrol.

RIMPANG PODOFILI Podophyll Root

Rimpang Podofili adalah rimpang dan akar kering *Podophyllum peltatum* Linne (Familia Berberidaceae), mengandung tidak kurang dari 5,0% resin podofilin.

Makroskopik Terdiri dari rimpang berbentuk hampir silindris, bergabung termampat atau rata pada permukaan atas dan bawah, kadang-kadang bercabang. Potongan rimpang panjang sampai 20 cm, dengan bintik-bintik berdiameter 2 mm sampai 9 mm, beberapa bintik agak menebal. Rimpang berwarna merah sampai cokelat kekuningan terang, berkeriput membujur atau hampir rata, dengan bekas tempat sisik daun yang tidak beraturan atau berbentuk-V; beberapa bintik melingkar, bagian atasnya mempunyai bekas tempat duduk batang dan tunas atau dasar batang yang lebar dan bundar. Pada bagian yang lebih bawah terdapat bekas tempat akar atau akar dengan panjang 2 cm sampai 7 cm dan tebal 2 mm. Patahan pendek dan lunak, permukaan patahan berwarna jingga kekuningan sampai kuning pucat atau putih abu-abu.

Mikroskopik rimpang Bagian luar rimpang terdiri dari epidermis berwarna cokelat yang sering terlihat rusak dan 1 sampai 3 lapis sel gabus berwarna cokelat sampai hijau pudar; korteks selebar lebih kurang 20 lapis sel, berupa sel-sel yang hampir isodiametrik, berisi butir pati tunggal atau majemuk, dan resin serta hablur kalsium oksalat bentuk roset pada sel yang tersebar dari bintik-bintik rimpang: lingkaran 16 sampai 34 berkas pengangkut kolateral terbuka dipisahkan oleh deretan sel yang agak lebar, tiap berkas pengangkut mempunyai beberapa pembuluh yang berlignin, kambium yang kadang-kadang tidak mudah dikenal dan lapisan floem yang agak lebar. Empulur dengan sel-sel yang agak bulat dan berisi butir pati serta resin yang berwarna cokelat kemerahan. Akar terdiri dari lapisan epidermis dengan sel yang bergabus berwarna kecokelatan dan selapis sel hipodermis; korteks yang lebar dengan sel hampir isodiametrik, berdinding tipis; endodermis mudah dikenal dengan sel memanjang

tangensial, dengan penebalan yang seragam; berkas pengangkut 4 sampai 7 deret.

Mikroskopik serbuk Serbuk berwarna cokelat pucat sampai kuning lemah. Bau lemah, rasa pahit tidak enak. Banyak butir pati tunggal atau majemuk, butir pati majemuk tersusun dari 2 sampai 6 butir, butir pati tunggal berbentuk bulat, cembung datar sampai cembung bersudut, atau poligonal, berdiameter sampai 20 μm ; kadang-kadang terdapat hablur kalsium oksalat bentuk roset, diameter sampai 80 μm ; pembuluh dengan penebalan bentuk noktah sederhana atau bentuk jala; fragmen sel-sel parenkim pati dan resin dan sel gabus berwarna cokelat kemerahan sampai kuning.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Bahan organik asing Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 10 g rimpang yang telah diserbuk halus, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml, tambahkan 35 ml *etanol P* dan refluks di atas tangas uap selama 3 jam. Pindahkan campuran ke dalam perkolator kecil; lakukan perkolasi perlahan-lahan dengan *etanol P* hangat hingga diperoleh 95 ml perkolat. Dinginkan, tambah *etanol P* secukupnya hingga diperoleh 100,0 ml perkolat; campur. Pipet 10 ml perkolat ke dalam corong pisah kedua; cuci lapisan asam tiga kali dengan 15 ml campuran *kloroform P-etanol P* (2:1), tuangkan cairan pencuci ke dalam corong pisah kedua. Tambahkan 10 ml larutan *asam klorida P* (7 dalam 500) ke dalam campuran, kocok dan biarkan memisah, pindahkan lapisan *kloroform* ke dalam labu yang telah ditara. Cuci lapisan asam tiga kali, tiap kali dengan 15 ml campuran *kloroform P-etanol P* (2:1) masukkan cairan pencuci ke dalam labu di atas. Uapkan campuran di atas tangas uap hingga lebih kurang 1 ml, tambahkan 5 ml *etanol mutlak P*, uapkan lagi hingga kering. Keringkan residu pada suhu 80° selama 4 jam: bobot residu adalah bobot resin dalam 1 g rimpang yang ditetapkan.

INJEKSI RINGER

Ringer Injection

Injeksi Ringer adalah larutan steril dari Natrium Klorida, Kalium Klorida, dan Kalsium Klorida dalam *Air untuk Injeksi*; tiap 100 ml mengandung tidak kurang dari 323,0 mg dan tidak lebih dari 354,0 mg natrium (Na, setara dengan tidak kurang dari 820,0 mg dan tidak lebih dari 900,0 mg sebagai NaCl), tidak kurang dari 14,9 mg dan tidak lebih dari 16,5 mg kalium (K, setara dengan tidak kurang dari 28,5 mg dan tidak lebih dari 31,5 mg KCl), tidak kurang dari 8,20 mg dan tidak lebih dari 9,80 mg kalsium (Ca, setara dengan tidak kurang dari 30,0 mg dan tidak

lebih 36,0 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), dan tidak kurang dari 523,0 mg dan tidak lebih dari 580,0 mg klorida (Cl, sebagai NaCl, KCl dan $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), Injeksi Ringer tidak boleh mengandung bahan antimikroba.

[*Catatan Injeksi Ringer mengandung ion kalsium, klorida, kalium dan natrium berturut-turut setara dengan lebih kurang 4,5; 156; 4 dan 147,5 miliekuivalen per liter. Larutkan 8,6 g natrium klorida; 300 mg kalium klorida dan 330 mg kalsium klorida dalam Air untuk Injeksi hingga 1000 ml, saring hingga jernih, masukkan dalam wadah yang sesuai dan sterilkan.*]

Baku pembanding Endotoksin BPF1; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi seluruh isi; gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Untuk *Natrium*, dan *Kalium* dengan reaksi nyala; untuk *Kalsium* dengan reaksi amonium oksalat; untuk *Klorida* dengan reaksi *Klorida* cara A, B, atau C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per ml.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 0,3 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 67 ml hingga lebih kurang 20 ml, tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar kalsium [*Catatan Kadar larutan baku dan larutan uji dapat dimodifikasi untuk memperoleh kurva spektrofotometer serapan atom.*]

Larutan lantanum klorida Masukkan 17,69 g lantanum klorida ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 1 ml air, dan tambahkan hati-hati 50 ml *asam klorida P*, campur dan biarkan dingin, encerkan dengan air sampai tanda.

Enceran asam klorida Buat campuran 6,75 ml *asam klorida P* dengan air hingga 3000 ml.

Larutan blangko Pipet 5 ml *Larutan lantanum klorida* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Enceran asam klorida* sampai tanda.

Larutan persediaan kalsium Masukkan 499,5 mg kalsium karbonat baku primer ke dalam labu tentukur 200-ml, dan tambahkan 10 ml air. Tambahkan hati-hati 5 ml *Enceran asam klorida*, goyang sampai kalsium karbonat larut, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung kalsium, Ca 1000 μg per ml.

Larutan baku Ke dalam 3 labu tentukur 100-ml masing-masing berisi 5,0 ml *Larutan lantanum klorida*, pipet 1 ml; 1,5 ml; 2 ml *Larutan persediaan kalsium*. Encerkan tiap labu dengan *Enceran asam klorida* sampai

tanda. Masing-masing larutan mengandung kalsium, Ca, 10,0 µg; 15,0 µg; dan 20,0 µg per ml.

Larutan uji Pipet 20 ml *Injeksi Ringer* setara dengan lebih kurang 1,8 mg kalsium, Ca, ke dalam labu tentukur 100-ml berisi 5,0 ml *Larutan lantanum klorida*, encerkan dengan *Enceran asam klorida* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi kalsium pada 422,7 nm, dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu tabung katode kalsium dan nyala asetilen udara, terhadap blangko. Gambarkan kurva dari serapan larutan baku terhadap kadar kalsium dalam µg per ml, dengan menghubungkan 3 titik. Hitung kadar kalsium dalam mg per 100 ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$0,5(C)$$

C adalah kadar kalsium dalam µg per ml *Larutan uji*.

Penetapan kadar kalium

Larutan baku persediaan Timbang 190,7 mg kalium klorida P yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 ml air, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 100 µg kalium.

Larutan baku Larutkan 1,093 g natrium klorida P ke dalam 100,0 ml air, masukkan masing-masing 10,0 ml larutan ini ke dalam 5 labu tentukur 100-ml berisi 10,0 ml larutan bahan pembasah nonionik yang sesuai (1 dalam 500). Pada salah satu labu, tambahkan dengan air sampai tanda, dan gunakan sebagai blangko. Ke dalam 4 labu lain masukkan berturut-turut 5,0 ml; 10,0 ml; 15,0 ml dan 20,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 ml *Injeksi Ringer* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml larutan bahan pembasah nonionik yang sesuai (1 dalam 500), encerkan dengan air sampai tanda.

Kurva baku Atur fotometer nyala hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 766 nm dan transmitans nol menggunakan blangko kemudian transmitans 100% menggunakan *Larutan baku* yang paling pekat. Ukur transmitans semua *Larutan baku* dan buat kurva transmitans terhadap kadar kalium.

Prosedur Atur alat seperti tertera pada *Kurva baku*, ukur transmitans *Larutan uji* dan hitung kadar kalium dalam mg per 100 ml injeksi.

Penetapan kadar natrium

Larutan baku persediaan Timbang 254,2 mg natrium klorida P yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 ml air, masukkan dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 100 µg natrium.

Larutan baku Masukkan masing-masing 10,0 ml larutan bahan pembasah nonionik yang sesuai (1 dalam 500) ke dalam 5 labu tentukur 100-ml. Pada salah satu labu, tambahkan air sampai tanda dan gunakan sebagai

larutan blangko. Ke dalam 4 labu lain berturut-turut masukkan 5,0 ml; 10,0 ml; 15,0 ml dan 20,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Injeksi Ringer* ke dalam labu tentukur 1000-ml berisi 100,0 ml larutan bahan pembasah nonionik yang sesuai (1 dalam 500), encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kurva baku* dan *Prosedur* dalam *Penetapan kadar kalium*, atur fotometer nyala hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 589 nm. Hitung kadar natrium dalam mg per 100 ml injeksi.

Penetapan kadar klorida Pipet 10 ml *Injeksi Ringer* ke dalam wadah porselen, tambahkan 140 ml air dan 1 ml *diklorofluorescein LP* dan campur. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga perak klorida menggumpal dan campuran berubah menjadi merah muda lemah.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

INJEKSI RINGER LAKTAT Ringer Lactate Injection

Injeksi Ringer Laktat adalah larutan steril dari Kalsium Klorida, Kalium Klorida, Natrium Klorida dan Natrium Laktat dalam *Air untuk Injeksi*; tiap 100 ml mengandung tidak kurang dari 285,0 mg dan tidak lebih dari 315,0 mg natrium (sebagai NaCl dan C₃H₅NaO₃), tidak kurang dari 14,1 mg dan tidak lebih dari 17,3 mg kalium (K, setara dengan tidak kurang dari 27,0 mg dan tidak lebih dari 33,0 mg KCl), tidak kurang dari 4,90 mg dan tidak lebih dari 6,00 mg kalsium (Ca, setara dengan tidak kurang dari 18,0 mg dan tidak lebih dari 22,0 mg CaCl₂·2H₂O), tidak kurang dari 368,0 mg dan tidak lebih dari 408,0 mg klorida (Cl, sebagai NaCl, KCl dan CaCl₂·2H₂O), dan tidak kurang dari 231,0 mg dan tidak lebih dari 261,0 mg laktat (C₃H₅O₃, setara dengan tidak kurang dari 290,0 mg dan tidak lebih dari 330,0 mg C₃H₅NaO₃). Injeksi Ringer Laktat tidak boleh mengandung bahan antimikroba.

[Catatan *Injeksi Ringer Laktat* mengandung kalsium, kalium dan natrium berturut-turut lebih kurang 2,7; 4 dan 130 miliekuivalen per liter.]

Baku pembanding *Natrium Laktat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi seluruh isi; gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi nyala yang tertera pada *Natrium* dan *Kalium*, reaksi *Amonium Oksalat* yang tertera pada *Kalsium* dan reaksi *Klorida* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Waktu retensi puncak laktat *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar laktat*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per ml.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5.

Logam berat <371> Tidak kurang dari 0,3 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 67 ml hingga volume lebih kurang 20 ml, tambahkan 2 ml asam asetat 1 N dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar kalsium Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar kalsium* dalam *Injeksi Ringer*.

Penetapan kadar kalium Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar kalium* dalam *Injeksi Ringer*.

Penetapan kadar natrium Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar natrium* dalam *Injeksi Ringer*.

Penetapan kadar klorida Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar klorida* dalam *Injeksi Ringer*.

Penetapan kadar laktat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan dalam air mengandung lebih kurang 1 ml asam format P dan 1 ml disikloheksilamin P per liter, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Buat larutan dalam air mengandung lebih kurang 3 mg natrium asetat anhidrat P dan 3 mg Natrium Laktat BPFI per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Natrium Laktat BPFI, larutkan dalam air sehingga diperoleh larutan persediaan hingga kadar 10 mg per ml. Encerkan saksama secara kuantitatif dan bertahap larutan persediaan ini dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 1 mg, 2 mg, dan 4 mg Natrium Laktat BPFI per ml.

Larutan uji Gunakan *Injeksi Ringer Laktat* yang sudah diencerkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

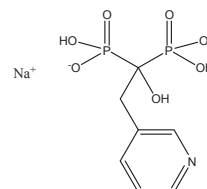
dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi*, R, antara puncak asetat dan laktat tidak kurang dari 2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: faktor ikutan* puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Buat kurva respons puncak *Larutan baku* terhadap kadar, dalam mg Natrium Laktat BPFI per ml, dan gambar garis lurus dari tiga titik. Dari kurva yang diperoleh, ukur kadar natrium dalam mg per ml laktat dalam *Larutan uji*.

Tiap ml asam sulfat 0,1 N
setara dengan 8,907 mg C₃H₅O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

RISEDRONAT NATRIUM Risedronate Sodium



Asam fosfonat, [1-hidroksi-2-(3-piridinil)etiliden]bis
C₇H₁₀NNaO₇P₂ BM 305,09

Natrium trihidrogen [1-hidroksi-2-(3-piridinil) etiliden]
difosfonat

Hemipentahidrat [329003-65-8] BM 350,13

Monohidrat [353228-19-0] BM 323,12

Risedronat Natrium mengandung satu atau dua dan setengah molekul hidrasi. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₇H₁₀NNaO₇P₂, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Bentuk hemi-pentahidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₇H₁₀NNaO₇P₂, dihitung terhadap bentuk anhidrat.

Baku pembanding Risedronat Natrium BPFI, Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI, Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam polimer trifluorovinil klorida dan minyak mineral *P*, menunjukkan maksimum berturut-turut pada daerah 4000 sampai 1350 cm^{-1} dan 1350 sampai 450 cm^{-1} , hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Risedronat Natrium BPFI*. [Catatan Bila terjadi perbedaan spektrum inframerah antara analit dan pembanding, larutkan sejumlah sama zat dan baku pembanding *F1* dalam sejumlah volume air yang sama mengandung lebih kurang 50 mg kalium bromida *P* per ml. Uapkan larutan sampai kering pada suhu 105° selama 120 menit. Ulangi pengujian pada residu.]

B. Memenuhi syarat uji reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <191>.

Air <1031> Metode 1c Antara 11,9% dan 13,9%. [Jika pada etiket tertera sebagai hemipentahidrat]

Susut pengeringan <1121> [Jika pada etiket tertera sebagai monohidrat] Lakukan seperti tertera pada Analisis termal <741>. Tetapkan persentase penguapan bahan secara analisis termografimetri dengan alat yang sudah terkalibrasi, timbang saksama lebih kurang 7-15 mg risedronat natrium. Panaskan dengan kecepatan 10° per menit dengan mengalirkan nitrogen *P* dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Rekam termogram pada suhu ruang sampai 250°: pengurangan berat antara 5,5% dan 7,5% dari bobot asal.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Larutan timbal nitrat Tambahkan 1 ml asam nitrat *P* ke dalam 100 ml air. Larutkan 100 mg timbal nitrat *P* ke dalamnya, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan natrium bikarbonat Masukkan 0,840 g natrium bikarbonat *P* ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi lebih kurang 950 ml air, larutkan dan encerkan sampai tanda. Atur pH hingga 4,40±0,02 dengan penambahan natrium hidroksida 0,1 *N* atau asam klorida 0,1 *N*.

Larutan hidrogen sulfida Masukkan 200 ml larutan natrium bikarbonat *P* ke dalam Erlenmeyer yang sesuai, dan alirkan gas hidrogen sulfida ke dalam larutan sampai terbentuk garis berwarna hitam pada kertas uji timbal asetat.

Larutan baku Masukkan lebih kurang 500 mg risedronat natrium ke dalam masing-masing 3 gelas piala, tambahkan 40 ml air ke dalam masing-masing gelas piala dan aduk hingga larut. Atur pH hingga 4,40±0,02 dengan penambahan natrium hidroksida 0,1 *N* atau asam klorida 0,1 *N*. Tandai gelas piala pertama sebagai Larutan baku 1. Masukkan 200 µl Larutan timbal nitrat ke dalam gelas piala kedua (Larutan baku 2) dan 400 µl ke dalam gelas piala ke tiga (Larutan baku 3). Semua larutan ini setara dengan 0 µg; 12,5 µg dan 25 µg timbal (atau berturut-turut 0 bpj, 10 bpj dan 20 bpj).

Larutan uji Masukkan 1,75 g zat ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 40 ml air, aduk sampai larut.

Atur pH hingga 4,40 ± 0,02 dengan penambahan natrium hidroksida 0,1 *N* atau asam klorida 0,1 *N*.

Prosedur Tambahkan 7 ml Larutan hidrogen sulfida ke dalam masing-masing gelas piala yang berisi Larutan baku dan Larutan uji. Biarkan larutan selama 5 menit. Tambahkan 60 µl asam klorida 1 *N* ke dalam masing-masing gelas piala yang berisi Larutan baku, tambahkan 200 µl asam klorida 1 *N* ke dalam gelas piala yang berisi Larutan uji, aduk. Pindahkan larutan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, dan lihat di atas permukaan putih; warna larutan yang diperoleh dari Larutan uji tidak boleh lebih gelap dibandingkan larutan dari Larutan baku 3.

Senyawa sejenis Total cemaran (Uji 1 dan Uji 2) tidak lebih dari 0,50%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Lakukan Uji 1 dan Uji 2]

UJI 1 Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,10%. Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Enceran larutan baku Encerkan satu bagian Larutan baku dengan Fase gerak hingga kadar natrium risedronat anhidrat dan senyawa sejenis A risedronat berturut-turut lebih kurang 5 µg dan 0,5 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A risedronat dan risedronat tidak kurang dari 2,3; faktor ikutan untuk puncak risedronat tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap Enceran larutan baku dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif untuk puncak senyawa sejenis A risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 15%.

Tabel

Nama	Faktor Respons Relatif (F)	Waktu Retensi Relatif
3-Asam asetat piridil	1,65	0,08
2-Isomer piridinil (Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI) ¹	1,0	0,81
Risedronat natrium	-	1,0

¹[1-Hidroksi-2-(2-piridinil)etiliden]bis(asam fosfonat monohidrat)

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume sama (lebih kurang 20 µl) masing-masing Enceran larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, identifikasi senyawa seperti tertera pada Tabel, dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif yang tertera pada Tabel; C_S adalah kadar Risedronat Natrium BPFI dalam mg per ml Enceran larutan baku; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per ml Larutan uji; dan r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; dan r_S adalah respons puncak risedronat natrium dari Enceran larutan baku. Abaikan setiap puncak yang sama dengan blangko dan kurang dari 0,05%.

UJI 2 Senyawa sejenis B risedronat tidak lebih dari 0,10%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,10%.

Fase gerak Timbang 16,15 g kalium fosfat dibasa P dan 0,46 g dinatrium edetat P masukkan ke dalam gelas piala 1000 ml, dan larutkan dalam lebih kurang 400 ml air. Tambahkan 1 vial larutan dapar tetrabutylamonium dihidrogen fosfat dalam metanol dan 1 ml asam klorida P. Atur pH hingga 7,5±0,1 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N atau asam klorida 1 N, dan encerkan dengan air hingga 480 ml. Tambahkan 20 ml metanol P, campur dengan baik, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, awaudarakan.

Pengencer Timbang 0,46 g dinatrium edetat P masukkan ke dalam gelas piala 1000 ml dan larutkan dalam 500 ml air. Atur pH hingga 7,5±0,1 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N.

Larutan baku Timbang sejumlah Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml. [Catatan Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI adalah senyawa siklik dimer, garam dinatrium tetrahidrat (3,6-bis[(3-piridinil) metil]-2,5-dihidroksi-2,5-dioksido-1,4,2,5-dioksadifosforinan -3,6-diil]bis[asam fosfonat] garam dinatrium tetrahidrat).]

Enceran larutan baku Encerkan Larutan baku dengan Pengencer hingga kadar senyawa sejenis B risedronat lebih kurang 0,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 µg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dengan Pengencer, jika perlu lakukan sonikasi, dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor kapasitas, k' , adalah lebih besar dari 2; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 5%. Lakukan kromatografi terhadap Enceran larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif senyawa sejenis B risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Abaikan semua puncak yang tereluasi sebelum senyawa sejenis B risedronat. [Catatan

Puncak risedronat dieluasi tidak tertahan pada "void volume".] Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{530,20}{646,22} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

530,20 dan 646,22 berturut-turut adalah bobot molekul senyawa sejenis B risedronat sebagai asam bebas dan sebagai garam dinatrium tetrahidrat; C_S adalah kadar Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B risedronat dari Larutan baku. Abaikan setiap puncak yang sama dengan blangko dan kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Timbang 1,8 g dinatrium edetat P, larutkan dalam 1000 ml air, dan atur pH hingga 9,5±0,1 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Risedronat Natrium BPFI dan Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI larutkan dalam Fase gerak hingga kadar risedronat natrium anhidrat dan senyawa sejenis A risedronat berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per ml dan 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 55,0 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm yang berisi bahan pengisi L48 dengan ukuran partikel 10 µm, laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R , antara puncak risedronat dan senyawa sejenis A risedronat tidak kurang dari 2,3; faktor ikutan untuk puncak risedronat tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar Risedronat Natrium BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar risedronat natrium

dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan pada suhu ruang.

Penandaan Pada etiket dicantumkan monohidrat atau hemipentahidrat.

TABLET RISEDRONAT NATRIUM

Risedronate Sodium Tablet

Tablet Risedronat Natrium mengandung Risedronat Natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Risedronat Natrium BPFI*, Senyawa *Sejenis A Risedronat BPFI*; 2-piridinil isomer [1-hidroksi-2-(2-piridinil)etiliden]bis(asam fosfonat) monohidrat, $C_7H_{11}NO_7P_2$, Senyawa *Sejenis C Risedronat BPFI*; [2-(3-piridinil)etiliden-1,1]bis(asam fosfonat)], $C_7H_{11}NO_6P_2$.

Identifikasi

A. *Larutan uji* Masukkan sejumlah tablet, setara dengan lebih kurang 50-75 mg risedronat natrium ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 10 ml air, dan kocok. Mula-mula saring melalui kertas saring yang sesuai dan kemudian melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 μm . Tambahkan 10 ml larutan tembaga(II) klorida 0,2 M, campur dengan baik, dan diamkan larutan selama 10 menit. Tambahkan 2 ml etanol mutlak P campur, dan biarkan larutan tidak kurang dari 1 jam, sampai terbentuk endapan kompleks tembaga yang berwarna biru. Kumpulkan endapan dengan penyaring nilon dengan porositas 0,45 μm , cuci dengan 10 ml etanol mutlak P, dan biarkan kering di atas penyaring. [Catatan Keringkan endapan pada suhu ruang; jangan dipanaskan. Perubahan warna (dari biru ke hijau) dapat terlihat pada pengeringan.]

Larutan baku Timbang lebih kurang 50 mg *Risedronat Natrium BPFI*, larutkan dalam 10 ml air, dan saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 μm . Lakukan seperti pada *Larutan uji*, dimulai dari "tambahkan 10 ml larutan tembaga(II) klorida" Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Risedronat Natrium BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Untuk Tablet 5 mg sampai 35 mg.

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm, dayung dilapisi teflon.

Waktu: 30 menit.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedronat Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Encerkan larutan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml x L, L adalah bobot tablet dalam mg yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 5 cm x 4,0 mm yang berisi bahan pengisi L48 dengan ukuran partikel 10 μm . Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase risedronat natrium terlarut dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C_S}{L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

500 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; C_S adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah risedronat natrium dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 100 adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) risedronat natrium $C_7H_{10}NNaO_7P_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet 75 mg atau lebih.

Media disolusi: 900 ml air, awaudarkan.

Alat tipe 2: 50 rpm, dayung dilapisi dengan teflon

Waktu: 45 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedronat Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar risedronat natrium anhidrat lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 5 mm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase risedronat natrium yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_s}{L} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right) 100$$

900 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; C_s adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah risedronat natrium dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 100 adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Untuk Tablet 5 mg sampai 35 mg.

Fase gerak Timbang 1,8 g *dinatrium edetat P*, larutkan dalam 1000 ml air dan atur pH hingga $9,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedonat Natrium BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1-0,15 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Risedronat Natrium BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Risedronat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar risedronat natrium anhidrat dan senyawa sejenis C risedronat berturut-turut lebih kurang 0,15 mg per ml dan 75 µg per ml.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* lebih kurang 60% dari volume labu tentukur, kocok lebih kurang 10 menit, dan sonikasi tidak kurang dari 5 menit. Dinginkan larutan sampai suhu ruang dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 g sampai 1,5 g per ml. Encerkan larutan ini dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg sampai 0,15 mg per ml, dari jumlah yang tertera pada etiket. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,22 µm, buang 3 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm yang berisi bahan pengisi *L48* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara senyawa sejenis C risedronat dan risedronat tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_s adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Untuk Tablet 75 mg atau lebih.

Fase gerak Timbang 1,8 g *dinatrium edetat P*, larutkan dalam 1000 ml air dan atur pH hingga $9,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedonat Natrium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar risedronat natrium anhidrat dan senyawa sejenis A risedronat berturut-turut lebih kurang 0,25 mg dan 0,004 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam yang sesuai, tambahkan lebih kurang 400 ml *Fase gerak*, tutup dan kocok secara mekanik selama 5-15 menit menggunakan pengocok orbital atau yang sesuai. [Catatan Jika perlu sonikasi 5-15 menit.] Encerkan beningan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2-0,3 mg per ml. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm yang berisi bahan pengisi *L48* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak risedronat dan senyawa sejenis A risedronat tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk risedronat tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif untuk puncak risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dalam tablet dengan rumus:

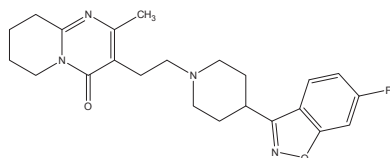
$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_s adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, dalam suhu ruang terkendali.

RISPERIDON

Risperidone



3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino] etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-α] pirimidin-4-on [106266-06-2]
 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ BM 410,48

Risperidon mengandung $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam metilen klorida; agak larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Risperidon BPFI; Campuran Kesesuaian Sistem Risperidon BPFI* [Catatan Campuran ini terdiri dari risperidon, Z-oksim, 9-hidroksirisperidon dan 6-metilrisperidon.]

Identifikasi

A. Serapan spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Risperidon BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Identifikasi semua cemaran berdasarkan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis risperidon dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \left(\frac{1}{F} \right)$$

C_U dan C_S berturut-turut adalah kadar risperidon dalam mg per ml *Larutan uji* dan *Larutan baku*; r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak risperidon dari *Larutan baku*; F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran terhadap risperidon. Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Tabel

Senyawa sejenis	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
<i>E</i> -oksim ¹	0,60	1,0	≤ 0,20
<i>Z</i> -oksim ²	0,67	0,63	≤ 0,20
9-hidroksirisperidon ³	0,76	0,92	≤ 0,20
5-fluororisperidon ⁴	0,94	1,0	≤ 0,20
Risperidon	1,0	1,0	-
6-metilrisperidon ⁵	1,2	0,95	≤ 0,20
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,30

¹3-[2-[4-[(*E*)-(2,4-difluorofenil)(hidroksiimino)metil] piperidin-1-il]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-α]pirimidin-4-on

²3-[2-[4-[(*Z*)-(2,4-difluorofenil)(hidroksiimino)metil] piperidin-1-il]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-α]pirimidin-4-on

³(*9RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-9-hidroksi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-α]pirimidin-4-on

⁴3-[2-[4-(5-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-α]pirimidin-4-on

⁵(*6RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-2,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-α]pirimidin-4-on

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 15,4 g amonium asetat P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam asetat 10 %.

Pengencer Buat campuran 100 ml *Dapar*, 900 ml air dan 1000 ml metanol P.

Larutan A Buat campuran 100 ml *Dapar* dan 150 ml metanol P ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran 100 ml *Dapar* dan 850 ml metanol P ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan Campuran *Kesesuaian Sistem Risperidon BPFI* dengan kadar 1 mg per ml dalam *Pengencer*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 - 1	70	30	isokratik
1 - 20	70 → 5	30 → 95	gradien linier
20 - 25	5	95	isokratik
25 - 27	5 → 70	95 → 30	gradien linier
27 - 35	70	30	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak yang sesuai dengan *Z*-oksim, 9-hidroksirisperidon, 6-metilrisperidon dan risperidon, berdasarkan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara *Z*-oksim dan 9-hidroksirisperidon tidak kurang dari 2,8; faktor ikutan untuk puncak risperidon tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak risperidon pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak risperidon. Hitung persentase risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s dan C_u berturut-turut adalah kadar risperidon dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak risperidon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

TABLET RISPERIDON

Risperidone Tablet

Tablet Risperidon mengandung risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Risperidon BPFI*.

Identifikasi

A. Serbukkan sejumlah tablet untuk membuat larutan zat dengan kadar 550 ± 50 µg per ml dalam *etil asetat P*. Kocok larutan selama 30 menit dan sentrifus selama 20 menit. Uapkan 5 ml beningan di atas tangas air hangat dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* hingga tersisa 2 ml. Tambahkan 150 ± 50 mg serbuk *kalium bromida P*, aduk rata dan keringkan. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Risperidon BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *asam klorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (65:35) dan tambahkan 1 ml *asam trifluoroasetat P* ke dalam tiap 1000 ml campuran. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI* dan larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi*, hingga kadar lebih kurang 6 µg per ml.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 35 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi risperidon lebih kurang 2,1 menit dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C_s}{L} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right) 100$$

500 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; C_s adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg risperidon per tablet yang tertera pada etiket; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari

Larutan uji dan *Larutan baku*; 100 adalah faktor konversi persentase.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan **Sistem kromatografi** Lakukan seperti tertera pada *Disolusi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam *asam klorida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asam klorida 0,1 N*, hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml *asam klorida 0,1 N* kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,2 μm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak risperidon. Hitung jumlah dalam mg risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Risperidon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak risperidon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, **Pengencer**, **Larutan baku** dan **Larutan uji** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan Natrium hidroksida encer Tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N* tetes demi tetes ke dalam 1000 ml air hingga pH lebih kurang 8,5.

Hidrogen peroksida encer Encerkan 1 ml *hidrogen peroksida P* dengan air hingga 500 ml.

Larutan identifikasi puncak Timbang lebih kurang 10 mg *Risperidon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, suspensikan dengan 10 ml *Natrium hidroksida encer*. Simpan labu pada suhu 90° selama 24 jam, dinginkan sampai suhu ruang. Tambahkan 10 ml *Hidrogen peroksida encer*, simpan lagi labu pada suhu 90° selama 2 jam. Dinginkan labu sampai suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Suntikkan lebih kurang 20 μl *Larutan*

identifikasi puncak, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak dengan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak *trans-N*-oksida dan *cis-N*-oksida tidak kurang dari 1,2. [*Catatan Perkiraan waktu retensi relatif pada Tabel ini hanya untuk keperluan identifikasi.*]

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 μl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{R} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

R adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak risperidon dari *Larutan uji*.

Tabel

Senyawa sejenis	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Bisiklorisperidon ¹	0,68	0,81	≤ 0,5
Risperidon	1,0	1,0	-
Risperidon <i>trans-N</i> -oksida ²	1,65	-	Tidak dihitung, hanya untuk identifikasi dan kesesuaian sistem
Risperidon <i>cis-N</i> -oksida ³	1,81	0,95	≤ 0,5
Masing-masing cemaran lain yang tidak spesifik	-	1,0	0,3
Total cemaran	-	-	≤ 1,0

¹3-(4-fluoro-2-hidroksifenil)-1-[2-(6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4-okso-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)etil]-2-aza-1-azoniabisiklo[2,2]okt-2-en iodida

²*trans*-3-[2-[4-[(6-fluoro-1,2-benzisoksazol-3-il)1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on, *N*-oksida monohidrat

³*cis*-3-[2-[4-[(6-fluoro-1,2-benzisoksazol-3-il)1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on, *N*-oksida monohidrat

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-*metanol P* (80:20), saring dan awaudarakan.

Larutan A Buat campuran air-asetonitril *P*-*asam trifluoroasetat P* (80:19,5:0,1). Atur pH hingga 3,0, dengan penambahan *amonium hidroksida P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran air-*metanol P*-*asam trifluoroasetat P* (61:39:0,1). Atur pH hingga 3,0, dengan penambahan *amonium hidroksida P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai,

larutkan dalam *Pengencer*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, hingga diperoleh kadar akhir 0,1 mg per ml. Tambahkan air 20% dari volume labu, kocok secara mekanik selama 30 menit. Tambahkan *metanol P* 60% dari volume labu, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 - 8	100	0	isokratik
8 - 16	100 → 0	0 → 100	gradien linier
16 - 20	0	100	isokratik
20 - 21	0 → 100	100 → 0	gradien linier
21 - 30	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak risperidon tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak risperidon pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak risperidon. Hitung jumlah dalam mg risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

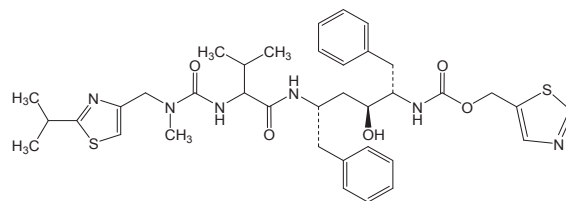
$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_U dan C_S berturut-turut adalah kadar risperidon dalam mg per ml *Larutan uji* dan *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak risperidon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

RITONAVIR

Ritonavir



5-Tiazolilmetil[(αS)-α-[(1S,3S)-1-hidroksi-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropil-4-tiazolil)metil]-3-metilureido-3-metilbutiramido]-4-fenilbutil]fenetil]karbamat [155213-67-5]

$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

BM 720,94

Ritonavir mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol dan dalam metilen klorida; sangat sukar larut dalam asetonitril; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Ritonavir BPFI*, *Campuran Senyawa Sejenis Ritonavir BPFI*.

Identifikasi

A. Larutkan 50 mg zat dalam 1 ml *kloroform P*. Teteskan 1 tetes larutan pada permukaan cakram *kalium bromida P* atau *natrium klorida P* dan uapkan hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ritonavir BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* dalam rentang 2% dari waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Difraksi sinar X <811> Pola difraksi sinar X sesuai dengan *Ritonavir BPFI*, jika bahan obat digunakan untuk sediaan obat bentuk padat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat dan 2 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis [Catatan *Ritonavir* bersifat sensitif terhadap alkali. Semua peralatan gelas sebelum digunakan harus dibilas terlebih dahulu dengan air untuk menghilangkan kontaminasi sisa deterjen.] Cemaran E dan cemaran O tidak lebih dari 0,3%; cemaran T tidak

lebih dari 0,2%; cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M, Pengencer, Larutan A, Larutan B dan Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku antara Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku identitas ritonavir Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Campuran Senyawa Sejenis Ritonavir BPFI* dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [*Catatan Larutan dapat digunakan selama 48 jam jika disimpan pada suhu ruang.*]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L26* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram seperti di bawah ini:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Kesetimbangan
0-60	100	0	Isokratik
60-120	100 → 0	0 → 100	Gradien
120,1	0 → 100	100 → 0	Gradien
120,1-155	100	0	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* selama 40 menit dan *Larutan uji* selama 155 menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku identitas ritonavir* dan *Larutan baku*. Ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi ritonavir antara 30 dan 35 menit; resolusi, *R*, antara cemaran E dan cemaran F (lihat *Tabel*) dalam *Larutan baku identitas ritonavir* tidak kurang dari 1,0; perbandingan puncak (*Hp*) terhadap lembah (*Hv*) dan cemaran N tidak kurang dari 1; faktor kapasitas, *k'*, puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 13; efisiensi kolom puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis. Faktor ikutan puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* antara 0,8 dan 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Pengencer, Larutan baku identitas ritonavir, Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0,0025 \left(\frac{W_s}{W_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right) \left(\frac{1}{F} \right) P$$

W_s adalah bobot *Ritonavir BPFI* dalam mg *Larutan baku*; *W_u* adalah bobot zat yang digunakan untuk *Larutan uji* dalam mg; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak ritonavir rata-rata yang diperoleh dari 6 kali penyuntikan *Larutan baku*. *F* adalah faktor respons untuk cemaran (seperti tertera pada *Tabel*) dan *P* adalah kemurnian *Ritonavir BPFI* dalam persen.

Tabel. Perkiraan Waktu Retensi Relatif (WRR) yang diketahui pada Cemaran sejenis

Identitas cemaran	Nama senyawa	Faktor respons	WRR
A+B	Campuran 2,4 “ <i>Wing acid</i> ” dan monoasil valin	-	0,07
C	Monoasilasetamid	-	0,15
D	5-“ <i>Wing</i> ” diasil	1,37	0,24
E	Cemaran oksidasi	-	0,36
F	Produk hidrolisa asam	0,73	0,39
G	Ritonavir hidroperoksida	-	0,45
H	Produk dari asam/basa	0,76	0,47
I	Analog etil	-	0,64
J + K	Campuran Boc-monoasil dan monoasil isobutil karbamat	0,74	0,81
L	Produk Siklisasi basa	0,53	0,87
M	Ester 2,4 “ <i>Wing</i> ” isobutil	-	0,94
N	Isomerregio	-	1,05
O	Isomer # 2	-	1,11
P	Di-monoasil urea # 2	-	1,14
Q	Isomer # 4	-	1,23
R	Isomer # 1	-	1,32
S	Di-monoasil valin urea	-	1,62
T	2,4-“ <i>Wing</i> ” diasil	0,73	2,87
U	Cemaran Triasil	-	3,20

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M Larutkan lebih kurang 8,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 2000 ml air. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Pengencer Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M-asetonitril P* (1:1), saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Larutan A Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (tanpa penghambat)-*n-butanol P* (69:18:8:5).

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M-tetrahidrofuran P* (tanpa penghambat)-*n-butanol P* (47:40:8:5)

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Karena waktu retensi dan selektivitas sangat tergantung pada komposisi fase gerak, maka pengukuran volume harus dilakukan dengan teliti. Aliran gas helium *P* yang berlebihan atau terus menerus harus dihindari. Simpan fase gerak dalam wadah tertutup rapat jika tidak digunakan.]

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Ritonavir BPF* dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [Catatan *Larutan ini dapat disimpan dalam lemari pendingin selama 5 hari.*]

Larutan baku antara Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 25 ml *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji* yang dibuat seperti tertera pada uji *Senyawa sejenis* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji* selama 40 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k*, puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 13; efisiensi kolom puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis. Faktor ikutan puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* antara 0,8 dan 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang dari *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung persentase ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{W_s}{W_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right) P$$

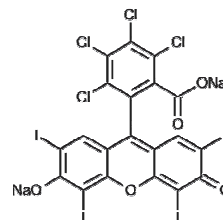
W_s adalah bobot *Ritonavir BPF* dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; W_U adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak ritonavir dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; P adalah kemurnian *Ritonavir BPF* dalam persen. Hitung persentase ritonavir anhidrat, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ dengan rumus:

$$\frac{100 A}{(100 - B)}$$

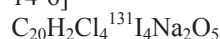
A adalah persentase ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ yang dihitung seperti tersebut di atas dan B adalah kadar air dalam persen.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu antara 5° dan 30°.

INJEKSI ROS BENGAL NATRIUM ^{131}I Rose Bengal Sodium ^{131}I Injection



Garam dinatrium 4,5,6,7-tetrakloro-2',4',5',7'-tetraiodofluoresein ^{131}I [24916-55-0; 50291-21-9; 15251-14-6]



Injeksi Ros Bengal Natrium ^{131}I adalah larutan steril, mengandung Ros Bengal Natrium, yang sebagian molekul mengandung iodium radioaktif ^{131}I dalam struktur molekulnya. Dapat mengandung dapar yang sesuai. Injeksi Ros Bengal Natrium ^{131}I mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah ^{131}I sebagai Ros Bengal Natrium yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (µCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi dilakukan. Kandungan Ros Bengal Natrium tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari yang tertera pada etiket. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 10% dari radioaktivitas total.

Pemerian Larutan jernih, berwarna merah tua.

Baku pembanding Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Untuk injeksi intravena: memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri*, mengandung tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per ml injeksi; V adalah jumlah dosis total maksimum yang dianjurkan, dalam ml pada waktu atau tanggal kedaluwarsa.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 0,364 MeV yang sama seperti ^{131}I yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Kemurnian radiokimia Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan 25 mm dari bawah sejumlah volume larutan yang mengandung kalium iodida P 0,1%, kalium iodat P 0,2% dan natrium bikarbonat P 1,0%, pada kertas kromatografi berukuran 300 mm x 25 mm dan biarkan kering. Totolkan pada titik yang sama, sejumlah volume sama dari larutan injeksi yang telah diencerkan sedemikian hingga memberikan laju cacahan lebih kurang 20.000 cacahan per menit dan biarkan kering. Masukkan kertas dalam bejana kromatografi menaik dengan fase gerak *asam asetat 1 N* selama 2 jam. Keringkan kertas kromatografi di udara dan tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatogram menggunakan detektor radiasi terkolimasi: radioaktivitas pada pita ros bengal tidak kurang dari 90,0% dari radioaktivitas total. Pita ros bengal terdapat pada titik penotolan.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per ml injeksi; V adalah dosis total maksimum yang dianjurkan dalam ml pada saat kadaluarsa.

Syarat lain Memenuhi syarat *Injeksi*, kecuali bahwa injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada akhir hari produksi dan tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

Penetapan kadar ros bengal natrium Ukur serapan injeksi yang diencerkan secukupnya, dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum 550 nm menggunakan larutan *natrium bikarbonat P* yang diatur hingga pH 8 sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg ros bengal natrium, dalam tiap ml injeksi, dengan rumus:

$$0,004 D \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

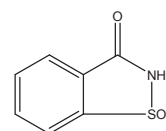
D adalah faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan injeksi dan serapan larutan ros bengal natrium (4 µg per ml) yang diatur hingga pH 8 menggunakan larutan natrium bikarbonat.

Penetapan radio aktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (µCi) per ml Injeksi Ros Bengal Natrium ^{131}I menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan* dalam *Injeksi*, pada etiket juga tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah ^{131}I sebagai Ros Bengal Natrium dalam MBq total (µCi atau mCi) dan dalam MBq (µCi atau mCi) per ml pada tanggal kalibrasi; (3) Tanggal kedaluwarsa; (4) Peringatan "Awat Bahan Radioaktif", (5) Informasi bahwa dalam perhitungan dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif; (6) Waktu paruh ^{131}I adalah 8,08 hari.

SAKARIN Saccharin



1,2 –Benzisotiazolin-3-on-1,1-dioksida [81-07-2]

$\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$

BM 183,18

Sakarin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau hablur; putih, tidak berbau atau berbau aromatik lemah. Larutan encer sangat manis. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam air mendidih; mudah larut dalam larutan ammonia encer, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam alkali karbonat dengan pembentukan karbondioksida.

Baku pembanding *o-Toluensulfonamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, *p-Toluensulfonamida BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg dalam 5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 20), uapkan larutan hingga kering dan lelehkan hati-hati di atas nyala api kecil hingga tidak berbau amonia. Biarkan sisa hingga dingin, larutkan dalam 20 ml air, netralkan larutan ini dengan *asam klorida 3 N* dan saring, tambahkan setetes *besi(III) klorida LP* ke dalam filtrat: terjadi warna ungu.

B. Campur 20 mg dengan 40 mg *resorsinol P*, tambahkan 10 tetes *asam sulfat P*, dan panaskan campuran dalam tangas cair yang sesuai pada suhu 200° selama 10 menit. Diamkan, hingga dingin tambahkan 10 ml air dan *natrium hidroksida 1 N* berlebih: cairan berfluoresensi hijau.

Jarak lebur <1021> Antara 226° dan 230°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Toluensulfonamida Tidak lebih dari 0,0025%.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 10 mg *n-trikosana P*, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *n-heptan P* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing lebih kurang 20 mg *o-Toluensulfonamida BPFI* dan *p-Toluensulfonamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet berturut-turut 100 µl, 150 µl, 200 µl, 250 µl *Larutan baku persediaan* masing-masing ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan masing-masing 250 µl *Larutan baku internal* yang diukur saksama, encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda. Tiap ml masing-masing larutan ini mengandung 25 µg *n-trikosana P* dan 20 µg, 30 µg, 40 µg dan 50 µg isomer toluen-sulfonamida.

Larutan uji Lakukan *Kromatografi kolom partisi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, menggunakan tabung kromatografi yang dilengkapi dengan cakram kaca berpori pada bagian dasar, kran plastik pada ujung kolom, dan penampung pada bagian atas. Tambahkan campuran 12 g *Penyangga padat* dan larutan 2,0 g sakarin, yang ditimbang saksama, dalam 12 ml larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 11) yang telah disaring. Tambahkan lebih kurang 200 mg natrium bikarbonat untuk mempermudah kelarutan sakarin. Mampatkan isi tabung dengan mengetukkan kolom pada permukaan yang empuk, dan kemudian dipadatkan dari atas. Masukkan 100 ml *metilen klorida P* dalam penampung dan atur katup pengaliran sehingga diperoleh 50 ml eluat dalam waktu 20 menit sampai 30 menit. Tambahkan 25 µl *Larutan baku internal* pada eluat, campur, dan pekatkan eluat dengan alat yang sesuai hingga volume 1,0 ml.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom

kaca 3,2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 10% fase cair G3 pada penyangga *SIAB* yang berukuran 100-120 mesh, menggunakan sistem penyuntikkan contoh ke dalam tabung kaca atau penyuntikkan langsung dalam kolom. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 225°, 210° dan 250°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku*, ke dalam kromatograf gas dan rekam masing-masing kromatogram hingga diperoleh kromatogram tidak kurang dari 50% dari respons maksimum rekorder. Ukur luas puncak utama (*o*-toluensulfonamida), kedua (*p*-toluensulfonamida), dan ketiga (*n*-trikosana), dan untuk tiap kromatogram rekam harga tersebut sebagai A_O , A_P dan A_N . Hitung perbandingan R_O dan R_P dengan rumus:

$$R_O = \left(\frac{A_O}{A_N} \right) \text{ dan } R_P = \left(\frac{A_P}{A_N} \right)$$

Buat kurva baku antara kadar *o-Toluensulfonamida BPFI* dan *p-Toluensulfonamida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku* terhadap R_O dan R_P [Catatan Waktu retensi relatif lebih kurang 0,39 untuk *o-Toluensulfonamida*, 0,46 untuk *p-Toluensulfonamida* dan 1,0 untuk *n-trikosana*.] Dengan cara yang sama suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan uji* dan rekam kromatogram. Ukur luas puncak yang pertama (*o*-toluensulfonamida), kedua (*p*-toluensulfonamida), ketiga (*n*-trikosana) sebagai a_O , a_P dan a_N . Hitung perbandingan r_O dan r_P dengan rumus:

$$r_O = \left(\frac{a_O}{a_N} \right) \text{ dan } r_P = \left(\frac{a_P}{a_N} \right)$$

dan dari kurva baku tetapkan kadar masing-masing isomer toluensulfonamida dalam *Larutan uji* dalam µg per ml. Jumlah toluensulfonamida dalam contoh yang diuji tidak lebih dari 0,0025%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat uji yang dicampur dengan 100 mg magnesium oksida.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 200 mg dalam 5 ml *asam sulfat LP* dan pertahankan pada suhu 45° - 50° selama 10 menit. Larutan tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan A*.

Asam benzoat dan salisilat Ke dalam 10 ml larutan jenuh panas tambahkan tetes demi tetes larutan *besi(III) klorida LP*: tidak terbentuk endapan atau warna ungu.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

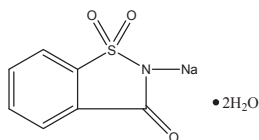
Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 40 ml *etanol P*, tambahkan 40 ml air, campur. Tambahkan *fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan titrasi blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 18,32 mg C₇H₅NO₃S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SAKARIN NATRIUM Saccharin Sodium



Natrium 1,2-benzisotiazolin-3-on 1,1-dioksida dihidrat [6155-57-3]

C₇H₄NNaO₃S.2H₂O

BM 241,19

Anhidrat [128-44-9]

BM 205,16

Sakarin Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% mg C₇H₄NNaO₃S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih, tidak berbau atau agak aromatik; rasa sangat manis walau dalam larutan encer. Larutan encernya lebih kurang 300 kali semanis sukrosa. Bentuk serbuk biasanya mengandung sepertiga jumlah teoritis air hidrat akibat perekahan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *o-Toluensulfonamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, *p-Toluensulfonamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan pemijaran: sisa menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Pada 10 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 ml *asam klorida P*: terbentuk endapan hablur dari sakarin. Cuci endapan dengan air dingin hingga air cucian bebas klorida, keringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Suhu lebur antara 226° dan 230°, lakukan penetapan menggunakan prosedur *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak lebur atau Suhu lebur* <1021>.

C. Larutkan lebih kurang 100 mg dalam 5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) uapkan hingga

kering, lebur residu hati-hati di atas api lemah sampai tidak lagi membebaskan amoniak. Biarkan residu dingin, larutkan dalam 20 ml air, netralkan dengan *asam klorida 3 N*, saring. Tambahkan pada filtrat satu tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna violet.

D. Campur 20 mg dengan 40 mg *resorsinol P*, tambahkan 10 tetes *asam sulfat P*, panaskan campuran dalam tangas cair yang sesuai pada suhu 200° selama 3 menit. Biarkan dingin, tambahkan 10 ml air dan *natrium hidroksida 1 N* berlebih: terjadi cairan dengan fluoresensi hijau.

Kebasaan Larutan (1 dalam 10) bereaksi netral atau alkali terhadap *lakmus P*, tetapi dengan *fenolftalein LP* tidak terjadi warna merah.

Toluensulfonamida Tidak lebih dari 0,0025%.

Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, dan Larutan baku Buat seperti pada unit *Toluensulfonamida* dalam sakarin.

Larutan uji Lakukan *Kromatografi kolom partisi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, menggunakan tabung kromatografi yang dilengkapi cakram kaca berpori pada bagian dasar, kran plastik pada ujung kolom dan pencadang pada bagian atas. Tambahkan campuran 10 g *Penyangga padat* dan larutan 2,0 g sakarin natrium, yang ditimbang saksama, dalam 8,0 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 20). Lanjutkan seperti tertera pada *Larutan uji* pada uji *Toluensulfonamida* dalam Sakarin mulai dengan "Mampatkan isi tabung".

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti pada uji *Toluensulfonamida* dalam *Sakarin*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; buat larutan uji sebagai berikut: Larutkan 4 g dalam 46 ml air dan 4 *asam klorida 1 N* campur, gosok dinding dalam wadah dengan pengaduk kaca sampai terjadi penghabluran. Biarkan larutan selama 1 jam, saring melalui penyaring kering, buang 10 ml filtrat pertama, gunakan 25 ml filtrat berikutnya sebagai *Larutan uji*.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Zat mudah terarangkan < 411> Larutkan 200 mg dalam 5 ml *asam sulfat LP*, pertahankan suhu pada 48° sampai 50° selama 10 menit: larutan tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan A*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 15,0%.

Benzoat dan salisilat Pada 10 ml larutan (1 dalam 20), asamkan dengan 5 tetes *asam asetat 6 N*, tambahkan 3 tetes *besi(III) klorida LP*; tidak terjadi endapan atau warna ungu.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, pindahkan saksama ke dalam corong pisah dengan bantuan 10 ml air. Tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*, ekstraksi endapan sakarin, pertama dengan 30 ml kemudian 5 kali, tiap kali dengan 20 ml campuran pelarut *kloroform P-etanol P* (9:1). Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dengan 40 ml *etanol P*, tambahkan 40 ml air, campur, tambahkan *fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 40 ml *etanol P* dan 40 ml air.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 20,52 mg $C_7H_4NNaO_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SAKAROSA

Saccharose

Sukrosa [57-50-1]
 $C_{12}H_{22}O_{11}$

BM 342,30

Sakarosa adalah gula yang diperoleh dari *Saccharum officinarum* Linne (Familia *Gramineae*), *Beta vulgaris* Linne (Familia *Chenopodiaceae*) dan sumber-sumber lain. Tidak mengandung bahan tambahan.

Pemerian Hablur putih atau tidak berwarna; massa hablur atau berbentuk kubus, atau serbuk hablur putih; tidak berbau; rasa manis, stabil di udara. Larutannya netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; lebih mudah larut dalam air mendidih; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Rotasi jenis <1081> Tidak kurang dari +65,9°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,6 g dalam 10 ml, zat sebelumnya dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05 %; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g.

Klorida <361> Tidak lebih dari 35 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g dan tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 60 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g dan tidak lebih keruh dari 0,30 ml *asam sulfat 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Kalsium Pada 10 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 ml *amonium oksalat LP*; larutan tetap jernih selama minimum 1 menit.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g dalam 15 ml air,

tambahkan 1 ml *asam klorida 0,12 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

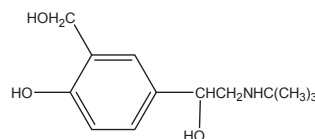
Gula invert Lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 20 g zat dalam air hingga 100 ml dan saring bila perlu. Masukkan 50 ml cairan jernih tersebut ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 50 ml *tembaga(II) tartrat alkali LP*, tutup gelas piala dengan kaca arloji dan panaskan campuran dengan kecepatan tertentu sehingga mulai mendidih setelah lebih kurang 4 menit dan dididihkan tepat selama 2 menit. Tambahkan segera 100 ml air yang baru dididihkan dan didinginkan, dan kumpulkan segera endapan tembaga(I) oksida ke dalam penyaring kaca masir yang sudah ditara dengan ukuran pori sedang atau yang sesuai. Cuci sisa pada penyaring dengan air panas, kemudian dengan 10 ml *etanol P* dan terakhir dengan 10 ml *eter P* dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; bobot tembaga(I) oksida tidak lebih dari 112 mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapi.

SALBUTAMOL

Salbutamol

Albuterol



α' -[(*tert*-Butilamino)metil]-4 hidroksi-m-xilena- α,α' , diol [18559-94-9]
 $C_{13}H_{21}NO_3$ BM 239,31

Salbutamol mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{21}NO_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; melebur pada suhu lebih kurang 156°.

Baku pembanding *Salbutamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Salbutamol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *asam klorida 0,1 N* (1 dalam 12.500) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Salbutamol BPFI*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi

Fase gerak metil isobutil keton P-isopropil alkohol P-etil asetat P-air-amonium hidroksida P (50:45:35:18:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 20 mg per ml.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan paparkan uap iodum: setiap bercak selain bercak utama *Larutan uji*, ukuran dan intensitasnya tidak lebih besar dari ukuran dan intensitas *Larutan baku* (0,5%) dan jumlah cemarkan tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan indikator 2 tetes *kristal violet LP*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 23,93 mg C₁₃H₂₁NO₃*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET SALBUTAMOL **Salbutamol Tablet**

Tablet Salbutamol mengandung Salbutamol Sulfat, (C₁₃H₂₁NO₃)₂.H₂SO₄, setara dengan Salbutamol, C₁₃H₂₁NO₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Salbutamol Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A* yang diperoleh pada penetapan *Senyawa sejenis*.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 4 mg salbutamol dengan 10 ml air dan saring: filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah C₁₃H₂₁NO₃ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 100 µl alikuot yang telah disaring melalui penyaring nilon 0,45 µm ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase C₁₃H₂₁NO₃, yang terlarut dengan membandingkan respons puncak alikuot dan *Larutan baku*. Jika perlu lakukan pengenceran terhadap *Larutan baku* menggunakan campuran air-*metanol P* (6:4) hingga kadar yang sesuai dengan kadar alikuot.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) salbutamol, C₁₃H₂₁NO₃, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metilisobutylketon P-isopropil alkohol P-etil asetat P-air-amonium hidroksida P* (50:45:35:18:3).

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 48 mg salbutamol, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 60 ml *etanol encer P* (1 dalam 2) dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Saring campuran, cuci penyaring dengan sedikit *etanol P*, gabungkan *etanol* pencuci dengan filtrat. Uapkan filtrat hingga kering di bawah tekanan rendah pada suhu di bawah 40°. Larutkan residu sesempurna mungkin dalam 2 ml air.

Larutan baku Buat larutan *Salbutamol Sulfat BPFI* dalam air dengan kadar lebih kurang 0,580 mg per ml (*Larutan baku 1*); 0,218 mg per ml (*Larutan baku 2*) dan 0,073 mg per ml (*Larutan baku 3*) setara dengan berturut-turut lebih kurang 0,483 mg; 0,183 mg dan 0,061 mg salbutamol.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl, *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, 2 dan 3 pada lempeng kromatografi yang dilapisi *silika gel* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang 17 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara. Semprot dengan *3-metil-2-benzotiazolinon hidrazon hidroklorida LP*, kemudian semprot dengan *amonium kalium besi(III) sianida LP* dan terakhir disemprot kembali dengan *3-metil-2-benzotiazolinon hidrazon hidroklorida LP*. Amati adanya bercak sekunder pada garis rambat *Larutan uji*, bandingkan dengan bercak pada *Larutan baku 1, 2 dan 3*. Bercak sekunder *Larutan uji* yang paling besar tidak lebih intensif dan lebih besar daripada bercak utama *Larutan baku 1* (2,0%). Bercak sekunder lain *Larutan uji* tidak lebih intensif dan lebih besar dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,75%). Tidak lebih dari dua bercak

sekunder dari *Larutan uji* yang sama ukuran atau intensitasnya dengan bercak utama *Larutan baku* 3 (0,25%). Jumlah intensitas dari semua bercak sekunder *Larutan uji* tidak lebih dari 3,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam asetat 1% Encerkan 20 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 2000 ml.

Fase gerak Larutkan 1,13 g *natrium 1-heksansulfonat P* dalam 1200 ml air, tambahkan 12 ml *asam asetat glasial P* dan campur. Buat campuran larutan ini dengan *metanol P* (6:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Salbutamol Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml *Asam asetat 1%*, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran air-*metanol P* (6:4) sampai tanda.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara lebih kurang 50 mg *salbutamol* ke dalam labu tentukur 2000-ml. Tambahkan 1200 ml *Asam asetat 1%*, kocok secara mekanik selama 45 menit, sonikasi selama 10 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *salbutamol*, $C_{13}H_{21}NO_3$, dalam sejumlah tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000 \text{ C} \left(2 \left(\frac{239,31}{576,70} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \right)$$

239,31 dan 576,70 berturut-turut adalah bobot molekul *salbutamol* dan *salbutamol sulfat*; 2000 adalah volume dalam ml *Larutan uji*; C adalah kadar *Salbutamol Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 2 adalah jumlah molekul *salbutamol* yang dilepas dari setiap molekul *salbutamol sulfat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam suhu ruang terkendali.

SALBUTAMOL SULFAT

Albuterol Sulfat

Garam α' -[(*tert*-butilamino)metil]-4-hidroksi-*m*-xilena- α,α' -diol sulfat (2:1) [51022-70-9]

$(C_{13}H_{21}NO_3)_2H_2SO_4$

BM 576,70

Salbutamol Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $(C_{13}H_{21}NO_3)_2.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Salbutamol Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Salbutamol BPFI* 4-[2-[(1,1-Dimetiletil) amino]-1-hidroksietil]-2-metilfenol sulfat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Salbutamol Sulfat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 80 µg per ml dalam *asam klorida 0,1 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Salbutamol Sulfat BPFI*.

C. Kocok sejumlah zat setara dengan 4 mg *salbutamol* dengan 10 ml air dan saring, filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <281>.

D. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5 % dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran metil isobutil keton *P*-isopropil alkohol *P*-etil asetat *P*-air-amonium hidroksida *P* (50:45:35:18:3).

Penampak bercak Uap Iodum *P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* tebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah berisi dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering dan paparkan lempeng dalam uap iodium: ukuran dan intensitas bercak selain bercak utama dari *Larutan uji*, tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium asetat 0,05±0,01 M Larutkan 3,85 g amonium asetat *P* dalam 1000 ml air, campur.

Fase gerak Buat campuran air-amonium asetat 0,05±0,01 M dan isopropanol *P* [(65:30:(5±1))] atur pH hingga 4,5±0,3 dengan penambahan asam asetat *P* tetes demi tetes.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI* dan *Senyawa sejenis A Salbutamol BPFI* larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 0,140 mg per ml dan 0,030 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 276 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara salbutamol dan senyawa sejenis *A salbutamol* tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

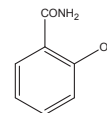
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg salbutamol sulfat, (C₁₃H₂₁NO₃)₂.H₂SO₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Salbutamol Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SALISILAMIDA Salicylamide



2-Hidroksi benzamida [65-45-2]

C₇H₇O₂

BM 137,14

Salisilamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₇H₇O₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam kloroform, larut dalam etanol dan dalam propilen glikol; mudah larut dalam eter dan dalam larutan basa.

Baku pembanding *Salisilamida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Salisilamida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 62.500) dalam metanol *P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Salisilamida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 302 nm berbeda tidak lebih dari 3%.

C. Larutkan lebih kurang 100 mg dalam 5 ml etanol *P*, tambahkan beberapa tetes besi(III) klorida *LP*: terjadi warna lembayung.

Jarak lebur <1021> Antara 139° dan 142°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak *n-butilasetat P-kloroform P-asam format P* (6:4:2)

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg, larutkan dalam 10,0 ml metanol *P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salisilamida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran larutan baku dalam *metanol P* hingga kadar 0,20 mg: 0,15 mg; 0,10 mg dan 0,05 mg per ml.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl, *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama, pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm dan keringkan bercak dengan udara mengalir. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat fase gerak, biarkan *Fase gerak* menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan tandai bercak. Bercak lain kecuali bercak utama *Larutan uji* tidak boleh lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku* dan intensitas total semua bercak lain *Larutan uji* tidak lebih besar dari 1% dibanding bercak utama *Enceran larutan baku* kadar 0,15 mg per ml.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

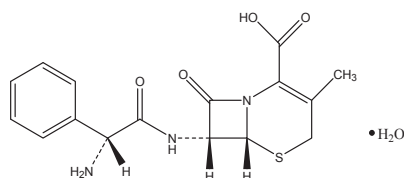
Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml yang dilengkapi pengaduk mekanik dan penutup yang sesuai dengan sebuah lubang untuk ujung buret. Tambahkan 30 ml *dimetilformamida P* yang baru dinetralkan, mengandung beberapa tetes *biru timol LP*. Titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV* dalam *toluen P* sampai warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 N setara dengan 13,71 mg C₇H₇O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SEFADROKSIL Cefadroxil



Asam (6R, 7R)-7 [(R)-2-amino-2-(p-hidroksi fenil)asetamido]-3-metil)-8-okso-5-tia-1-azabisisiklo [4.2.0]ok-2-en-2-karboksilat mono-hidrat [66592-87-8]

C₁₆H₁₇N₃O₅S.H₂O

Hemihidrat [119922-85-9]

Anhidrat [50370-12-2]

BM 381,40

BM 372,39

BM 363,40

Sefadroksil mempunyai potensi setara tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1050 µg C₁₆H₁₇N₃O₅S per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefadroksil BPFI*, merupakan bentuk monohidrat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat dingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sefadroksil BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Masukkan lempeng kromatografi yang dilapisi dengan 0,25 mm lapisan silika gel bebas pengikat ke dalam bejana kromatografi yang mengandung campuran *n-heksan P-tetradekana P* (95:5) hingga ke dalaman lebih kurang 1 cm, biarkan pelarut merambat setinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan pelarut menguap. Pada lempeng ini totolkan masing-masing 20 µl larutan dalam air yang mengandung (1) zat uji 2 mg per ml dan (2) *Sefadroksil BPFI* 2 mg per ml, biarkan mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi fase gerak campuran asam sitrat 0,1 M–*natrium fosfat* dibasa 0,1 M–*ninhidrin P* dalam *aseton P* 1 dalam 15 (60:40:1,5) dan biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambatan, dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *ninhidrin P* dalam *etanol dehidrat* 1 dalam 500 [*Catatan Hindarkan larutan penampak bercak dari cahaya.*] Keringkan pada suhu 110° selama 10 menit, amati kromatogram; harga *R_f* bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan bercak utama larutan (2).

Rotasi jenis <1081> Antara +165,0° dan +178,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air 10 mg per ml.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan dalam suspensi yang mengandung 50 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,2% dan 6,0%, kecuali pada etiket dinyatakan dalam bentuk hemihidrat antara 2,4% dan 4,5%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Buat campuran *etanol P*–*air*–*asam klorida* 2,4 N (75:22:3).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 25 mg per ml.

Larutan baku 1 Encerkan 1,0 ml *Larutan uji* dengan *Pelarut* hingga 100 ml, campur.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah asam 7-amino desasetoksi sefalosporanat dan D- α -4-hidroksi fenilglisin, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar masing-masing 0,25 mg per ml.

Larutan baku 3 Timbang saksama D- α -4-hidroksifenilglisin, larutkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,25 mg per ml.

Larutan resolusi Campur 1,0 ml *Larutan uji* dan 1,0 ml *Larutan baku 2*.

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-etanol *P*-air-asam format *P* (14:5:5:1)

Penampak bercak Buat larutan 3 g *ninhidrin P* dalam 100 ml larutan *natrium metabisulfat* 4,55%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan 4 μ l *Larutan resolusi* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan lempeng kering. Semprot lempeng dengan larutan *Penampak bercak*. Biarkan lempeng kering dan amati kromatogram di bawah lampu UV gelombang pendek: adanya bercak sekunder yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* asam 7-amino desasetoksisefalosporanat atau D- α -4-hidroksifenilglisin, intensitasnya tidak lebih dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku 2* (1,0%); adanya bercak lain selain dari bercak utama dan adanya bercak menunjukkan asam 7-amino desasetoksi sefalosporanat atau D- α -4-hidroksifenilglisin, intensitasnya tidak lebih dari pada bercak utama dari kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku 1* (1,0%). Dalam uji valid kromatogram yang diperoleh dari *Larutan Resolusi* menunjukkan tiga bercak yang terpisah jelas.

Dimetilanilin < 362> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 5,0. Larutkan 13,6 g kalium fosfat monobasa dalam air hingga 2000 ml. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N dan campur.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 5,0*-asetonitril *P* (960:40) dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Penambahan kadar asetonitril *P* pada *Fase gerak* menurunkan waktu retensi sefadroksil dan pengurangan kadar asetonitril *P* pada *Fase gerak* meningkatkan waktu retensi sefadroksil.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefadroksil BPFI*, larutkan dalam *Dapar pH 5,0* hingga kadar lebih kurang 1,06 mg per ml. Larutan ini mengandung setara dengan sefadroksil lebih kurang 1000 μ g per ml. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 212 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Dapar pH 5,0* sampai tanda, kocok secara mekanik selama 5 menit hingga larut. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'* antara 2,0 dan 3,5; efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam μ g sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dalam tiap mg, zat yang digunakan, dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam μ g per mg *Sefadroksil BPFI*; *W* adalah bobot sefadroksil yang digunakan dalam mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SEFADROKSIL

Cefadroxil Capsule

Kapsul Sefadroksil mengandung sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefadroksil BPFI*; merupakan bentuk monohidrat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi Campur isi dari satu kapsul dengan air hingga kadar sefadroksil lebih kurang 2 mg per ml dan saring; filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi cara B* seperti tertera pada *Sefadroksil*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan air, dan serapan larutan baku *Sefadroksil BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Metode 1 Tidak lebih dari 7,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefadroksil*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul, ke luar kan isi semua kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg sefadroksil, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 5,0* sampai tanda dan kocok secara mekanik selama 5 menit. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefadroksil*. Hitung jumlah dalam mg sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan, dengan rumus:

$$0,2CE\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam μg per mg *Sefadroksil BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Bila kapsul menggunakan bentuk hemihidrat, harus dicantumkan pada etiket.

TABLET SEFADROKSIL

Cefadroxil Tablet

Tablet Sefadroksil mengandung sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefadroksil BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi Larutkan sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 250 mg sefadroksil, dengan air hingga kadar sefadroksil lebih kurang 2 mg per ml, saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara *B* dalam *Sefadroksil*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Sefadroksil BPFI* pada media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Metode 1 Tidak lebih dari 8,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefadroksil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg sefadroksil, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan dapar pH 5,0* sampai tanda dan aduk secara mekanik selama 5 menit. Gunakan larutan ini pada hari pembuatannya.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefadroksil*. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

$$0,2CE\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam μg

per mg *Sefadroksil BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFADROKSIL UNTUK SUSPENSI ORAL Cefadroxil Capsule for Suspension Oral

Sefadroksil untuk Suspensi Oral adalah campuran kering sefadroksil dengan satu atau lebih dapar, pewarna, pengencer dan perisa yang sesuai. Mengandung sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefadroksil BPFI*; merupakan bentuk monohidrat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi Konstitusikan satu wadah *Sefadroksil untuk Suspensi Oral* seperti tertera pada etiket. Campur sejumlah suspensi dengan air hingga kadar sefadroksil lebih kurang 2 mg per ml dan saring; filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara B seperti tertera pada *Sefadroksil*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Untuk kemasan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0 dalam suspensi yang dikonstitusikan sesuai etiket.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 2,0%, kecuali etiket menyatakan mengandung sefadroksil 100 mg per ml setelah konstitusi, batas tidak lebih dari 3,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*.

Larutan uji Konstitusikan isi wadah *Sefadroksil untuk Suspensi Oral* seperti tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 250 mg sefadroksil, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *Dapar pH 5,0* sampai tanda dan kocok secara mekanik selama 5 menit. Saring lebih kurang 25 ml larutan ini melalui penyaring dengan porositas 0,8 μm atau lebih halus, dan gunakan filtrat jernih sebagai *Larutan uji*. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*. Hitung jumlah

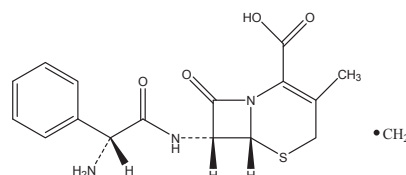
dalam mg sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, per ml suspensi oral yang digunakan dengan rumus :

$$0,25 \left(\frac{CE}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah kesetaraan sefadroksil dalam μg per mg *Sefadroksil BPFI*; V adalah volume Sefadroksil untuk Suspensi Oral yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFAKLOR Cefaclor



Asam 3-kloro-7D-(2-fenilglisinamido)-3-sefem-4 asam karbositat monohidrat. [70356-03-5]

$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S \cdot H_2O$

BM 385,82

Anhidrat [53994-73-3]

BM 367,81

Sefaklor mempunyai potensi tidak kurang dari 950 μg dan tidak lebih dari 1020 μg $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ per mg, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam metanol, dalam kloroform dan dalam benzen.

Baku pembanding *Sefaklor BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kuantitatif lakukan penetapan kadar air dalam persentase (W) secara titrimetri pada saat akan digunakan. Jika dalam perhitungan rumus memerlukan faktor koreksi gunakan $P = 1000-10$ W. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefaklor BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air dengan kadar 25 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,5%.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Larutkan 2,4 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan blangko Gunakan pelarut.

Larutan A Larutkan 6,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Siapkan campuran *Larutan A* dan *asetonitril P* (550:450), awaudarkan tidak lebih dari 2 menit.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan A* dan *B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Kurangi jumlah *asetonitril* untuk meningkatkan waktu retensi *sefaklor* dan meningkatkan resolusi antara isomer 3-delta dan *sefaklor*.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefaklor BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,05 mg per ml. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan dan hindari pemanasan. [Catatan Gunakan larutan pada hari pembuatan.]

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Sefaklor BPFI*, *Isomer Delta-3 Sefaklor BPFI* dalam *Larutan baku* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan masing-masing ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan pelarut sampai tanda. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan dan hindari pemanasan. [Catatan Gunakan *Larutan uji* dalam waktu 2 jam jika disimpan pada suhu ruang atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi yang diatur sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	95	5	kesetimbangan
0-30	95→75	5→25	gradien linier
30-45	75→0	25→100	gradien linier
45-55	0	100	isokratik
55-60	0→95	100→5	komposisi semula
60-70	95	5	kesetimbangan ulang

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromagram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak *sefaklor* antara 23 dan 29 menit; resolusi, *R*, antara *sefaklor*, dan isomer 3-delta *sefaklor* tidak kurang dari 2,0; dan faktor ikutan dari puncak *sefaklor* tidak lebih dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan blangko* seperti tertera pada *Prosedur* Tetapkan puncak lain selain puncak utama dalam kromatogram *Larutan baku* dan abaikan semua puncak yang sesuai pada kromatogram *Larutan uji*. [Catatan Pastikan tiap puncak lain selain puncak utama yang diamati bukan merupakan bawaan dari penyuntikkan sebelumnya.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis *sefaklor* dengan rumus :

$$\left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah berat *sefaklor*, dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak *Sefaklor* dalam *Larutan baku*. Tetapkan nilai rata-rata dari masing-masing senyawa sejenis *sefaklor*. Masing-masing senyawa sejenis *sefaklor* tidak lebih dari 0,5% dan total senyawa sejenis *sefaklor* tidak lebih dari 2,0%. Penetapan dapat diterima jika perbedaan absolut antara 2 penetapan ulang total senyawa sejenis *sefaklor* tidak lebih dari 0,2%, atau perbedaan rata-rata kedua hasil penetapan tidak lebih dari 10%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1 g *Natrium 1-pentanasulfonat P* dalam campuran 780 ml air dan 10 ml *triethylamin P*. Atur pH hingga 2,5±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, tambahkan 220 ml *metanol P*, campur. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Sefaklor BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu lakukan sonikasi untuk mendapatkan larutan yang sempurna, hindari pemanasan. [Catatan Gunakan larutan baku ini dalam waktu 8 jam jika disimpan pada suhu ruang, atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan fase gerak sampai tanda. Jika perlu sonikasi hingga larut sempurna, hindari pemanasan. [Catatan

Gunakan larutan uji ini dalam waktu 8 jam jika disimpan pada suhu ruang, atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan resolusi Buat larutan dalam Fase gerak yang mengandung lebih kurang 0,3 mg sefaklor dan 0,3 mg Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm. Berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif sefaklor dan 3-delta sefaklor isomer 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak sefaklor dan isomer 3-delta tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif penyuntikan berulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung potensi, dalam µg per mg, sefaklor, (C₁₅H₁₄ClN₃O₄S) tiap mg zat dengan rumus :

$$\left(\frac{W_s}{W_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right) P$$

W_s dan *W_u* adalah bobot dalam mg, Sefaklor BPFI dan sefaklor yang digunakan untuk pembuatan Larutan baku dan Larutan uji; *P* adalah potensi Sefaklor BPFI dalam µg per mg dan ; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak sefaklor dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SEFAKLOR

Cefaclor Capsule

Kapsul Sefaklor mengandung setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% C₁₅H₁₄ClN₃O₄S seperti tertera pada etiket.

Baku Pembanding Sefaklor BPFI tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kuantitatif lakukan penetapan kadar air dalam persentase (*W*) secara titrimetri pada saat akan digunakan. Jika dalam perhitungan rumus memerlukan faktor koreksi gunakan *P*=1000-0 *W*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Campur dan encerkan isi dari 1 kapsul dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,3 mg

sefaklor per ml, dan saring, filtrat menunjukkan reaksi Identifikasi cara B seperti tertera pada Sefaklor.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₅H₁₄ClN₃O₄S yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan air, dan serapan larutan baku Sefaklor BPFI dalam medium yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*) sefaklor, C₁₅H₁₄ClN₃O₄S.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Metode I tidak lebih dari 8,0%.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pelarut, Larutan blangko, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Senyawa sejenis dalam Sefaklor.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, ke luar isi semua kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg sefaklor, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dalam Pelarut hingga larut sempurna jika perlu sonikasi. Hindari pemanasan. Encerkan dengan Pelarut sampai tanda dan saring. Gunakan Larutan uji dalam waktu 3 jam jika disimpan dalam suhu ruang dan 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung dalam mg masing-masing senyawa sejenis dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0,01CP \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Sefaklor BPFI dalam mg per ml Larutan baku; *P* adalah potensi Sefaklor BPFI dalam µg per mg; *r_i* adalah respons puncak suatu masing-masing senyawa sejenis dalam Larutan uji dan *r_s* adalah respons puncak sefaklor dalam Larutan baku. Masing-masing senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 0,5%, dan total senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 2,0% tidak termasuk puncak tambahan yang memberikan hasil kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefaklor*.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul, dan timbang seksama serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 75 mg sefaklor masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan. Saring untuk mendapatkan *Larutan uji* yang jernih.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Sefaklor*. Hitung jumlah dalam mg sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, dalam serbuk kapsul yang di gunakan dengan rumus:

$$5W_s \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

W_s adalah bobot dalam mg, *Sefaklor BPFI* yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku*, P adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam μg per mg; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFAKLOR UNTUK SUSPensi ORAL Cefaclor for Oral Suspension

Sefaklor untuk Suspensi Oral merupakan campuran kering dari Sefaklor dengan satu atau lebih dapar yang sesuai, pewarna, bahan tambahan, larutan pengencer dan perisa. Mengandung Sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Sefaklor BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kuantitatif lakukan penetapan kadar air dalam persentase (W) secara titrimetri pada saat akan digunakan.

Jika dalam perhitungan rumus memerlukan faktor koreksi gunakan $P=1000-10W$. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk kemasan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,0; menggunakan suspensi yang dikonsitusi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut, Larutan blangko, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Sefaklor*.

Larutan uji Konstitusikan sefaklor untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket. Pindahkan dengan saksama sejumlah suspensi oral yang sudah dikocok dan bebas dari gelembung udara yang setara dengan 50 mg sefaklor ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dalam *Pelarut*, jika perlu lakukan sonikasi sampai larut. Hindari pemanasan. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, dan saring. Gunakan *Larutan uji* dalam waktu 3 jam bila disimpan pada suhu ruang, atau dalam waktu 20 jam bila disimpan pada lemari pendingin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung jumlah dalam mg masing-masing senyawa sejenis dalam sefaklor, untuk suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$0,01CP \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi dalam μg per mg *Sefaklor BPFI*; r_i adalah respons puncak senyawa sejenis yang ditentukan dalam *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan baku*. Abaikan puncak yang kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefaklor*.

Larutan uji Konstitusikan sefaklor untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket. Pipet sejumlah suspensi yang baru dikonsitusikan segar dan bebas dari gelembung udara, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml. Jika perlu sonikasi agar sefaklor larut dan saring.

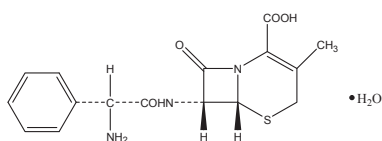
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefaklor*. Hitung jumlah dalam mg sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, dalam sefaklor untuk suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$V_U \left(\frac{W_S}{50} \right) \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V_U adalah volume akhir dalam ml *Larutan uji*, dan ketentuan lain seperti tertera pada *Sefaklor*; W_S adalah bobot dalam mg sefaklor yang digunakan dalam *Larutan uji*; P adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFALEKSIN Cephalexin



Asam(6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-fenilasetamido]-3-metil-8-okso-5-tia-1-azabisisiklo[4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat monohidrat [23325-78-2]

$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ BM 365,41
Anhidrat [15686-71-2] BM 347,40

Sefaleksin mempunyai potensi tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1030 µg per mg, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat Sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefaleksin BPFI*;

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Sefaleksin BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 104,0% dihitung terhadap *Sefaleksin BPFI*, potensi *Baku pembanding* telah diperhitungkan.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl larutan dalam air dengan penambahan asam klorida 0,1 *N* yang mengandung (1) zat uji kadar 25 mg per ml dan (2) *Sefaleksin BPFI* kadar 25 mg per ml pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak etil asetat P-airasetonitril P-asam asetat glasial P* (42:18:14:14) dan dilapisi kertas saring dan biarkan *Fase gerak* merambat tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 50 mg per ml.

Rotasi jenis <1081> antara +149° dan +158°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per 10 ml dalam dapar ftalat netral pH 4,4.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 8,0%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0% masing-masing senyawa sejenis sefaleksin dan tidak lebih dari 5,0% jumlah seluruh senyawa sejenis yang ditemukan. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang sejumlah 1 g natrium 1-pentanasulfonat *P*, larutkan dalam campuran air-trietanolamina *P* (1000:15), atur pH hingga 2,5±0,1 dengan asam fosfat *P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Timbang sejumlah 1 g natrium 1-pentanasulfonat *P*, larutkan dalam campuran air-trietanolamina *P* (300:15), atur pH hingga 2,5±0,1 dengan asam fosfat *P*. Tambahkan 350 ml asetonitril *P* dan 350 ml etanol *P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Timbang sejumlah 18 g kalium fosfat monobasa *P*, larutkan dalam 1000 ml air.

Larutan baku Timbang sejumlah *Sefaleksin BPFI*, larutkan dalam *pelarut* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 0,08 dan 0,16 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, tambahkan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* keasaman rendah dan

Fase gerak campuran *Larutan A* dan *B* yang diprogram sebagai berikut: sistem disetimbangkan dengan menggunakan *Larutan A* 100%, suntikan secara terpisah *Larutan baku* dan *Larutan uji*, dan pertahankan sistem pada *Larutan A* 100% selama 60 detik. *Larutan B* dinaikkan secara proporsional mengikuti garis lurus mulai dari 0% hingga 100% lebih 2000 detik, dan pertahankan selama 60 detik. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama *Larutan baku*, respons puncak utama dan puncak lainnya dari *Larutan uji*. Gambarkan respons puncak yang menyatakan hubungan antara harga pembacaan masing-masing puncak *Larutan baku* terhadap kadarnya dalam mg per ml yang dihitung terhadap zat anhidrat dan buat garis lurus melalui 2 titik dan titik 0. Dari garis lurus yang didapat dan dari respons puncak *Larutan uji*, diperoleh kadar senyawa sejenis sefaleksin (I) dalam mg per ml yang diperoleh dari tiap puncak. Hitung persentase senyawa sejenis sefaleksin masing-masing puncak dengan rumus:

$$500 \left(\frac{I}{W} \right)$$

W adalah jumlah sefaleksin dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*, dihitung sebagai zat anhidrat.

Dimetilalanin <362> Memenuhi syarat

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat sejumlah 1015 ml campuran air-asetonitril *P*-metanol *P*-trietanolamin *P* (850:100:50:15). Larutkan 1,0 g *natrium 1-pentana sulfonat P* dalam campuran ini, atur pH hingga 3,0±0,1 dengan *asam fosfat P* dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang 300 mg 1-hidroksi benzotriazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10 ml *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefaleksin BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Masukkan 10,0 ml larutan persediaan ini ke dalam labu bersumbat kaca dan 15,0 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Campurkan 10,0 ml larutan ini dengan 15,0 ml *Larutan baku internal* dalam labu bersumbat kaca 50 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* keasaman rendah. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, resolusi, *R*, antara puncak baku internal dan puncak analit tidak kurang dari 5, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif 1-hidroksibenzotriazol dan sefaleksin masing-masing adalah lebih kurang 0,35 dan 1,0. Hitung jumlah dalam µg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, per mg dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CP}{M} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kadar sefaleksin yang tertera pada etiket *Sefaleksin BPFI* dalam µg per mg; *M* adalah mg sefaleksin yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefaleksin terhadap puncak 1-hidroksibenzo triazol *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SEFALEKSIN Cephalexin Capsule

Kapsul Sefaleksin mengandung Sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dan jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat Sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Masukkan lempeng kromatografi silika gel tanpa bahan pengikat setebal 0,25 mm ke dalam bejana kromatografi yang berisi campuran *n-heksan P-tetradekana P* (95:5) setinggi lebih kurang 1 cm, biarkan pelarut merambat sepanjang lempeng, angkat lempeng, dan biarkan pelarut menguap. Totolkan masing-masing 10 µl larutan dalam air yang mengandung (1) campur isi 1 kapsul dalam air hingga kadar setara dengan lebih kurang 3 mg sefaleksin per ml

dan saring dan (2) *Sefaleksin BPFI* 3 mg per ml pada lempeng. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *asam sitrat 0,1 M-natrium fosfat dibasa 0,1 M-ninhidrin P* dalam *aseton P* 1 dalam 15 (60:40:1,5) dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 110° selama 10 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah *sefaleksin* $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan *Larutan baku Sefaleksin BPFI* dengan kadar lebih kurang 20 µg per ml dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, ke luar isi semua kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg sefaleksin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, dan tambahkan air sampai tanda. Jika perlu sonikasi hingga larut semua. Jika perlu saring hingga diperoleh larutan jernih. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu bersumbat kaca 50 ml, tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal*, campur dan saring.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*. Hitung jumlah dalam mg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0,5CP \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefaleksin terhadap

1-hidroksibenzotriazol pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET SEFALEKSIN

Cephalexin Tablet

Tablet Sefaleksin mengandung Sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dan jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup kedap dan di tempat dingin.

Identifikasi Campur sejumlah serbuk halus tablet dengan air hingga kadar 3 mg per ml dan saring (larutan uji). Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam identifikasi *Kapsul Sefaleksin* mulai dengan “Masukkan lempeng kromatografi silika gel”. Harga R_f bercak utama larutan uji sesuai dengan bercak utama larutan baku.

Disolusi <1231>

Untuk Sefaleksin

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 20 µg per ml, dan kemudian bandingkan dengan serapan *Larutan baku Sefaleksin BPFI* dengan kadar lebih kurang sama dan dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefaleksin, dari jumlah $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ yang tertera pada etiket.

Untuk Sefaleksin Hidroklorida

Media dan Prosedur Lakukan seperti uji disolusi untuk *Sefaleksin*.

Alat tipe 1 : 150 rpm.

Waktu : 45 menit.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) dari jumlah sefaleksin ($C_{16}H_{17}N_3O_4S$) yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 9,0% bila tablet mengandung sefaleksin, dan tidak lebih dari 8,0% bila tablet mengandung sefaleksin hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefaleksin*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 500 mg sefaleksin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, dan tambahkan air sampai tanda. Jika perlu sonikasi sampai sefaleksin larut semua. Jika perlu saring hingga diperoleh larutan jernih. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu bersumbat kaca 50 ml, tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal*, saring.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefaleksin*. Hitung jumlah dalam mg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,5CP \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefaleksin terhadap 1-hidroksibenzotriazol pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket harus mencantumkan Tablet mengandung sefaleksin atau sefaleksin hidroklorida.

SEFALEKSIN UNTUK SUSPENSI ORAL Cephalexin for Oral Suspension

Sefaleksin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering sefaleksin dan satu atau lebih dapar, zat warna, pengencer dan perisa yang sesuai. Mengandung sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan ditempatkan dingin.

Identifikasi Konstitusikan 1 wadah Sefaleksin untuk Suspensi Oral seperti tertera pada etiket. Campur sejumlah suspensi yang diperoleh dengan air hingga kadar sefaleksin lebih kurang 3 mg per ml, saring (*Larutan uji*). Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi dalam Kapsul Sefaleksin*, mulai dengan “ Masukkan

lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan”: harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji*, sama dengan *Larutan baku*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk padatan yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,0; dalam suspensi yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefaleksin*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefaleksin BPFI*, larutkan secara kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan sediaan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. Masukkan 10,0 ml larutan sediaan ke dalam labu bersumbat kaca 50-ml, tambahkan 15,0 ml *Fase gerak*, campur.

Larutan resolusi Masukkan 300 mg 1-hidroksibenzotriazol ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 10 ml *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Ke dalam 15,0 ml larutan ini tambahkan 10,0 ml larutan sediaan yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku*.

Larutan uji Konstitusi sejumlah volume seperti yang tertera pada etiket, dicampur segar dan bebas gelembung udara, dalam *Pengencer* hingga diperoleh larutan yang mengandung 250 mg sefaleksin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. jika perlu Sonikasi, untuk memastikan kesempurnaan larutan. jika perlu saring untuk memperoleh larutan jernih. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu bersumbat kaca 50-ml, tambahkan 15,0 ml *Fase gerak*, campur dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Sistem kromatografi* pada *Penetapan kadar dalam Sefaleksin*, kecuali lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* untuk mengkonfirmasi bahwa resolusi, R , antara puncak 1-hidroksibenzotriazol dan puncak sefaleksin tidak kurang dari 5. waktu retensi relatif untuk 1-hidroksibenzotriazol dan sefaleksin berturut-turut lebih kurang 0,35 dan 1,0.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefaleksin*. Hitung jumlah dalam mg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam tiap ml suspensi terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$0,25 \left(\frac{CP}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan sefaleksin dalam µg

per mg *Sefaleksin BPFI*; V adalah volume dalam ml, suspensi terkonstitusi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefaleksin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFALEKSIN HIDROKLORIDA Cephalexin Hydrochloride

Asam(6R,7R)-7-[(2R)-2-amino-2-fenilasetamido]-3-metil-8-okso-5-tia-1-azabissiklo[4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat, monohidroklorida, monohidrat [105879-42-3]

$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot HCl, H_2O$ BM 401,87

Sefaleksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 800 μg dan tidak lebih dari 880 μg per mg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, dalam aseton, dalam asetonitril, dalam etanol, dalam dimetilformamida dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam etilasetat dan dalam isopropil alkohol.

Baku Pembanding *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat Sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan masing-masing 5 μl larutan dalam air yang dibuat dengan bantuan *asam klorida 0,1 N*, yang mengandung (1) zat uji dengan kadar 25 mg per ml dan (2) *Sefaleksin BPFI* dengan kadar 25 mg per ml pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *etil asetat P* – air – *asetonitril P* dan *asam asetat glasial P* (42:18:14:14) yang dilapisi kertas saring dan biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan mengering. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, harga R_f bercak utama yang diperoleh larutan (1) sesuai dengan larutan (2).

B. Spektrum serapan ultraviolet dari larutan zat (1 dalam 50.000) menunjukkan panjang gelombang maksimum dan minimum yang sama dengan larutan *Sefaleksin BPFI* yang diukur bersamaan.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi terhadap *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 1,5 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,5%.

Senyawa sejenis Tiap senyawa sejenis tidak lebih dari 1,0% dan jumlah keseluruhan tidak lebih dari 5,0%.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pelarut, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Sefaleksin*.

Larutan uji Timbang saksama 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Senyawa sejenis* dalam *Sefaleksin*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis sefaleksin yang dari tiap puncak kromatogram yang diperoleh selain dari puncak sefaleksin, dengan rumus :

$$\frac{0,5I}{W \times a}$$

I adalah kadar dalam mg per ml tiap senyawa sejenis sefaleksin selain sefaleksin dalam *Larutan uji*; W adalah jumlah dalam mg sefaleksin hidroklorida yang digunakan dalam *Larutan uji*; a adalah kandungan sefaleksin dalam μg per mg sefaleksin hidroklorida yang digunakan, seperti pada *Penetapan kadar*.

Dimetilalanin <362> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah 115 mg zat uji, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu bersumbat kaca 50 ml, tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal* dan campur.

Prosedur Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam, *Sefaleksin*. Hitung jumlah dalam μg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ dalam tiap mg sefaleksin hidroklorida dengan rumus:

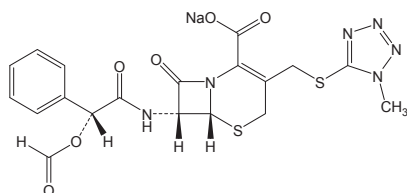
$$100 \left(\frac{CP}{M} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan sefaleksin dalam μg per mg *Sefaleksin BPFI*; M adalah jumlah dalam mg sefaleksin yang digunakan dalam *Larutan uji* R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefaleksin terhadap 1-hidroksibenzotriazol pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFAMANDOL NAFAT

Cefamandol Nafate



Natrium(6R,7R)-7-(R)-mandelamido-3-[[1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metal]-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-ena-2-karboksilat format (ester) [42540-40-9]
 $C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$ BM 512,50

Sefamandol Nafat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 810 μg dan tidak lebih dari 1000 μg Sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Sefamandol Nafat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak campuran etil asetat *P*-aseton *P*-asam asetat glasial *P*-air (5:2:1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μl larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung (1) zat uji 10 mg per ml dan (2) *Sefamandol Nafat BPFI* 10 mg per ml pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* tidak kurang dari 30 menit dan biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm, harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera sefamandol nafat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Sefamandol Nafat untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera

sefamandol nafat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Sefamandol Nafat Untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar pH 2,3 Larutkan 3,6 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, 39,4 g *asam sitrat monohidrat P* dan 70,8 g *kalium klorida P* dalam air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Sefamandol Nafat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 4 ml air. Segera sebelum digunakan tambahkan 30,0 ml *Dapar pH 2,3*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 12 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 4 ml air. Segera sebelum digunakan tambahkan 30,0 ml *Dapar pH 2,3* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Masukkan sejumlah *Larutan uji* ke dalam sel polarograf. Lakukan deaerasi selama 5 menit dengan mengalirkan gas *nitrogen P* pada larutan, dan alihkan aliran nitrogen ke permukaan luar. Masukkan elektroda merkuri tetes yang sesuai dengan polarograf seperti tertera pada *Polarografi* <1161> yang dapat mengukur arus listrik sebesar 0,5 mikroamper atau secukupnya untuk mempertahankan pada skala respons, gunakan kapiler ukuran sedang dan kecepatan 1 tetes per detik. Rekam polarogram pada daerah potensial dari -0,3 volt sampai -1,05 volt menggunakan elektroda pembanding kalomel jenuh dan elektroda penghitung kawat platina. Tetapkan puncak tertinggi dalam mikroamper, tinggi puncak merupakan jarak tegak lurus dari ekstrapolasi dasar terhadap titik tertinggi dari puncak yang dibandingkan terhadap rentang arus dengan skala penuh. Dengan cara yang sama tetapkan puncak arus *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam μg sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$P \left(\frac{W_s}{W_u} \right) \left(\frac{i_u}{i_s} \right)$$

P adalah potensi dalam μg sefamandol per mg *Sefamandol Nafat BPFI*; W_u dan W_s berturut-turut adalah jumlah sefamandol nafat dalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; i_u dan i_s berturut-turut adalah arus puncak dalam mikroamper dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Bila akan digunakan untuk sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum steril atau harus ditujukan untuk proses selanjutnya selama pembuatan sediaan injeksi.

SEFAMANDOL NAFAT UNTUK INJEKSI

Cefamandol Nafate For Injection

Sefamandol Nafat untuk injeksi adalah campuran steril Sefamandol Nafat dalam satu atau lebih dapar yang sesuai. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 810 µg dan tidak lebih dari 1000 µg per mg sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas natrium karbonat. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefamandol Nafat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Sefamandol Nafat*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg sefamandol.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan Membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; lakukan penetapan pada setiap wadah menggunakan cara *Penetapan kadar 1* atau *Penetapan kadar 2* atau keduanya.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan setelah 30 menit pembuatan larutan yang mengandung sefamandol 100 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar pH 2,3 dan Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefamandol Nafat*.

Larutan uji 1 (Jika sediaan dalam wadah dosis tunggal) Konstitusikan sefamandol nafat untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama yang sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ke luar semua isi wadah menggunakan jarum

hipodermik dan siring, encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30,0 ml *Dapar pH 2,3*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 (Jika pada etiket tertera jumlah sefamandol dalam volume larutan yang diberikan). Konstitusikan sefamandol nafat untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama yang sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30,0 ml *Dapar pH 2,3*; encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 3 Timbang saksama sejumlah sefamandol nafat untuk injeksi, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Sefamandol Nafat*. Tetapkan kandungan natrium karbonat secara terpisah menggunakan 1 g sefamandol nafat untuk injeksi yang ditimbang saksama, larutkan dalam 100 ml air. Tambahkan *jingga metil LP*, titrasi dengan *asam sulfat 0,2 N LV*.

*Tiap ml asam sulfat 0,2 N
setara dengan 10,60 mg Na₂CO₃.*

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Sefamandol Nafat*. Hitung jumlah dalam mg sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$, dalam larutan terkonstitusi dengan rumus :

$$(CP) \left(\frac{L}{1000D} \right) \left(\frac{i_U}{i_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefamandol Nafat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg bagian larutan terkonstitusi yang tertera pada etiket yang digunakan; *D* adalah kadar sefamandol dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji*. Hitung kadar sefamandol dalam µg per ml dalam sefamandol nafat untuk injeksi dengan rumus:

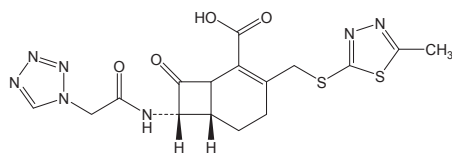
$$\left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{i_U}{i_S} \right)$$

W adalah jumlah dalam mg sefamandol nafat untuk injeksi yang digunakan dalam tiap ml *Larutan uji 3*, dan ketentuan lain seperti yang ditetapkan di dalamnya. Jika uji *Keseragaman kandungan* <911> yang telah dilakukan menggunakan *Prosedur untuk keseragaman kandungan*, gunakan rata-rata penetapan tersebut sebagai harga *Penetapan kadar*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

SEFAZOLIN

Cefazolin



(6R,7R)-3-[[[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]metil]-8-okso-7-[2-1H-tetrazol-1-il]asetamido]-5-tia-1-azabisiklo [4.2.0] ok-2-en-2-asam karboksilat [25953-19-9]
 $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$ BM 454,51

Sefazolin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih, tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida dan dalam piridin; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam air; sangat sukar larut dalam etil asetat, dalam isopropil alkohol, dan dalam metil isobutil keton; praktis tidak larut dalam benzen, dalam kloroform, dalam eter dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding Sefazolin BPFI, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada tempat yang dingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Jarak lebur <1021> Antara 198° dan 200°.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 2,0%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 3,6 Timbang 0,900 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dan 1,298 g asam sitrat monohidrat P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar pH 7,0 Timbang 5,68 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dan 3,63 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran Dapar pH 3,6-asetonitril P (9:1). Saring melalui penyaring membran dengan porositas 10 µm atau lebih kecil, dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang 750 mg asam salisilat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml

larutkan dengan 10 ml metanol P, encerkan dengan Dapar pH 7,0 sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Sefazolin BPFI masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan Dapar pH 7,0 sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Dapar pH 7,0 sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan Dapar pH 7,0 sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Dapar pH 7,0 sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm, berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif asam salisilat dan sefazolin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 4,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Sefazolin BPFI dalam mg per ml Larutan baku, dihitung terhadap zat anhidrat, R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefazolin terhadap baku internal yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI SEFAZOLIN

Cefazolin Injection

Injeksi Sefazolin adalah larutan steril Sefazolin dan Natrium bikarbonat dalam pelarut yang mengandung satu atau lebih senyawa pengatur tonisitas yang sesuai. Mengandung Sefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefazolin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada tempat yang dingin; *Endotoksin BPFI*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin BPFI* per mg sefazolin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan Partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6, Dapar pH 7,0, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefazolin*.

Larutan uji Biarkan satu wadah injeksi dalam suhu ruang hingga mencair. Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg sefazolin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar Sefazolin*. Hitung jumlah dalam mg sefazolin, $C_{14}H_{13}N_8O_4S_3$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefazolin terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk injeksi seperti tertera pada *Injeksi*. Simpan dalam keadaan beku.

Penandaan Memenuhi persyaratan untuk penandaan *Injeksi*. Etiket menyatakan bahwa injeksi harus

dikeluarkan pada saat akan digunakan. Tuliskan kondisi-kondisi untuk penyimpanan hasil larutan yang sesuai dan petunjuk bahwa larutan tidak boleh dibekukan.

SEFAZOLIN NATRIUM

Cefazolin Sodium

Mono natrium (6R,7R)-3- [[[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]metil] -8-okso-7- [2-1H-tetrazol-1-il]asetamido] -5-tia-1- azabisiklo [4,2,0] ok - 2 - ene - 2 - asam karboksilat [27164-46-1]

$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$

BM 476,49

Sefazolin Natrium mengandung tidak kurang dari 89,1% dan tidak lebih dari 110,1%, $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih, praktis tidak berbau, serbuk hablur atau padatan; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, dalam *salin LP*, dan dalam larutan dekstrosa; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefazolin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada tempat yang dingin; *Endotoksin BPFI*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat dalam natrium bikarbonat 0,1 M (20 µg per ml) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefazolin Natrium BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -10° dan -24°; Lakukan penetapan menggunakan larutan 55 mg per ml dalam *natrium bikarbonat 0,1 M*.

Ph <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera sefazolin natrium steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Sefazolin*

untuk Injeksi. Jika pada etiket tertera sefazolin natrium harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Sefazolin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6, Dapar pH 7,0, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, Sistem kromatografi, buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefazolin*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefazolin*. Hitung jumlah dalam mg sefazolin natrium, $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{476,49}{454,51} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

476,49 dan 454,51 berturut-turut adalah bobot molekul dari sefazolin natrium dan sefazolin; *C* adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara sefazolin natrium terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

SEFAZOLIN NATRIUM STERIL Cefazolin Sodium for Injection

*Natrium (6R, 7R)-3-[[5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il]tiol]-metil]-8-okso-7-[-2-(1*h*-tetrazol-1-il)asetamidol]-5-tia-1-azabisisiklo[4.2.0]okt-2-ena-2-karboksilat [27164-46-1]*
 $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$ BM 476,48

Sefazolin Natrium Steril mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 850 µg dan tidak lebih dari 1050 µg sefazolin $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, per mg dihitung terhadap zat anhidrat. Bila dalam kemasan untuk sediaanannya, mengandung Sefazolin setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih, praktis tidak berbau, atau padatan putih sampai hampir putih dengan penampakan yang khas dalam kloroform dan dalam eter.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam larutan *natrium klorida P 0,9 %*, dan dalam dekstrosa; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefazolin BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan larutan terkonstitusi yang diperoleh dari Sefazolin Natrium Steril memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 50.000) dalam *natrium bikarbonat 0,1 M* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Sefazolin BPFI*.

B. Kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan puncak utama dengan waktu retensi seperti kromatogram *Larutan baku*.

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -24° dan -10°; lakukan penetapan menggunakan 55 mg per ml dalam larutan *natrium bikarbonat 0,1 M*, dihitung sebagai anhidrat.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg sefazolin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6, Larutkan 900 mg *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 1,298 g asam sitrat monohidrat dalam air hingga 1000 ml.

Dapar pH 7,0 Larutkan 5,68 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 3,63 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar pH 3,6 - asetonitril P (9:1)* saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan

Larutan baku internal Masukkan 750 mg *asam salisilat P* ke dalam labu tentukur 100-ml larutkan dalam 5 ml *metanol P* encerkan dengan Larutan dapar pH 7,0 sampai tanda, campur.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Sefazolin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml larutkan dan encerkan dengan Larutan dapar pH 7,0 sampai tanda, campur. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan Larutan dapar pH 7,0 sampai tanda, campur.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Larutan Dapar pH 7,0 sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan Larutan Dapar pH 7,0 sampai tanda.

Larutan uji 2 (Bila dalam kemasan untuk sediaan dalam wadah dosis tunggal) Timbang saksama sejumlah sefazolin natrium steril, konstitusikan dalam air dengan volume secukupnya seperti tertera pada etiket. Ambil sebanyak mungkin isi menggunakan alat suntik yang dilengkapi jarum hipodermik dan encerkan dengan Larutan dapar pH 7,0 hingga diperoleh larutan persediaan dengan kadar 1 mg sefazolin per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* encerkan dengan Larutan dapar pH 7,0 sampai tanda, campur.

Larutan uji 3 (Untuk sediaan yang menyebutkan jumlah sefazolin dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket). Timbang saksama sejumlah sefazolin natrium steril, konstitusikan dalam air dengan volume seperti tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume larutan terkonstitusi dengan Larutan dapar pH 7,0 hingga diperoleh larutan persediaan dengan kadar 1 mg sefazolin per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* encerkan dengan Larutan dapar pH 7,0 sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5; resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asam salisilat dan sefazolin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah sefazolin natrium,

$C_{14}H_{14}N_8NaO_4S_3$, dalam µg per ml sefazolin steril dari *Larutan uji 1* dengan rumus:

$$\left(\frac{W_S}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right) P$$

W_U adalah bobot dalam mg sefazolin natrium steril yang digunakan; W_S adalah bobot dalam mg *Sefazolin BPFI* dari *Larutan baku*; P adalah µg sefazolin per mg *Sefazolin BPFI*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefazolin terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

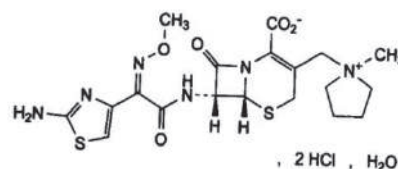
Hitung jumlah, dalam mg sefazolin, $C_{14}H_{14}N_8NaO_4S_3$, dalam wadah dosis tunggal dan dalam volume larutan terkonstitusi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{W_S}{50.000} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right) P$$

L adalah jumlah dalam mg sefazolin yang tertera pada etiket dalam wadah dosis tunggal atau volume larutan terkonstitusi; D adalah kadar sefazolin dalam mg per ml *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3* sebelum diencerkan.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk *Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*

SEFEPIM HIDROKLORIDA Cefepime Hydrochloride



1- [(6R,7R) -7- [2-(2-Amino-4-tiazolil) gliksilamido] -2-karboksi -8-okso-5-tia-1- azabisiklo [4.2.0] okt-2-en-3-il] metil] -1- metilpirolidinium klorida, 7²-(Z)-(o-metiloksim), monohidroklorida, monohidrat [123171-59-5]

$C_{19}H_{24}N_6O_5S_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

BM 571,50

Sefepim Hidroklorida mengandung setara dengan tidak kurang dari 825 µg dan tidak lebih dari 911 µg Sefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur putih sampai hampir putih, tidak higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Sefepim Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam tempat dingin, terlindung cahaya. Lakukan penetapan

kadar air secara titrimetri untuk penggunaan kuantitatif, pada saat akan digunakan. *Sefepim Hidroklorida Kesesuaian Sistem BPFI*: campuran senyawa sejenis A sefepim hidroklorida; *Senyawa sejenis B sefepim hidroklorida* garam inert dan sefepim hidroklorida. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, simpan di tempat gelap dan dingin. *Endotoksin BPFI*: [Catatan pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Sefepim Hidroklorida BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,04 unit Endotoksin FI per mg sefepim hidroklorida; Jika pada etiket tercantum sefepim hidroklorida steril atau perlu proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 4,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

N-metilpirolidin Tidak lebih dari 0,3%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asam nitrat 0,01 N - asetonitril P (100:1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pembilas kolom Pipet 5 ml asam nitrat P ke dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan larutan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 1000 ml asetonitril P.

Larutan baku Timbang saksama 0,16 ml N-metilpirolidin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan asam nitrat 0,01 N sampai tanda. Larutan ini mengandung N-metilpirolidin lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan asam nitrat 0,01 N sampai tanda. [Catatan Larutan ini dapat bertahan selama 6 jam jika disimpan pada suhu 5°, jika tidak gunakan larutan dalam waktu 30 menit.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas dan kolom 5 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L52 dengan

ukuran partikel 5 µm dan disarankan menggunakan kolom pelindung 5 cm x 4,4 mm berisi bahan pengisi L17 yang ditempatkan diantara pompa dan injektor. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Latar belakang konduktansi spesifik lebih kurang 3500 µS. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi N-metilpirolidin tidak kurang dari 8 menit; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak N-metilpirolidin. Hitung persentase N-metilpirolidin dalam zat dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar N-metilpirolidin dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot sefepim hidroklorida dalam mg, dalam *Larutan uji*, *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak N-metilpirolidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. [Catatan Sefepim dari *Larutan uji* tereeluasi sebagai puncak yang lebar pada lebih kurang 55 menit. Untuk meminimalkan waktu yang diperlukan untuk mencapai kesetimbangan pada hari berikutnya disarankan detektor dialirkan malam sebelumnya sehingga fase gerak dialirkan semalam dengan laju alir 0,2 ml per menit. Setelah setiap penyuntikan *Larutan uji*, disarankan kromatograf dialiri dengan *Larutan pembilas kolom* selama 30 menit dengan laju alir 1,0 ml per menit sampai sefepim terbuang dari kolom dan kromatograf dikembalikan ke fase gerak dengan laju alir 1 ml per menit untuk kesetimbangan.]

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A sefepim tidak lebih dari 0,3%; senyawa sejenis B sefepim tidak lebih dari 0,2%; dan cemaran lain tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat Timbang 0,68 g kalium fosfat monobasa P, larutkan dalam 1000 ml air.

Larutan A Buat campuran *Larutan kalium fosfat - asetonitril P* (9:1). Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan kalium hidroksida P atau asam fosfat P, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Larutan kalium fosfat - asetonitril P* (1:1). Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan kalium hidroksida P atau asam fosfat P, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Sefepim Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. [Catatan Suntikkan larutan ini segera, atau simpan dalam lemari pendingin dan disuntikkan dalam waktu 12 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-10	100	0	Isokratik gradien linier
10-30	100→50	0→50	
30-35	50	50	Isokratik gradien linier
35-36	50→100	50→0	

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sefepim dan senyawa sejenis *A* sefepim tidak kurang dari 5,0; antara puncak senyawa sejenis *A* sefepim dan senyawa sejenis *B* sefepim tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak lebih dari 0,6; efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. [Catatan Untuk tujuan identifikasi, waktu retensi relatif sefepim, senyawa sejenis *A* sefepim dan senyawa sejenis *B* sefepim berturut-turut lebih kurang 1,0; 2,7 dan 4,3]

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan *r_s* adalah jumlah semua respons puncak.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan bahwa sefepim hidroklorida steril, maka harus memenuhi syarat *Sterilitas* <71> seperti tertera pada *Sefepim untuk injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium 1-pentansulfonat Timbang 5,76 g *natrium 1-pentansulfonat P*, larutkan dalam 2000 ml air. Atur pH hingga 3,4 dengan penambahan asam asetat glasial *P*, dan kemudian atur pH hingga 4,0 dengan penambahan kalium hidroksida *LP*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium 1-pentansulfonat* - asetonitril *P* (94:6) saring dan

awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefepim Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama kurang lebih 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, tiap mg zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefepim Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan sefepim dalam µg per mg *Sefepim Hidroklorida BPFI*; *W* adalah bobot sefepim hidroklorida dalam mg *Larutan uji*, *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada suhu ruang terkendali.

SEFEPIM UNTUK INJEKSI

Cefepime for Injection

Sefepim untuk Injeksi adalah campuran steril sefepim hidroklorida dan arginin. Mengandung Sefepim Hidroklorida setara dengan Sefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefepim Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah terlindung cahaya. Lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri*. *Sefepim Hidroklorida Kesesuaian sistem BPFI*; campuran senyawa sejenis *A* sefepim hidroklorida; senyawa sejenis *B* sefepim dan sefepim hidroklorida. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah gelap dan tertutup rapat, pada tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi,

gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan baku Buat larutan arginindengan kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Buat larutan sefepim untuk injeksi dengan kadar lebih kurang 40 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran *n-propanol P-air-amonium hidroksida P* (7:5:4).

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281> kecuali semprot lempeng menggunakan *ninhidrin LP*. Bercak arginin berwarna merah tua. Harga R_f dan intensitas bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,06 unit Endotoksin FI per mg sefepim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada uji *Sterilitas*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

N-metilpirolidin Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *N-metilpirolidin* dalam *Sefepim hidroklorida*.

Larutan uji Konstitusikan isi 1 wadah sefepim untuk injeksi dengan sejumlah volume air seperti tertera dalam etiket. Encerkan sejumlah larutan terkonstitusi yang telah diukur saksama dengan *asam nitrat 0,05 N* hingga kadar sefepim lebih kurang 10 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan segera setelah dibuat.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak N-metilpirolidin. Hitung persentase N-metilpirolidin dalam serbuk injeksi dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *N-metilpirolidin* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar sefepim dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis A sefepim, senyawa sejenis B sefepim tidak lebih dari 0,5% dan masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat, *Larutan A*, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Sefepim Hidroklorida*.

Larutan uji Konstitusikan isi 1 wadah sefepim untuk injeksi dengan sejumlah volume *Larutan A* seperti yang tertera dalam etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar sefepim lebih kurang 2 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan segera setelah dibuat atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu kurang dari 12 jam]

Prosedur Suntikkan 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Syarat lain Memenuhi syarat *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefepim Hidroklorida*.

Larutan uji Konstitusikan isi 1 wadah sefepim untuk injeksi sesuai dengan sejumlah volume air seperti tertera pada etiket. Ambil semua isi menggunakan jarum dan alat suntik hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar sefepim lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, dalam serbuk untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

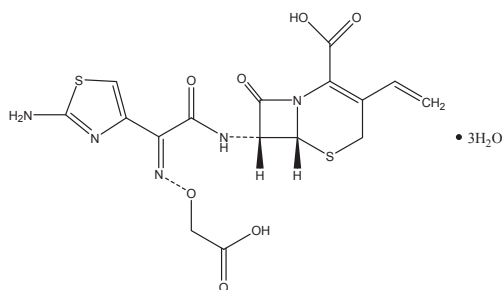
$$0,001CPD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefepim Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan sefepim dalam µg per mg *Sefepim Hidroklorida BPFI*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, seperti tertera pada *Wadah untuk padatan steril dalam Injeksi*. Simpan dalam lemari pendingin atau pada suhu ruang terkendali. Simpan serbuk terkonstitusi dalam lemari pendingin selama tidak lebih dari 7 hari.

Penandaan Pada etiket dinyatakan, diencerkan dengan pembawa parenteral yang sesuai, sebelum digunakan untuk infus intravena.

SEFIKSIM Cefixime



Asam (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil) glioksilamido]-8-okso-3-vinil-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-ena-2-karboksilat, 7-(Z)-[O-(karboksimetil)oksima]trihidrat
[79350-37-1]

$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$

Anhidrat

BM 507,50

BM 453,46

Sefiksim mengandung tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1030 µg $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ per mg, dihitung berdasarkan zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga kuning muda.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; larut dalam propilen glikol; sukar larut dalam etanol, dalam aseton dan dalam gliserin; sangat sukar larut dalam larutan sorbitol 70% dan dalam oktanol; praktis tidak larut dalam eter, dalam etil asetat, dalam heksan dan dalam air.

Baku pembanding *Sefiksim BPFI* merupakan bentuk trihidrat dari sefiksim. Tidak boleh dikeringkan. Untuk keperluan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan dan gunakan nilai 986 µg per mg sefiksim berdasarkan zat anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefiksim BPFI*. Lakukan penetapan dengan membuat spesimen uji sebagai berikut: buat larutan dengan menggerus 5 mg zat uji dalam 2 ml *metanol P*, uapkan dengan pemanasan perlahan hingga kering.

Rotasi jenis <1081> Antara -75° dan -88°.

Larutan uji Buat larutan 10 mg per ml dalam larutan *natrium bikarbonat* (2 dalam 100).

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,6 dan 4,1 dengan menggunakan larutan 0,7 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 9,0% dan 12,0%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Lapis Tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Tiap cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Larutan tetrabutylamonium hidroksida, Fase gerak. Larutan kalium fosfat monobasa, Dapar fosfat pH 7,0, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$0,1P \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

P adalah potensi sefiksim dalam µg per mg yang dihitung dalam *Penetapan kadar*; r_i adalah respons puncak tiap cemaran dan r_s adalah respons puncak sefiksim.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutylamonium hidroksida Encerkan 25 ml larutan tetrabutylamonium hidroksida 0,4 M dengan air hingga 1000 ml, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *asam fosfat 1,5 M*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan tetrabutylamonium hidroksida-asetonitril P* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 500 ml.

Dapar fosfat pH 7,0 Larutkan 7,1 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air hingga 500 ml. Atur pH

hingga 7,0 dengan penambahan *Larutan kalium fosfat monobasa*.

Larutan resolusi Buat larutan *Sefiksim BPFI* dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. Panaskan larutan ini pada 95° dalam tangas minyak selama 45 menit, dinginkan dan gunakan segera.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefiksim BPFI* larutkan dalam *Dapar fosfat pH 7,0* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Gunakan segera.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 110 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda. Pindahkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda. Gunakan segera.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir diatur hingga diperoleh waktu retensi sefiksim lebih kurang 10 menit. Pertahankan kolom pada suhu tetap lebih kurang 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk isomer (E) sefiksim dan sefiksim lebih kurang adalah 0,9 dan 1,0. resolusi, *R*, antara sefiksim dan isomer (E) sefiksim tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis jika dihitung dengan rumus:

$$5,545 \left(\frac{t}{W_{h/2}} \right)^2$$

t adalah waktu retensi zat dan $W_{h/2}$ adalah lebar puncak pada setengah tinggi.

Faktor ikutan puncak analit tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 2,0 jika dihitung dengan rumus:

$$\frac{W_{0,1}}{2f}$$

$W_{0,1}$ adalah lebar puncak pada ketinggian 10%; *f* adalah jarak dari maksimum puncak sampai tepi muka puncak, diukur pada titik dengan ketinggian 5% dari tinggi puncak terhadap garis dasar. Dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, dalam tiap mg zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$500.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar sefiksim dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah jumlah sefiksim dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET SEFIKSIM Cefixime Tablet

Tablet Sefiksim mengandung Sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefiksim BPFI* merupakan bentuk trihidrat dari sefiksim. Tidak boleh dikeringkan. Untuk keperluan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan dan gunakan nilai 986 µg per mg sefiksim berdasarkan zat anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama *Larutan baku* seperti yang diperoleh *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Dapar kalium fosfat 0,05 M pH 7,2 Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air, atur pH dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* hingga 7,2.

Media disolusi: 900 ml *Dapar kalium fosfat 0,05 M pH 7,2*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah *sefiksim* $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*. Lakukan pembandingan dengan *Larutan baku* dengan media yang sama. [Catatan Jumlah metanol tidak lebih dari 0,1% total volume yang digunakan untuk melarutkan Baku pembanding sebelum diencerkan dengan *Media disolusi*, larutan dapat disonikasi untuk membantu kelarutan dari baku pembanding.]

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 10,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutylamonium hidroksida, Fase gerak, Dapar fosfat pH 7,0, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefiksim*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400 mg sefiksim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 75 ml *Dapar fosfat pH 7,0*, sonikasi. Encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda, dan sentrifus. Masukkan 5,0 ml cairan bening ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefiksim*. Hitung jumlah dalam mg sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar sefiksim dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFIKSIM UNTUK SUSPensi ORAL

Cefixime for Oral Suspension

Sefiksim untuk Suspensi Oral adalah campuran kering sefiksim dengan satu atau lebih pengencer, penambah rasa, pengawet dan bahan pensuspensi yang sesuai. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ per ml larutan terkonstitusi dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefiksim BPFI* merupakan bentuk trihidrat dari sefiksim. Tidak boleh dikeringkan. Untuk keperluan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan dan gunakan nilai 986 μg sefiksim per mg berdasarkan zat anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, untuk padatan yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 4,5, lakukan penetapan menggunakan suspensi yang terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutylamonium hidroksida, Fase gerak, Dapar fosfat pH 7,0, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefiksim*.

Larutan uji Konstitusi sefiksim untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang dibuat baru dan bebas dari gelembung udara, encerkan secara kuantitatif dengan *Dapar fosfat pH 7,0* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,2 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefiksim*. Hitung jumlah dalam mg sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, per ml suspensi terkonstitusi yang dibuat dari Sefiksim untuk Suspensi Oral dengan rumus:

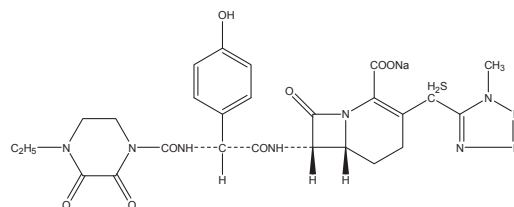
$$\left(\frac{LC}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah sefiksim dalam mg per ml suspensi terkonstitusi seperti tertera pada etiket; C adalah kadar sefiksim dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah kadar sefiksim dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFOPERAZON NATRIUM

Cefoperazone Sodium



Natrium (6R, 7R)-7-[(R)-2-(5-etil-2,3-dioksa-1-piperazinkarboksamido)-2-(p-hidroksifenil)asetamido]-3-[(1-metil-H-tetrazol-5-il)tio]metal]-8-okso-5-tia-1-azabisisiklo[4.2.0]okt-2-ena-2-karboksilat [62893-20-3]
 $C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$ BM 667,65

Sefoperazon Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 870 μg , tidak lebih dari 1015 μg sefoperazon

(C₂₅H₂₆N₉NaO₈S₂) per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga kuning pucat.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam aseton, dalam etil asetat dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefoperazon Dihidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan

Identifikasi

A. Kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan puncak utama sefoperazon dengan waktu retensi yang sama seperti pada *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat. [Catatan Dalam bentuk beku kering dibebaskan dari persyaratan ini.]

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 4)

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 5,0 %, kecuali dalam beku bentuk kering, tidak lebih dari 2,0 %

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 14 ml *trietilamin P* dan 5,7 ml *asam asetat glasial P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat campuran larutan ini dengan *asam asetat 1 N-asetonitril P*-air (1,2:2,8:120:876). Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefoperazon Dihidrat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,16 mg sefoperazon, C₂₅H₂₆N₉NaO₈S₂ per ml

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, lanjutkan seperti pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 % dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

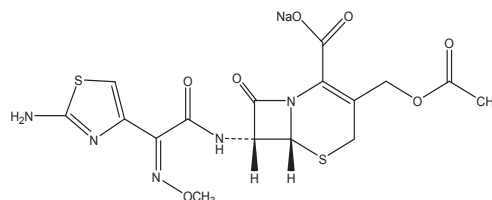
jumlah sefoperazon, dalam µg per mg sefoperazon natrium yang digunakan, dengan rumus

$$1000 \left(\frac{C}{M} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar sefoperazon, C₂₅H₂₆N₉NaO₈S₂ dalam mg per ml *Larutan baku*; *M* adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang dan faktor pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFOTAKSIM NATRIUM Cefotaxime Sodium



Natrium (6R,7R) -7- [2- (2-amino-4-tiazolil) glioksil amida]- 3 (hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4,2,0] okt-2-ene-2-karboksilat 7²-(Z) -(O-metiloksida), asetat (ester) [64485-9304]

C₁₆H₁₆N₅NaO₇S₂

BM 477,45

Sefotaksim Natrium mengandung Sefotaksim, C₁₆H₁₆N₅NaO₇S₂, tidak kurang dari 916 µg dan tidak lebih dari 964 µg per mg, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau agak kuning.

Kelarutan Mudah larut dalam air, sukar larut dalam pelarut organik.

Baku pembanding *Sefotaksim Natrium BPFI* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya dan simpan dalam pendinginan.

Kejernihan dan warna larutan Masukkan 2,5 g zat ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan air bebas karbon dioksida sampai tanda, campur, terbentuk larutan jernih. Ukur segera serapan larutan pada panjang gelombang lebih kurang 430 nm, menggunakan air bebas karbon dioksida sebagai blanko, serapan tidak lebih dari 0,20. Masukkan 10 ml larutan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 1 ml *asam asetat glasial P*. Campur dan amati segera, larutan jernih.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan

gelombang yang sama seperti *Sefotaksim Natrium BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi natrium seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +58° dan +64°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai 105° selama 3 jam.

Kemurnian kromatografi Gunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_{is} + r_c} \right)$$

r_i adalah respons puncak cemaran; r_{is} adalah jumlah respons puncak semua cemaran; r_c adalah respons puncak utama sefotaksim [Catatan Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,1%.] Tiap cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 3,0%.

Syarat lain Bila dinyatakan steril pada etiket, memenuhi syarat *Sterilitas* <71>, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Injeksi Sefotaksim*. Bila dalam etiket tertera *Sefotaksim natrium* dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Sefotaksim Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar fosfat 0,05 M Larutkan 7,1 g *natrium fosfat dibasa anhidrat* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 6,25 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Buat campuran *Larutan dapar fosfat 0,05 M* dan *metanol P* (86:14). Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, dan awaudarakan sebelum digunakan.

Larutan B Buat campuran *Larutan dapar fosfat 0,05 M* dan *metanol P* (60:40). Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan sebelum digunakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B*. Lakukan seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 40 mg *Natrium Sefotaksim BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40 ml *Larutan A*, aduk hingga larut, tambahkan *Larutan A* sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan dalam waktu 24 jam bila disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan sensitivitas Masukkan 2,0 ml *Larutan baku* dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan resolusi Campur 1 ml *Larutan baku*, 7 ml air dan 2 ml *metanol P*. Tambahkan 25 mg natrium karbonat, campur dan biarkan pada suhu ruang selama 10 menit, sambil kadang-kadang digoyang. Tambahkan 3 tetes *asam asetat glasial P* dan 1 ml *Larutan baku*, dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg natrium sefotaksim, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Larutan A* hingga larut, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan dalam waktu 24 jam bila disimpan dalam lemari pendingin.]

Sistem Kromatografi. Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° dengan laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Sistem diseimbangkan dengan 100% *Larutan A*. Setelah 7 menit, *Larutan B* ditingkatkan secara linier dari 0% hingga 20%, dengan laju 10% per menit dan pertahankan komposisi tersebut selama 7 menit. *Larutan B* kemudian dinaikkan secara linier dengan laju 2,7% per menit hingga *Larutan B* 100% dan biarkan komposisi tersebut selama 5 menit, kemudian *Larutan A* dinaikkan secara linier hingga 100% dengan laju 20% per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi desasetil sefotaksim lebih kurang 3,5 menit dan sefotaksim 14 menit, dan resolusi, R , antara dua puncak tidak kurang dari 20. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk puncak sefotaksim antara 12 dan 15 menit, faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi *Larutan sensitivitas* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: respons puncak sefotaksim antara 0,18% dan 0,22% dari respons puncak sefotaksim pada kromatogram *Larutan baku*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama yang dihasilkan. Hitung jumlah dalam µg per mg sefotaksim,

$C_{16}H_{17}N_5NaO_7S_2$, dengan rumus:

$$50 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Natrium Sefotaksim BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, P adalah kandungan dalam μg per mg sefotaksim ($C_{16}H_{17}N_5NaO_7S_2$) dalam *Natrium Sefotaksim BPFI*; W adalah bobot dalam mg natrium sefotaksim dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

INJEKSI SEFOTAKSIM Cefotaxime Injection

Injeksi Sefotaksim adalah larutan steril sefotaksim natrium dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung satu atau lebih larutan dapar yang cocok dan dapat mengandung dekstrosa atau natrium klorida sebagai pengatur tonisitas. Injeksi Sefotaksim mengandung Sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefotaksim Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan; pada saat akan digunakan, tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat dan di lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg sefotaksim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Kemurnian kromatografi Gunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_{is} + r_c} \right)$$

r_i adalah respons puncak cemaran, r_{is} adalah jumlah respons puncak seluruh cemaran dan r_c adalah respons puncak utama sefotaksim [Catatan Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,1%.] Tidak ada satupun puncak cemaran yang lebih besar dari 6,0% dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 10,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar fosfat 0,05 M, *Larutan A*, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefotaksim Natrium*.

Larutan uji Biarkan satu wadah Injeksi hingga mencair dan campur. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 80 mg sefotaksim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Prosedur Lakukan prosedur seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefotaksim Natrium*. Hitung jumlah dalam mg sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus :

$$0,1 \left(\frac{CP}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan pada *Larutan uji*; P adalah kandungan sefotaksim dalam μg per mg *Sefotaksim Natrium BPFI*; C adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, seperti tertera pada *Injeksi*. Pertahankan dalam kondisi beku.

SEFOTAKSIM UNTUK INJEKSI Cefotaxime for Injection

Sefotaksim untuk Injeksi mengandung Sefotaksim Natrium setara dengan Sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefotaksim Natrium BPFI*; *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Jika pada etiket dinyatakan bahwa **tidak ada** bahan tambahan:

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefotaksim Natrium BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jika pada etiket dinyatakan bahwa ada bahan tambahan:

C. Menunjukkan reaksi uji *B* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Sefotaksim Natrium*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg sefotaksim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* menggunakan *Larutan uji 2*, *Larutan uji 3* atau *Larutan uji 4* yang sesuai.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 6,0% dan total cemaran tidak lebih dari 10,0%. Lakukan penetapan menggunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \frac{r_i}{r_s}$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak. [Catatan Abaikan puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,1%.]

Syarat lain Memenuhi syarat *pH* dan *Susut pengeringan* seperti tertera pada *Sefotaksim Natrium* dan memenuhi syarat *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar fosfat 0,05M, *Larutan A*, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefotaksim Natrium*.

Larutan uji 1 (digunakan jika ditetapkan uji *Keragaman bobot*) Timbang saksama lebih kurang 40 mg

sefotaksim untuk injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 40 ml *Larutan A*, aduk sampai larut dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan dapat digunakan dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan uji 2 (untuk kemasan botol infus dan vial). Konstitusikan satu wadah sefotaksim untuk injeksi dengan sejumlah volume minimum pelarut seperti tertera pada etiket. Balikkan wadah dan ke luaran seluruh isi menggunakan alat suntik dengan jarum hipodermik. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. [Catatan Jangan bilas alat suntik atau wadah.] Pipet sejumlah volume larutan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan A* hingga kadar sefotaksim lebih kurang 0,8 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan dapat digunakan dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan uji 3 (kemasan botol infus “piggyback”). Konstitusikan satu wadah sefotaksim untuk injeksi dengan sejumlah volume minimum pelarut seperti tertera pada etiket. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji 2*, mulai dari “Balikkan wadah”.

Larutan uji 4 (produk ruahan, bila pada etiket dinyatakan jumlah sefotaksim dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan satu wadah sefotaksim untuk injeksi dengan sejumlah volume pelarut seperti tertera pada etiket. Ke luaran dengan saksama sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 1000 mg sefotaksim, menggunakan alat suntik dengan jarum hipodermik, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. [Catatan Jangan bilas alat suntik atau wadah.] Pipet sejumlah volume larutan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan A* hingga kadar sefotaksim lebih kurang 0,8 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan segera. Larutan dapat digunakan dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Sefotaksim Natrium*. Hitung jumlah dalam μg sefotaksim, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$, dalam tiap mg sefotaksim untuk injeksi dengan rumus:

$$50 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kemurnian sefotaksim, dalam μg per mg *Sefotaksim Natrium BPFI*; *W* adalah bobot dalam mg sefotaksim untuk injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefotaksim dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

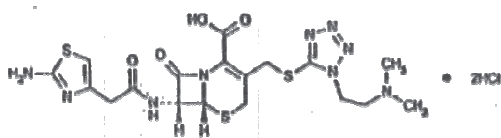
Hitung jumlah dalam mg sefotaksim, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$, dalam wadah dan larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$CP \left(\frac{L}{1000 D} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

L adalah jumlah sefotaksim yang tertera pada etiket dalam wadah atau dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi yang digunakan dalam mg; *D* adalah kadar sefotaksim dalam mg per ml *Larutan uji 2*, *Larutan uji 3* atau *Larutan uji 4* sesuai jumlah yang tertera pada etiket wadah atau dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi yang digunakan dan pengenceran selanjutnya dan simbol lainnya seperti tertera pada *Sefotaksim Natrium*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

SEFOTIAM HIDROKLORIDA Cefotiam Hydrochloride



Asam 7(R)-[2-(2-amino-4-thiazoli)acetamido]-3-[[[1-[2-dimetilamino)etil]-1H-tetrazol-5-il]thio]metil]-3-cefem-4-karboksilat dihidroklorida [66309-69-1]
C₁₈H₂₃N₉O₄S₃·2HCl BM 598,56

Sefotiam Hidroklorida mengandung setara dengan tidak kurang dari 790 µg dan tidak lebih dari 925 µg per mg sefotiam, C₁₈H₂₃N₉O₄S₃, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih sampai kuning muda.

Kelarutan Larut dalam metanol, sedikit larut dalam etanol.

Baku pembanding *Sefotiam Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan lembab, simpan pada suhu tidak lebih dari 5°. Buat larutan segera sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefotiam Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, Jika pada etiket tertera steril atau dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk larutan injeksi. Lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1,0 ml per kg yang mengandung 40 mg per ml sefotiam, C₁₈H₂₃N₉O₄S₃ dalam larutan sodium karbonat bebas pirogen (dibuat dengan melarutkan 25,6 g sodium karbonat dalam 1000 ml *Air untuk injeksi* yang sebelumnya telah dipanaskan pada suhu 170° selama tidak kurang dari 4 jam).

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Bila pada etiket tertera steril. Lakukan penetapan menggunakan metode *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 7,0%, Lakukan penyiapan *Larutan uji* seperti zat yang higroskopis, kecuali bila menggunakan campuran 20 ml *formamida P* (2:1) (*formamida* sebelumnya sudah dikeringkan di atas *natrium sulfat anhidrat P* selama 24 jam), sebagai pengganti metanol untuk melarutkan zat, dan untuk menetapkan kadar air dalam campuran *formamida* dan metanol.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 13,1 g *ammonium sulfat P* dalam 850 ml air, atur pH hingga 6,5±0,1 menggunakan *ammonium hidroksida 2 N*, tambahkan 150 ml *asetonitril P*. Saring menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefotiam Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air, dan encerkan secara kuantitatif hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1000 µg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan lebih kurang 50 µg per ml sefotiam (C₁₈H₂₃N₉O₄S₃). Lakukan pengujian segera setelah *Larutan baku* dibuat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan air sampai tanda. Pindahkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Lakukan pengujian segera setelah *Larutan uji* dibuat.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Sefotiam Hidroklorida BPFI* dalam air hingga mengandung lebih kurang 1 mg per ml. Panaskan larutan pada suhu 95° selama 3 menit, dan dinginkan. Pindahkan 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *Kromatograf cair kinerja tinggi*

dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak sefotiam tidak lebih dari 1985 lempeng teoritis bila dihitung menggunakan rumus:

$$5,545 \left(\frac{t_r}{W_{h/2}} \right)^2$$

Faktor ikutan untuk sefotiam tidak lebih dari 1,8, dan simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif masing-masing lebih kurang 0,6 dan 1,0 de-tetrazol-sefotiam dan sefotiam; dan resolusi, *R*, antara puncak de-tetrazol-sefotiam dan puncak sefotiam tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefotiam, ($C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$), dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefotiam* dalam µg per ml *Larutan baku* berdasarkan jumlah *Sefotiam Hidroklorida BPFI* yang ditimbang dalam pembuatan *Larutan baku*, dan faktor pengenceran; *W* adalah bobot dalam mg sefotiam hidroklorida yang ditimbang untuk pembuatan *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penandaan Jika dimaksudkan untuk penggunaan bentuk sediaan injeksi, pada etiket harus dicantumkan steril atau dimaksudkan untuk penyiapan sediaan injeksi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFOTIAM UNTUK INJEKSI

Cefotiam for Injection

Sefotiam untuk Injeksi mengandung sejumlah Sefotiam Hidroklorida, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3 \cdot 2HCl$, yang setara dengan Sefotiam, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung sodium karbonat.

Baku pembanding *Sefotiam Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan lembab, simpan

pada suhu tidak lebih dari 5°. Buat larutan segera sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefotiam Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1,0 ml per kg yang mengandung 40 mg per ml sefotiam dalam *Air untuk injeksi*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 5,7–7,2; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara dengan sefotiam 100 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%, timbang saksama lebih kurang 100 mg, keringkan pada suhu 60° selama 3 jam dalam keadaan hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefotiam Hidroklorida*.

Larutan uji 1 (Jika dimaksudkan untuk wadah sekali pakai). Tambahkan sejumlah air yang telah diukur saksama sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ambil seluruh isi larutan menggunakan jarum suntik yang sesuai, encerkan dengan air secara kuantitatif hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan 1 mg sefotiam per ml. Pindahkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan lebih kurang 50 µg sefotiam per ml. Lakukan pengujian segera setelah larutan uji disiapkan.

Larutan uji 2 (Jika pada etiket dinyatakan jumlah sefotiam dalam sejumlah tertentu volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan isi wadah injeksi dalam sejumlah volume air yang diukur saksama setara dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Ukur saksama volume larutan terkonstitusi. Encerkan dengan air secara kuantitatif hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 1 mg sefotiam per ml. Pindahkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan ini mengandung setara dengan lebih kurang 50 µg per ml sefotiam. Lakukan pengujian segera setelah larutan uji disiapkan.

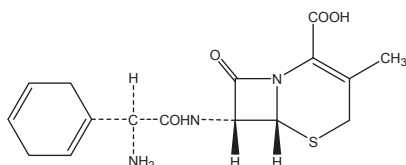
Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Sefotiam Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg sefotiam, (C₁₈H₂₃N₉O₄S₃), yang diambil dari wadah, atau bagian larutan terkonstitusi yang diambil, dengan rumus :

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar sefotiam dalam µg per ml *Larutan baku* berdasarkan jumlah *Sefotiam BPFI* yang ditimbang dalam pembuatan *Larutan baku*, dan faktor pengenceran; *L* adalah jumlah dalam mg sefotiam dalam wadah seperti tertera pada etiket atau volume larutan terkonstitusi yang diambil; *D* adalah kadar dalam µg sefotiam per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket wadah atau volume larutan terkonstitusi yang diambil dan faktor pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut turut adalah respons puncak sefotiam dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk sediaan padat steril seperti tertera pada *Injeksi*.

SEFRADIN Cephadrine



Asam (6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(1,4-sikloheksadien-1-il)asetamido]-3-metil-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat [38821-53-3 (anhidrat)]
C₁₆H₁₉N₃O₄S BM 349,41
Monohidrat [31828-50-9]

hidrat non-stokiometrik BM 367,43
Dihidrat [58456-46-3] BM 385,44

Sefradin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg terhadap total sefalosporin (campuran sefradin, C₁₆H₁₉N₃O₄S dan sefaleksin C₁₆H₁₇N₃O₄S) dihitung terhadap zat anhidratnya.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Sefradin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk dihidrat dari

sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefradin BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Keamanan Memenuhi syarat untuk antibiotik; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>, melalui oral, menggunakan 0,5 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan sejumlah zat yang ditimbang saksama dalam larutan *metilsehlulosa P* (4000 cps) (1 dalam 100) hingga diperoleh kadar sefradin 40 mg per ml.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg zat per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%, kecuali jika bentuk dihidrat, antara 8,5% dan 10,5%.

Batas Sefaleksin Tidak lebih dari 5,0%, dihitung sebagai anhidrat; Menggunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, hitung persentase, sefaleksin, C₁₆H₁₇N₃O₄S dalam sefradin, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_{Ux}}{r_U} \right)$$

r_{Ux} adalah respons puncak sefaleksin pada kromatogram *Larutan uji*; *r_U* adalah jumlah respons puncak sefaleksin dan sefradin pada kromatogram *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P-natrium asetat* 0,5 *M*-asam asetat 0,7 *N* (782:200:15:3). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarkan sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefradin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Fase gerak* yang dalam tiap ml mengandung lebih kurang 0,5 mg *Sefradin BPFI* dan 0,5 mg *Sefaleksin BPFI*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak* dan sonikasi. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif sefaleksin dan sefradin masing-masing adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak sefaleksin dan sefradin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, total sefalosporin (jumlah sefaleksin dan sefradin) dalam tiap mg sefradin yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CP}{M} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Sefradin BPFI* dalam µg per mg; *M* adalah jumlah dalam mg sefradin yang digunakan pada *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SEFRADIN Cephadrine Capsule

Kapsul Sefradin mengandung Sefradin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang pada etiket dihitung sebagai jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dan sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

Baku pembanding *Sefradin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk dihidrat dari sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Sefaleksin BPFI*; Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

Identifikasi

Larutan uji Campur isi 1 kapsul dengan air hingga kadar sefradin lebih kurang 3 mg per ml, saring. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Masukkan lempeng kromatografi yang sesuai dengan lapisan *silika gel P* tanpa bahan pengikat, ke dalam bejana kromatografi berisi campuran *n-heksan P-tetradekana P* (95:5) dengan ke dalam lebih kurang 1 cm. Biarkan merambat sampai tepi atas lempeng, angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Pada lempeng ini totolkan masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang mengandung 3 mg *Sefradin BPFI* per ml. Biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi campuran *asam sitrat 0,1 M - natrium fosfat dibasa 0,1 M* dan larutan *ninhidrin P* dalam *aseton P* (1 dalam 15), (60:40:1,5), sampai merambat setinggi tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 110 selama 10 menit; harga *R_f* bercak utama pada kromatografi *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg campuran isi dari 4 kapsul.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,12 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sefradin $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, kemudian bandingkan dengan serapan *Larutan baku Sefradin BPFI* yang diketahui kadarnya pada media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan **Sistem kromatografi** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefradin*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, ke luar isi semua kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 125 mg sefradin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 50 ml *Fase gerak*, sonikasi selama lebih kurang 15 menit dan kocok secara mekanik selama lebih

kurang 10 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil, buang 5 ml filtrat pertama. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak sefradin. Hitung jumlah dalam mg sefradin (jumlah sefradin dan sefaleksin) dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0,25(CP)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Sefradin BPFI* dalam μg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET SEFRADIN

Cephadrine Tablet

Tablet Sefradin mengandung Sefradin, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, dan Sefaleksin, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dihitung terhadap jumlah sefradin, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ dan sefaleksin, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$.

Baku Pembanding. *Sefradin BPFI* tidak boleh di keringkan sebelum digunakan. Bentuk dihidrat dari sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Sefaleksin BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

Identifikasi. Campur sejumlah serbuk tablet dengan air hingga kadar sefradin lebih kurang 3 mg per ml dan saring (*Larutan uji*). Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Sefradin* mulai dengan “Masukkan lempeng kromatografi yang sesuai”: Harga *R_f* bercak utama pada kromatogram larutan uji sama dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam hidroklorida 0,12 N.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu : 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sefradin, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, yang terlarut dengan mengukur alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Sefradin BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada

panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman Sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031>Metode 1 Tidak lebih dari 6,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefradin*.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam blender kaca kecepatan tinggi yang berisi sejumlah volume air yang diukur saksama, hingga kadar tidak kurang dari 5 mg per ml, dan diblender selama 4 ± 1 menit. Encerkan sejumlah volume *Larutan uji* secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar sefradin lebih kurang 0,5 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefradin (jumlah sefradin dan sefaleksin) dalam zat uji dengan rumus:

$$(CP)\left(\frac{L}{1000D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam μg per mg *Sefradin BPFI*; *L* adalah jumlah sefradin sesuai etiket dalam mg per tablet; *D* adalah kadar sefradin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFRADIN UNTUK INJEKSI

Cephadrinum for Injection

Sefradin untuk Injeksi mengandung Sefradin $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dihitung sebagai jumlah sefradin dan sefaleksin.

Baku Pembanding *Sefradin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk dihidrat dan sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk monohidrat dan sefaleksin. Simpan dalam wadah

tertutup rapat dan di tempat sejuk. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat akan digunakan: memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Encerkan isi dari satu wadah sefradin untuk injeksi dengan air hingga diperoleh larutan uji yang mengandung 3 mg sefradin per ml. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Sefradin* mulai dengan “Masukkan lempeng kromatografi yang sesuai”: harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg sefradin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,6; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; Lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dengan tekanan tidak lebih dari 5mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* dalam *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefradin*.

Larutan uji 1 (Menggunakan wadah dosis tunggal). Konstitusikan zat dalam air yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut seperti tertera pada etiket. Ke luaran semua isi yang dapat dikeluarkan menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml sefradin.

Larutan uji 2 (Pada etiket dinyatakan jumlah sefradin dalam sejumlah volume larutan konstitusi). Konstitusikan sefradin untuk injeksi dalam sejumlah air yang diukur saksama, sesuai jumlah pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume larutan konstitusi yang diukur saksama dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5mg per ml sefradin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefradin (jumlah sefradin dan sefaleksin) yang dikeluarkan dari wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$(CP) \left(\frac{L}{1000D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi dalam μ g per mg *Sefradin BPFI*; L adalah jumlah sefradin sesuai etiket dalam mg per wadah yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji 1* atau dalam volume larutan konstitusi yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji 2*; D adalah kadar sefradin dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan, dan tingkat pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

SEFRADIN UNTUK SUSPENSI ORAL Cephadrine for Oral Suspension

Sefradin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering Sefradin dan satu atau lebih dapar, zat warna, pengencer dan perisa yang sesuai. Mengandung Sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefradin BPFI*; tidak boleh di keringkan sebelum dikeringkan.

Identifikasi Konstitusikan 1 wadah Sefradin untuk Suspensi Oral seperti tertera pada etiket. Campur sejumlah suspensi yang diperoleh dengan air hingga kadar sefradin lebih kurang 3 mg per ml, saring (*Larutan uji*). Lakukan seperti tertera pada identifikasi dalam kapsul sefradin, mulai dengan “masukkan lempeng kromatografi”: harga R_f bercak utama pada kromatogram *larutan uji*, sama dengan *larutan baku*.

pH <1071> antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

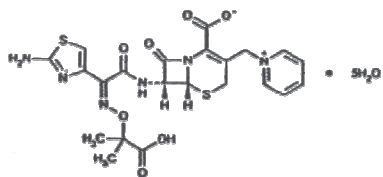
Penetapan potensi Konstitusikan Sefradin untuk Suspensi Oral seperti tertera pada etiket. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi*

Antibiotik secara Mikrobiologi <131>, menggunakan sejumlah volume suspensi yang diukur saksama, diencerkan dengan *Dapar nomor 1* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFTAZIDIM

Ceftazidime



1-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-tiazolil)glioksil amido]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4.2.0]okt-2-en-3-il]metil]piridium hidroksida, garam sendiri, 7²-(Z)-[O(1-karboksi-1-metiletil) oksim], pentahidrat[78439-06-2]

C₂₂H₂₂N₆O₇S₂·5 H₂O
Anhidrat

BM 636,65
BM 546,59

Seftazidim mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₂H₂₂N₆O₇S₂, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga krim.

Kelarutan Larut dalam alkali dan dimetil sulfoksida; sedikit larut dalam dimetil formamida, dalam metanol dan air; tidak larut dalam aseton, dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan, dalam eter, dalam etil asetat dan dalam toluen.

Baku pembanding *Seftazidim Pentahidrat BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, udara, dan kelembaban, simpan dalam lemari pembeku. *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Bila pada etiket dinyatakan steril, memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*

dari produk yang diuji, kecuali bila menggunakan *Cairan A* yang untuk setiap 1000 ml yang telah ditambahkan 10 g natrium bikarbonat sebelum disterilkan.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari antara 13,0% dan 15,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 300 mg zat.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan steril atau dilakukan proses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi atau bentuk sediaan steril lain, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Seftazidim untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7 Larutkan 42,59 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 27,22 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 ml.

Fase gerak Campur 40 ml *asetonitril P* dan 200 ml *Dapar pH 7*, encerkan dengan air hingga 2000 ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 29 mg *Seftazidim Pentahidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 2,5 ml *Dapar pH 7* dan kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.] Segera sebelum dilakukan kromatografi, masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung seftazidim lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 115 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10,0 ml *Dapar pH 7*, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.] Segera sebelum dilakukan kromatografi, masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI* lebih kurang 0,1 mg per ml dalam *Dapar pH 7*. Lakukan kromatografi segera setelah mencampur 1 ml larutan ini dengan 8 ml air dan 1 ml larutan induk yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera

pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak seftazidim dan puncak isomer delta-3-seftazidim tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak kurang dari 0,75 dan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, dengan rumus:

$$C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar seftazidim dalam μ g per ml. *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI SEFTAZIDIM Ceftazidime Injection

Injeksi Seftazidim adalah larutan isoosmotik steril Seftazidim dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung satu atau lebih larutan dapar yang sesuai dan bahan pengatur tonisitas. Injeksi Seftazidim mengandung Seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftazidim Pentahidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, udara dan kelembaban, dalam lemari pembeku. *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan injeksi tanpa pengenceran dengan dosis uji 80 mg per kg bobot kelinci.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftazidim*.

Larutan uji Biarkan satu wadah Injeksi hingga mencair dan campur. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg seftazidim, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Dapar pH 7* sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini pada labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air hingga tanda.

Prosedur Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftazidim*. Hitung jumlah dalam mg seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, per ml injeksi dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar seftazidim dalam μ g per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml, r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk injeksi* seperti tertera pada *Injeksi*. Simpan dalam kondisi beku.

SEFTAZIDIM UNTUK INJEKSI Ceftazidime for Injection

Seftazidim untuk Injeksi adalah campuran steril Seftazidim steril dan Natrium karbonat atau Arginin. Mengandung Seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 105,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dan natrium karbonat bebas basa atau arginin bebas basa, dan mengandung Seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *L-Arginin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Delta-3-Isomer Seftazidim BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, dalam lemari pembeku; *Seftazidim Pentahidrat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, udara dan kelembaban, dalam lemari pembeku; *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Larut dalam *asam klorida 1 N*, membentuk gas tidak berwarna yang bila dilewatkan ke dalam *kalsium hidroksida LP* akan segera terbentuk endapan putih.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,1 unit Endotoksin FI per mg seftazidim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* menggunakan *Penyaringan membran* dalam *Uji sterilitas*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg seftazidim per ml dalam wadah tertutup rapat, tetapi tidak mengurangi tekanan dalam wadah ketika mengisiskan larutan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 12,5%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 25° selama 4 jam menggunakan 300 mg zat. Jika mengandung arginin penyusutan tidak lebih dari 12,5%. Jika mengandung natrium karbonat penyusutan tidak lebih dari 13,5%. Jika mengandung arginin gunakan persentase penyusutan, *m*, untuk menghitung zat yang telah dikeringkan dan arginin bebas basa, hasil *Larutan uji 1* seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Jika mengandung natrium karbonat, panaskan residu dalam hampa udara pada suhu 100° dan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam dan hitung persentase total penyusutan bobot. Gunakan persentase penyusutan, *m*, untuk menghitung zat yang telah dikeringkan dan basa bebas natrium karbonat, hasil *Penetapan kadar 1* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi volume kecil*.

Natrium karbonat (jika ada)

Larutan kalium klorida Larutkan 19,07 g *kalium klorida P* dalam air hingga 1000 ml larutan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada 105° selama 2 jam dan larutkan dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 14 µg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji 1* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar natrium karbonat lebih kurang 12,5 µg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan blangko Pipet 10 ml *Larutan kalium klorida* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi natrium 589 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu “hollow” katoda dan pembakar asetilen *P*-udara, gunakan *Larutan blangko* sebagai blangko. Hitung persentase natrium karbonat, Na₂CO₃ dalam bagian injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{105,99}{116,88} \right) \left(\frac{0,1C}{M} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

105,99 adalah bobot molekul natrium karbonat; 116,88 adalah dua kali bobot molekul natrium klorida; *C* adalah kadar natrium klorida dalam µg per ml *Larutan baku*; *M* adalah kadar *Seftazidim BPFI* untuk injeksi dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot mg seftazidim untuk injeksi yang digunakan dan tingkat pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Gunakan persentase ini untuk penghitungan zat yang telah dikeringkan dan natrium karbonat bebas basa, seperti tertera pada *Larutan uji 1* dalam *Penetapan kadar*.

Piridin Tidak lebih dari 0,4% piridin yang diperoleh dari seftazidim yang mengandung natrium karbonat dan tidak lebih dari 0,3% seftazidim yang mengandung arginin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 300 ml *asetonitril P* dan 100 ml *amonium fosfat monobasa 0,25 M*, encerkan dengan air hingga 1000 ml dan atur pH hingga 7,0±0,1 dengan penambahan *amonium hidroksida P*. Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7 Timbang 5,68 g *natrium fosfat dibasa P* dan 3,63 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 250 mg *piridin P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum penetapan pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Dapar pH 7* sampai tanda. Larutan ini mengandung piridin lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 660 mg seftazidim untuk injeksi yang baru dikeluarkan dari wadahnya, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Dapar pH 7* sampai tanda. Simpan larutan ini di tempat dingin dan gunakan dalam waktu 1 jam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel

5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak piridin. Hitung persentase piridin dalam zat dengan rumus :

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar piridin dalam μ g per ml *Larutan baku*; W adalah bobot seftazidim untuk injeksi yang digunakan dalam mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak piridin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Arginin (jika ada) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,15 g amonium fosfat monobasa P dalam lebih kurang 800 ml air. Atur pH hingga 2,0 $\pm$ 0,1 dengan penambahan asam fosfat P, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Buat campuran asetonitril P-larutan ini (750:250), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Seftazidim Pentahidrat BPFI dan L-Arginin BPFI larutkan dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah seftazidim untuk injeksi, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 206 nm dan prakolom saturator 50 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L27, dan kolom analitik 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L20. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R antara puncak seftazidim dan arginin tidak kurang dari 6,0; dan faktor ikutan untuk puncak arginin tidak lebih dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase arginin, C₆H₁₄N₄O₂, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar L-Arginin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar seftazidim untuk injeksi dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan bobot mg seftazidim untuk injeksi yang digunakan dan tingkat pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak arginin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Gunakan persentase ini untuk penghitungan zat yang telah dikeringkan dan arginin bebas basa, hasil penetapan dari *Larutan uji* 1 seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan Resolusi* dan *Sistem kromatografi*. Lakukan seperti tertera pada *Seftazidim*.

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah seftazidim untuk injeksi, setara dengan lebih kurang 250 mg seftazidim masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan *Larutan terlindung cahaya*.] Segera sebelum dilakukan penetapan pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 (Jika dinyatakan sediaan dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan seftazidim untuk injeksi dengan air yang diukur saksama seperti tertera pada etiket. Ke luarkan semua isi wadah menggunakan jarum suntik hipodermik, encerkan secara kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg seftazidim per ml. [Catatan *Larutan terlindung cahaya*.] Segera sebelum dikromatografi pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 3 (Jika pada etiket tertera jumlah seftazidim dalam volume larutan yang diberikan). Ukur saksama sejumlah volume air dan konstitusikan ke dalam wadah seftazidim untuk injeksi sesuai volume pelarut yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume larutan konstitusi, encerkan dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg seftazidim per ml. [Catatan *Larutan terlindung cahaya*.] Segera sebelum di kromatografi pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar Seftadizim*. Hitung persentase seftazidim, C₂₂H₂₂N₆O₇S₂, dalam keadaan kering dan tidak mengandung natrium karbonat atau arginin, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25.000 \left(\frac{C}{W} (100 - m - s) \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Seftazidim BPFI*, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg seftazidim untuk injeksi dalam *Larutan uji 1*; m adalah persentase jumlah susut pengeringan; s adalah persentase natrium karbonat atau arginin dalam seftazidim untuk injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

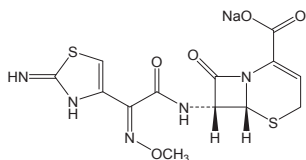
Hitung jumlah dalam mg seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, yang dikeluarkan dari wadah atau dalam bagian larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah bobot dalam mg seftazidim $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ yang tertera pada etiket wadah, atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; D adalah kadar seftazidim $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ dalam μg per ml *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3*, berturut-turut berdasarkan jumlah pada etiket wadah atau volume larutan konstitusi yang digunakan dan besar faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*, dan terlindung cahaya.

SEFTIZOKSIM NATRIUM Ceftizoxime Sodium



Natrium (6R,7R)- 7[2-(2-imino-4-tiazolin-4-il-glioksil amido)8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat 7²-(Z)-(O-metiloksim) [68401-82-1]
 $C_{13}H_{12}N_5NaO_5S_2$ BM 405,39

Seftizoksim Natrium mengandung Seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, setara dengan tidak kurang dari 850 μg dan tidak lebih dari 995 μg per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Seftizoksim BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat yang sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; Lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 10.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,5%.

Syarat lain Jika etiket tertera seftizoksim natrium steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Seftizoksim untuk Injeksi*. Jika etiket tertera seftizoksim natrium harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Seftizoksim untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6 Larutkan 1,42 g asam sitrat monohidrat P dan 1,73 g natrium fosfat dibasa P dalam air hingga 1000 ml.

Dapar pH 7,0 Larutkan 3,63 g kalium fosfat monobasa P dan 10,73 g natrium fosfat dibasa P dalam air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,6* - asetonitril P (9:1). Saring melalui penyaring dengan porositas 1 μm atau lebih kecil, dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan 1,2 g asam salisilat dalam 10 ml metanol P, dan encerkan dengan *Dapar pH 7,0* hingga 200 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftizoksim BPFI*, larutkan dalam *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Larutan ini mengandung seftizoksim lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat dan lakukan seperti pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5-10 μm . Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; resolusi, R , antara analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 4; waktu retensi

relatif seftizoksim dan asam salisilat berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{M} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Seftizoksim BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *M* adalah kadar seftizoksim natrium dalam mg per ml *Larutan uji*; dan R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak seftizoksim terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI SEFTIZOKSIM

Ceftizoxime Injection

Injeksi Seftizoksim adalah larutan steril Seftizoksim Natrium dalam pengencer mengandung satu atau lebih bahan pengatur tonisitas dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Seftizoksim Natrium yang setara dengan Seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftizoksim BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, udara dan kelembaban, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,10 unit Endotoksin FI per mg seftizoksim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 8,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi persyaratan untuk *Injeksi volume kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6; Dapar pH 7,0; Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, dan Sistem Kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftizoksim Natrium*.

Larutan uji Biarkan satu wadah injeksi mencair, dan campur. Pipet sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 40 mg seftizoksim, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftizoksim Natrium*. Hitung jumlah dalam mg seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan, dan notasi lain seperti tertera pada *Seftizoksim Natrium*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk injeksi seperti tertera pada *Injeksi*. Simpan dalam kondisi beku.

Penandaan Memenuhi persyaratan etiket seperti tertera pada *Injeksi*. Pada etiket harus dicantumkan “cairkan sesaat sebelum digunakan” dan cantumkan kondisi penyimpanan yang paling baik. Dan larutan tidak boleh dibekukan kembali.

SEFTIZOKSIM UNTUK INJEKSI

Ceftizoxime for Injection

Seftizoksim untuk Injeksi mengandung Seftizoksim Natrium setara dengan Seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftizoksim BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat pada tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat larutan terkonstitusi seperti tertera pada *Injeksi*; dibuat pada saat akan digunakan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,10 unit Endotoksin FI per mg seftizoksim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi persyaratan untuk *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi uji *Identifikasi*, *Sifat hablur*, *pH* dan *Air* seperti tertera pada *Seftizoksim natrium* dan memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6, Dapar pH 7,0, Fase gerak, Larutan baku internal, dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftizoksim Natrium*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftizoksim BPFI* larutkan dalam *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji 1 (jika dinyatakan dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan *Seftizoksim untuk Injeksi* dalam sejumlah volume air, yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan yang diukur saksama dengan *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Larutan uji 2 (jika dinyatakan jumlah seftizoksim dalam volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan *Seftizoksim untuk Injeksi* dalam sejumlah volume air, yang diukur secara saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan yang diukur saksama dengan *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftizoksim Natrium*. Hitung jumlah dalam mg seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

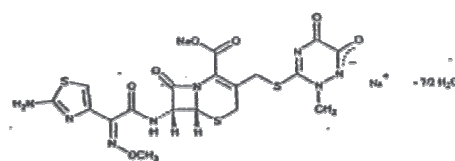
$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

L adalah jumlah seftizoksim dalam mg yang tertera pada etiket, atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar seftizoksim dalam mg per ml

Larutan uji 1 atau *Larutan uji 2*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan, dan tingkat pengenceran; *C* adalah kadar *Seftizoksim BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak seftizoksim terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk bahan padat steril seperti yang tercantum pada *Injeksi*.

SEFTRIAKSON NATRIUM Ceftriaxone Sodium



(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolil)glioksil amido]-8-okso-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-iokso,astriazin-3-il) tio}-metil]-5-tia-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-ene-2-asam karboksilat, 7²-(*Z*)-(O-metiloksima), garam dinatrium, seskuaterhidrat [104376-79-6]

$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2} H_2O$

BM 661,60

Anhidrat

BM 598,56

Seftriakson Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 795 µg per mg seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga jingga kekuningan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; sangat sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Seftriakson Natrium BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam lemari pendingin. Setelah dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat. *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan dalam tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Seftriakson Natrium BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* < 291 >.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg seftriakson.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Air <1031> *Metode I* Antara 8,0% dan 11,0%.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan *Seftriakson Natrium Steril*, harus memenuhi syarat *Sterilitas dan Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Seftriakson untuk injeksi*. Bila dinyatakan pada etiket *Seftriakson Natrium* dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Seftriakson untuk injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7,0 Larutkan 13,6 g kalium fosfat dibasa *P* dan 4,0 g kalium fosfat monobasa *P* dalam air hingga 1000 ml. Atur pH dengan penambahan asam fosfat *P* atau kalium hidroksida 10 *N* hingga 7,0±0,1.

Dapar pH 5,0 Larutkan 25,8 g natrium sitrat *P* dalam 500 ml air, atur pH dengan penambahan larutan asam sitrat *P* (1 dalam 5) hingga 5,0±0,1, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Larutkan 3,2 g tetraheptilamonium bromida *P* dalam 400 ml asetonitril *P*, tambahkan 44 ml *Dapar pH 7,0* dan 4 ml *Dapar pH 5,0*, tambahkan air hingga 1000 ml. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftriakson Natrium BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,2 mg per ml. Gunakan larutan ini segera.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI* dalam *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan baku* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI* dan *Seftriakson Natrium BPFI* masing-masing 160 µg per ml. Gunakan larutan ini segera.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg seftriakson natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini segera.

Sistem Kromatografi. Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 15 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara puncak isomer *E* seftriakson dan seftriakson tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg seftriakson, (C₁₈H₁₈N₈O₇S₃), per mg zat uji dengan rumus :

$$200 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per ml larutan baku; *P* adalah potensi *Seftriakson Natrium BPFI* dalam µg seftriakson per mg; *W* adalah jumlah dalam mg, seftriakson natrium yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI SEFTRIAKSON Ceftriaxone Injection

Injeksi Seftriakson adalah larutan steril seftriakson natrium dalam pengencer yang mengandung satu atau lebih pengatur tonisitas dalam *Air untuk injeksi* mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% seftriakson, C₁₈H₁₈N₈O₇S₃ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftriakson Natrium BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam lemari pendingin. Setelah dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat. *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama seftriakson dalam *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit Endotoksin FI per mg seftriakson.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Penetapan kadar Lakukan Penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7,0, Dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftriakson natrium*.

Larutan uji Biarkan satu wadah Injeksi mencair dan campur. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 40 mg seftriakson, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini segera.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftriakson Natrium*. Hitung jumlah dalam mg per ml seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, larutan injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$200 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Injeksi* seperti tertera pada *Injeksi*. Simpan dalam kondisi beku.

SEFTRIAKSON UNTUK INJEKSI

Ceftriaxone for Injection

Seftriakson untuk Injeksi mengandung Seftriakson Natrium setara dengan tidak kurang dari 776 μg seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ per mg, dihitung sebagai zat anhidrat dan setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftriakson Natrium BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam

lemari pendingin. Setelah dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat. *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat terkonstitusi seperti tertera pada *Injeksi*; dibuat pada saat akan digunakan dengan melarutkan *Seftriakson untuk Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit Endotoksin FI per mg seftriakson.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi uji *Identifikasi*, *Sifat hablur*, *pH* dan *Air* yang tertera pada *Seftriakson Natrium* dan memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan Penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>.

Dapar pH 7,0, Dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftriakson Natrium*.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 40 mg Seftriakson untuk Injeksi, masukkan dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini segera.

Larutan uji 2 (Jika menggunakan wadah dosis tunggal). Konstitusikan *Seftriakson untuk Injeksi* dalam air yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut yang tertera pada etiket. Ambil semua isi menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar 180 μg per ml. Gunakan larutan ini segera.

Larutan uji 3 (Pada etiket dinyatakan jumlah seftriakson dalam sejumlah volume larutan konstitusi). Konstitusikan seftriakson untuk injeksi dalam air, yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar 180 μg per ml. Gunakan larutan ini segera.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftriakson Natrium BPFI*. Hitung jumlah

dalam μg seftriakson, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_3$, dari seftriakson dalam zat uji dengan rumus :

$$200 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

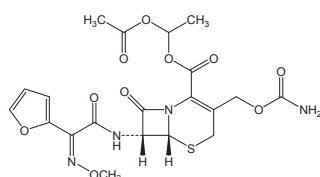
C adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi seftriakson dalam μg per mg *Seftriakson Natrium BPFI*; W adalah jumlah dalam mg, Seftriakson untuk injeksi yang digunakan dalam *Larutan uji 1*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak seftriakson dalam *Larutan uji 1* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg Seftriakson, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_3$, yang dikeluarkan dari wadah atau dalam zat uji dengan rumus :

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right) P$$

C adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah dalam mg Seftriakson yang tertera pada etiket atau dalam volume larutan konstitusi yang digunakan; D adalah kadar seftriakson dalam μg per ml *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau larutan konstitusi yang digunakan dan faktor pengencer; P adalah potensi Seftriakson dalam μg per ml *Seftriakson natrium BPFI*, r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak Seftriakson *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

SEFUROKSIM AKSETIL Cefuroxime Axetil



(*RS*)-1-hidroksietil(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-furil) glioksilamido]-3-(hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat, 7²-(*Z*)-(O-metiloksim), 1-asetat 3-karbamat
[64544-07-6]

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$

BM 510,48

Sefuroksim Aksetil adalah campuran diastereoisomer dari Sefuroksim aksetil $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$, mengandung setara dengan tidak kurang dari 745 μg dan tidak lebih dari 875 μg per mg Sefuroksim, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan

A. Bentuk amorf mudah larut dalam aseton; larut dalam kloroform, dalam etil asetat dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter dan dalam air.

B. Bentuk hablur mudah larut dalam aseton; agak sukar larut dalam kloroform, dalam etil asetat dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter dan dalam air.

Baku pembanding *Sefuroksim Aksetil BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif; simpan dalam lemari pendingin, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPFI*, tidak boleh dikeringkan; simpan di lemari pembeku dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sefuroksim Aksetil BPFI*.

Sifat hablur <1091> Partikel yang tidak memperlihatkan "birefringence" atau tidak menunjukkan posisi gelap adalah amorf sedangkan partikel yang memperlihatkan "birefringence" dan menunjukkan posisi gelap adalah hablur.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Perbandingan diastereoisomer Antara 0,48 dan 0,55. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium fosfat monobasa 0,2 M, Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan resolusi*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi*. Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Hitung perbandingan diastereoisomer A sefuroksim aksetil terhadap jumlah diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil dengan rumus:

$$\frac{r_A}{(r_A + r_B)}$$

r_A dan r_B berturut-turut adalah respons puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan segera *Larutan baku* dan *Larutan uji* atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari pembuatan.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium fosfat monobasa 0,2 M Timbang 23 g *amonium fosfat monobasa P* dan masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Amonium fosfat monobasa 0,2 M-metanol P* (620:380), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah asetanilida, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5,4 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Sefuroksim Aksetil BPFI*, dan masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan campur.

Larutan isomer delta-3sefuroksim aksetil Timbang saksama sejumlah *Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,16 mg per ml.

Larutan resolusi Ke dalam labu tentukur 50-ml, masukkan 10 ml *Larutan baku persediaan*, 5 ml *Larutan baku internal* dan 3,8 ml *Larutan isomer delta-3sefuroksim aksetil*. Encerkan dengan *Amonium fosfat monobasa 0,2 M* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal* dan 3,8 ml *metanol P*, encerkan dengan *Amonium fosfat monobasa 0,2 M* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Segera pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal* dan 3,8 ml *metanol P*, encerkan dengan *amonium fosfat monobasa 0,2 M* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L13* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asetanilida, diastereo isomer B sefuroksim aksetil, diastereoisomer A sefuroksim aksetil, isomer delta-3 sefuroksim aksetil berturut-turut adalah lebih kurang 0,4; 0,8; 0,9 dan 1,0. Resolusi, *R*, antara puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil tidak kurang dari 1,5 dan antara puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan isomer delta-3 sefuroksim aksetil tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{W_s}{W_u}\right)\left(\frac{P_s}{100}\right)(100-K)\left(\frac{R_u}{R_s}\right)$$

W_s adalah bobot *Sefuroksim Aksetil BPFI* dalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku*; W_u bobot zat dalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; P_s adalah kadar sefuroksim dalam µg per mg *Sefuroksim Aksetil BPFI*; K adalah kadar air *Sefuroksim Aksetil BPFI* dalam persen; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan jumlah respons puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil terhadap respons puncak baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Cantumkan bentuk amorf atau hablur.

TABLET SEFUROKSIM AKSETIL Cefuroxime Axetil Tablet

Tablet Sefuroksim Aksetil mengandung Sefuroksim Aksetil setara dengan Sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefuroksim Aksetil BPFI*, tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif; simpan dalam lemari es, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPFI*, tidak boleh dikeringkan; simpan di lemari pembeku dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi relatif puncak utama sefuroksim aksetil diastereoisomer A terhadap baku internal dan sefuroksim aksetil diastereoisomer B terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,07 N

Alat tipe 2: 55 rpm.

Waktu: 15 dan 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan

larutan baku *Sefuroksim Aksetil BPFI* dengan kadar setara lebih kurang 0,01 sampai 0,02 mg per ml sefuroksim dalam media yang sama pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 278 nm.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 60% (*Q*) dan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (*Q*) $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket, kecuali untuk tablet yang mengandung setara dengan 500 mg sefuroksim, dalam waktu 15 menit, harus larut tidak kurang 50% (*Q*) dan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (*Q*) $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk memenuhi uji ini, penandaan mencantumkan memenuhi *Uji disolusi 2*.

Media disolusi, Waktu dan Prosedur: Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 60% (*Q*) dan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (*Q*) $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan segera Larutan baku dan Larutan uji atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari pembuatan.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Amonium fosfat monobasa 0,2 M, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan resolusi, Larutan baku persediaan, Larutan isomer delta-3sefuroksim aksetil, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefuroksim aksetil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan serbuk tablet dengan bantuan *metanol P* ke dalam labu tentukur dengan kapasitas yang cukup untuk membuat larutan dengan kadar setara dengan lebih kurang 2 mg per ml sefuroksim. Tambahkan *metanol P* ke dalam labu tentukur kurang lebih setengah dari kapasitas labu dan kocok secara mekanik lebih kurang 10 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan dan pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 5 ml *Larutan baku internal* dan 8,8 ml *metanol P*, encerkan dengan *Amonium fosfat monobasa 0,2 M* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Sefuroksim aksetil*. Hitung jumlah dalam mg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

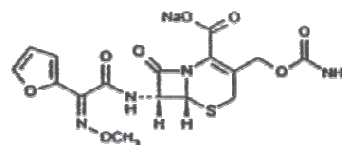
$$\left(\frac{V}{12.500N} \right) \left(\frac{P_s W_s}{100} \right) (100 - K) \left(\frac{R_U}{R_s} \right)$$

V adalah kapasitas labu tentukur dalam ml, yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan; *W_s* adalah bobot *Sefuroksim Aksetil BPFI* dalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku*; *P_s* adalah kadar sefuroksim dalam µg per mg *Sefuroksim Aksetil BPFI*; *K* adalah kadar air *Sefuroksim Aksetil BPFI* dalam persen; *R_U* dan *R_s* berturut-turut adalah perbandingan jumlah respons puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil terhadap respons puncak baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan tablet mengandung sefuroksim aksetil amorf atau hablur. Jika tablet mengandung campuran sefuroksim aksetil amorf dan hablur, penandaan mencantumkan persentase masing-masing komponen. Cantumkan uji disolusi yang digunakan jika *Uji 1* tidak digunakan.

SEFUROKSIM NATRIUM Cefuroxime Sodium



Natrium (6R,7R) -7- [2- (2-furil) glioksilamido] -3- (hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisisiklo [4.2.0] okt-2-ena-2-karboksilat, 7²-(Z)-(O-metiloksim), karbamat (ester) [56238-63-2]

$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$

BM 446,37

Sefuroksim Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 855 µg dan tidak lebih dari 1000 µg Sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih atau sedikit kekuningan.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larut dalam metanol, sangat sukar larut dalam etanol, eter, etil asetat dan kloroform.

Baku pembanding *Sefuroksim Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering, terhindar dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan puncak utama sefuroksim dengan waktu retensi yang sama seperti pada *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,5%.

Syarat lain Bila dalam etiket tertera bahwa Sefuroksim Natrium adalah steril, memenuhi syarat seperti tertera pada *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* dalam *Sefuroksim untuk Injeksi*. Bila dalam etiket tertera *Sefuroksim Natrium* dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Sefuroksim untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan Penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat pH 3,4 Masukkan 50 ml *natrium asetat* 0,1 M ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *asam asetat* 0,1 N sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar asetat pH 3,4-asetonitril P* (lebih kurang 10:1). Saring melalui penyaring membran (dengan porositas 1 µm atau lebih halus), dan awaudarakan.

Larutan baku internal Buat larutan *orsinol P* dengan kadar 1,5 mg per ml dalam air.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefuroksim Natrium BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet segera 5 ml, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini mengandung sefuroksim lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet segera 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L15* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1300 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak utama; waktu retensi relatif sefuroksim dan orsinol berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0. Hitung jumlah dalam µg sefuroksim, ($C_{16}H_{16}N_4O_8S$), per mg sefuroksim natrium dengan rumus :

$$1000 \left(\frac{C}{M} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefuroksim Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *M* adalah kadar sefuroksim natrium dalam mg per ml dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefuroksim terhadap puncak baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFUROKSIM UNTUK INJEKSI Cefuroxime for Injection

Sefuroksim untuk Injeksi mengandung sejumlah Sefuroksim Natrium, $C_{16}H_{16}N_4NaO_8S$ setara dengan Sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefuroksim Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering, terhindar dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi untuk penggunaan intravena yang dibuat dari *Sefuroksim untuk Injeksi* memenuhi syarat untuk *Larutan terkonstitusi* seperti *Penandaan* pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri Tidak lebih dari 0,10 unit Endotoksin FI per mg sefuroksim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Keseragaman sediaan Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Lakukan penetapan seperti pada *Penetapan kadar* pada masing-masing wadah menggunakan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* atau keduanya, bila diperlukan.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat, untuk *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Identifikasi, pH* dan *Air* pada *Sefuroksim Natrium*. Juga memenuhi syarat untuk *Penandaan* pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,4, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefuroksim Natrium*.

Larutan uji 1 (Bila sediaan dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan *Sefuroksim untuk Injeksi* ke dalam sejumlah air yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ambil seluruh isi menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar sefuroksim lebih kurang 1 mg per ml. Pipet segera 5 ml larutan yang telah terkonstitusi ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 (Bila pada etiket tertera jumlah sefuroksim dalam volume tertentu larutan terkonstitusi atau suspensi). Konstitusikan *Sefuroksim untuk Injeksi* dalam sejumlah air, yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Sejumlah volume larutan terkonstitusi atau suspensi yang diukur saksama, encerkan dengan air hingga kadar sefuroksim lebih kurang 1 mg per ml. Pipet segera 5ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefuroksim Natrium*. Hitung jumlah dalam mg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, yang dikeluarkan dari wadah atau bagian dari larutan yang terkonstitusi atau suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar sefuroksim dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg sefuroksim dalam wadah atau dalam volume larutan yang dikonstitusi atau suspensi yang digunakan; *D* adalah kadar sefuroksim dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan etiket pada wadah atau larutan yang dikonstitusi atau suspensi yang digunakan; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefuroksim terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Jika dilakukan uji *Keseragaman kandungan*, maka gunakan rata-rata hasil uji sebagai nilai penetapan.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

SEL DARAH MERAH PEKAT Concentrated Red Blood Cells

Sel Darah Merah Pekat dibuat dari darah yang berasal dari satu donor dengan menghilangkan sejumlah plasma dan anti koagulan; mengandung volume padatan darah (PVC) lebih dari 70 % jika ditetapkan dengan cara sentrifugasi. Pemisahan dilakukan dengan metode tertentu yang dapat mencegah kontaminasi mikroorganisme pada komponen sel darah atau komponen plasma, sebaiknya dilakukan dengan sistem tertutup. Wadah segera ditutup kedap. Darah donor yang digunakan untuk pembuatan, sebaiknya berumur tidak lebih dari 14 hari sejak pengambilan, dan dapat di sentrifus lebih dulu untuk menghilangkan plasma dan anti koagulan.

Pemerian Cairan berwarna merah tua. Bila dibiarkan terbentuk sedimen sel darah merah, dan lapisan bening (plasma) berwarna kuning.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan cara inokulasi langsung.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril, tertutup kedap, simpan pada suhu 2° sampai 8°.

Penandaan Pada etiket tertera : (1) Nomor kode dari donor darah asal, (2) Golongan ABO dan golongan Rh dari darah donor, antisera spesifik yang digunakan untuk menguji, (3) Waktu kedaluarsa, (4) Kondisi penyimpanan, (5) Antikoagulan yang ditambahkan, (6) Sediaan tidak boleh digunakan jika terlihat tanda-tanda kerusakan.

Sebelum transfusi sel darah merah pekat, harus dilakukan uji kesesuaian dengan darah penerima dan identitas penerima harus dinyatakan pada wadah.

SELENIUM SULFIDA Selenium Sulfide

Selenium sulfida [7488-56-4]

SeS₂

BM 143,09

Selenium Sulfida mengandung tidak kurang dari 52,0% dan tidak lebih dari 55,5% Se.

Pemerian Serbuk, cokelat kemerahan sampai jingga terang, hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam pelarut organik.

Identifikasi

A. Saring 20 ml larutan yang dibuat seperti tertera pada Penetapan kadar, pada 10 ml filtrat tambahkan 5 ml air dan 5 g *urea P*. Panaskan hingga mendidih, dinginkan dan tambahkan 2 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10), terjadi warna jingga kekuningan sampai jingga, dan segera menjadi gelap (menunjukkan adanya selenium).

B. Biarkan larutan yang diperoleh pada *Identifikasi A* selama 10 menit, saring, pada filtrat tambahkan 10 ml *barium klorida LP*: larutan menjadi keruh (menunjukkan adanya belerang).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa selenium yang larut Tidak lebih dari 5 bpj.

Larutan uji Campur 10,0 g zat dengan 100,0 ml air dalam labu 250 ml, diamkan selama 1 jam sambil sering dikocok, lalu saring. Pada 10,0 ml filtrat tambahkan 2 ml asam format 2,5 M, encerkan dengan air hingga 50 ml, campur dan atur pH hingga $2,5 \pm 0,5$. Tambahkan 2 ml larutan 3,3-diaminobenzidina hidroklorida *P* (1 dalam 200) yang baru dibuat, campur, biarkan selama 45 menit, atur pH hingga $6,5 \pm 0,5$ dengan penambahan amonium hidroksida 6 N. Pindahkan ke dalam corong pisah, tambahkan 10,0 ml *toluen P*, kocok kuat selama 1 menit, biarkan lapisan memisah, buang lapisan air.

Larutan baku Dengan menggunakan 10,0 ml larutan asam selenat *P* yang mengandung 0,5 µg selenium per ml, buat larutan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dengan “tambahkan 2 ml asam format 2,5 M...”.

Prosedur Ukur serapan lapisan toluen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1 cm pada panjang gelombang 420 nm, terhadap blangko yang dibuat dari jumlah pereaksi dan perlakuan yang sama seperti tertera pada *Larutan uji*: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

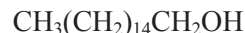
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25 ml asam nitrat berasap *P*, digesti dengan pemanasan hati-hati sampai larut sempurna. Dinginkan, pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 250-ml yang berisi 100 ml air, dinginkan lagi, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 ml larutan, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 25 ml air dan 10 g *urea P*, panaskan hingga mendidih. Dinginkan, tambahkan 3 ml *kanji LP*, 10 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10) dan segera titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,05 N LV*. Lakukan juga penetapan pada blangko untuk koreksi.

*Tiap ml natrium tiosulfat 0,05 N
setara dengan 987,0 µg Se*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SETIL ALKOHOL

Cetyl Alcohol



1-Heksadekanol [124-29-8; 36653-82-4]
 $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}$

BM 242,44

Setil Alkohol mengandung tidak kurang dari 90,0% $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}$, selebihnya terdiri dari alkohol lain yang sejenis.

Pemerian Serpihan putih licin, granul, atau kubus, putih; bau khas lemah; rasa lemah

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter, kelarutan bertambah dengan naiknya suhu.

Baku pembanding *Stearil Alkohol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Setil Alkohol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 45° dan 50°; kecuali zat uji dimasukkan ke dalam tangas pada suhu lebih kurang sama dengan suhu kamar.

Bilangan asam Tidak lebih dari 2; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>

Bilangan iodum Tidak lebih dari 5; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan hidroksil Antara 218 dan 238. Timbang saksama lebih kurang 2 g masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml yang kering bersumbat kaca, tambahkan 2 ml *piridin P*, kemudian 10 ml *toluen P*. Tambahkan ke dalam campuran ini 10,0 ml larutan asetil klorida yang dibuat dengan mencampur 10 ml *asetil klorida P* dan 90 ml *toluen P*. Tutup dan celupkan ke dalam tangas air pada suhu antara 60° dan 65° selama 20 menit. Tambahkan 25 ml air, tutup kembali dan kocok kuat selama beberapa menit untuk menguraikan kelebihan asetil klorida. Netralkan dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator 0,5 ml *fenolftalein LP* sampai warna merah muda yang tidak berubah, kocok kuat menjelang akhir titrasi untuk menjaga agar larutan tetap dalam kondisi teremulsi. Lakukan penetapan blangko. Selisih jumlah ml *natrium hidroksida 1 N LV* yang digunakan pada penetapan *Larutan uji* dan *Larutan blangko*, dikalikan dengan 56,1 dan hasilnya dibagi dengan bobot dalam g setil alkohol yang digunakan, adalah bilangan hidroksil dari setil alkohol.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 90 mg *Setil Alkohol BPFI* dan 10 mg *Stearil Alkohol BPFI*, larutkan dalam 10,0 ml *etanol P*.

Uji kesesuaian sistem Suntikkan 2 µl *Larutan kesesuaian sistem* dan hitung resolusi, R, setil alkohol dan stearil alkohol: tidak kurang dari 4,0. Lakukan penyuntikkan ulang 2 µl *Larutan kesesuaian sistem* hingga diperoleh perbandingan luas puncak antara setil alkohol dan stearil alkohol pada lima kali penyuntikkan ulang masing-masing sekitar 1,5% terhadap rata-rata dari perbandingan luas puncak pada kelima penyuntikkan.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 3 mm x 2 m berisi bahan pengisi 10% fase diam G2 pada partikel penyangga SIA. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 205°, 275° dan 250°.

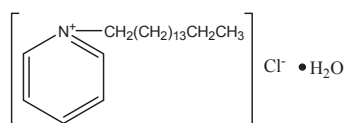
Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 2 µl) larutan setil alkohol dalam *etanol mutlak P* (1 dalam 100). Ukur luas puncak dari komponen alkohol berantai panjang di dalam kromatogram dan tetapkan persentase C₁₆H₃₄O dalam setil alkohol yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{B} \right)$$

C adalah luas puncak yang dihasilkan oleh setil alkohol; B adalah jumlah luas puncak semua alkohol berantai panjang dalam kromatogram.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SETILPIRIDINIUM KLORIDA Cetylpyridinium Chloride



1-Heksadesilpiridinium klorida monohidrat [6004-24-6]
C₂₁H₃₈ClN.H₂O BM 358,01
Anhidrat [123-03-5] BM 339,99

Setilpiridinium Klorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₁H₃₈ClN, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih; bau khas lemah

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Setilpiridinium Klorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Setilpiridinium Klorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Setilpiridinium Klorida BPFI*.

C. Larutkan 100 mg dalam 50 ml air. Pada 10 ml larutan memberikan reaksi *Klorida*, seperti tertera pada reaksi *Uji Identifikasi Umum* <291> kecuali tidak terbentuk endapan putih, melainkan kekeruhan, pada waktu ditambahkan larutan *perak nitrat LP*.

Jarak lebur <1021> Antara 80° dan 84°; lakukan penetapan tanpa dikeringkan terlebih dahulu.

Keasaman <1071> Timbang saksama dan larutkan 500 mg zat dalam 50 ml air, netralkan dengan *natrium hidroksida 0,020 N* menggunakan indikator *fenoltalein LP*: dibutuhkan tidak lebih dari 2,5 ml.

Air <1031> Antara 4,5 % dan 5,5 %; lakukan penetapan menurut *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan kadar air*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2 %, dihitung terhadap zat anhidrat.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpg.

Piridin Larutkan 1 g dalam 10 ml *natrium hidroksida P* 10% tanpa pemanasan; bau piridin tidak segera dapat tercium.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Memenuhi syarat

Larutan baku dan *Larutan uji* Buat *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg masukkan ke dalam gelas ukur 250 ml bersumbat kaca yang berisi 75 ml air. Tambahkan 10 ml *kloroform P*, 0,4 ml larutan *biru bromofenol P* (1 dalam 2000) dan 5 ml larutan segar *natrium bikarbonat P* 0,42%. Titrasikan dengan *natrium tetrafenilboron 0,02 M LV* hingga warna biru hilang dari lapisan kloroform. Mendekati titik akhir lakukan titrasi perlahan-lahan dan kocok kuat setiap kali penambahan.

Tiap ml *natrium tetrafenilboron 0,02 M*
setara dengan 6,800 mg C₂₁H₃₈ClN

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SETRIMIDA

Cetrimide

Setrimida [505-86-2]
 $C_{17}H_{38}BrN$

BM 336,4

Setrimida terdiri dari trimetiltetradecilamonium bromida dan boleh mengandung sejumlah kecil dodesil dan heksadesil-trimetilamonium bromida. Setrimida mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 101,0% Alkiltrimetilamonium Bromida dihitung sebagai, $C_{17}H_{38}BrN$, terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk, putih atau hampir putih; voluminus; mengalir bebas; agak berbau dan khas.

Kelarutan Larut dalam 2 bagian air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Serapan larutan 250 mg dalam 25 ml *etanol P* pada panjang gelombang antara 260 nm dan 280 nm tidak lebih dari 0,05.

B. Larutkan 5 mg dalam 5 ml *dapar fosfat pH 8*, tambahkan sepotong *kertas hijau metil-raksa(II) iodida P*; setelah 5 menit warna biru kehijauan larutan lebih intensif dari pada warna larutan blanko yang diperlakukan sama.

C. Menunjukkan reaksi *Bromida cara B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* (Larutan A): terbentuk busa yang banyak pada pengocokan.

Keasaman-kebasaan Pada 50 ml *Larutan A* tambahkan 0,1 ml *ungu bromokresol LP*; tidak lebih dari 0,1 ml *asam klorida 0,1 N LV* atau *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Kerjenihan larutan <881> *Harus jernih*; lakukan penetapan menggunakan *larutan A* yang diperoleh dari *Identifikasi*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III Larutan A* tidak berwarna.

Amina non kuarterner Larutkan 5 g dalam 30 ml campuran *metanol P-asam klorida 1 N* (99:1), tambahkan 100 ml *isopropanol P*. Alirkan perlahan-lahan *nitrogen P* melalui larutan dan titrasi secara potensiometrik dengan *tetrabutilamonium hidroksida 0,1 M LV* sampai sebanyak 15,0 ml. Jika diamati adanya dua infleksi maka volume larutan titer yang ditambahkan diantara dua titik infleksi tidak lebih dari 2,0 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu antara 100°-105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Penetapan kadar Timbang seksama lebih kurang 2 g zat, larutkan dalam air secukupnya hingga 100 ml. Pipet 25 ml ke dalam corong pisah, tambahkan 25 ml *kloroform P*, 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan 10,0 ml larutan segar *kalium iodida P 5,0%*. Kocok, biarkan memisah dan buang lapisan kloroform. Cuci lapisan air tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P* dan buang kloroform. Tambahkan 40 ml *asam klorida P*, dinginkan dan titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* sampai warna cokelat tua hampir hilang. Tambahkan 2 ml *kloroform P* dan lanjutkan titrasi dengan pengocokan sampai lapisan kloroform tidak berubah warna. Lakukan penetapan blanko terhadap campuran 10,0 ml larutan segar *kalium iodida P*, 20 ml air dan 40 ml *asam klorida P*. Perbedaan pada titrasi menunjukkan jumlah kalium iodat yang diperlukan.

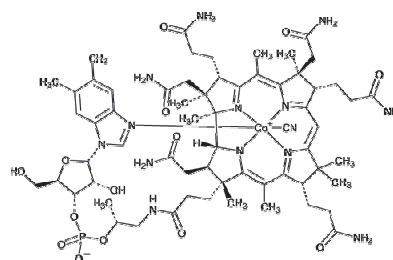
*Tiap ml kalium iodat 0,05 M
setara dengan 33,64 mg $C_{17}H_{38}BrN$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SIANOKOBALAMIN

Vitamin B₁₂

Cyanocobalamin



Vitamin B₁₂[68-19-9]

$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$

BM 1355,37

Sianokobalamin mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau amorf merah tua atau serbuk hablur merah. Bentuk anhidrat sangat higroskopis. Jika terpapar udara menyerap air lebih kurang 12%.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding Sianokobalamin BPFI; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 278 ± 1 nm, 361 ± 1 nm dan 550 ± 2 nm. Perbandingan serapan pada panjang gelombang 361 nm dan 278 nm adalah antara 1,70 dan 1,90; dan perbandingan serapan pada panjang gelombang 361 nm dan 550 nm adalah antara 3,15 dan 3,40.

B. Lebur lebih kurang 1 mg zat dengan lebih kurang 50 mg *kalium piro-sulfat P* dalam krus porselen. Dinginkan, aduk dengan batang pengaduk kaca, tambahkan 3 ml air, dididihkan hingga larut. Tambahkan 1 tetes *fenolfalein LP* dan tambahkan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10), tetes demi tetes sampai merah muda. Tambahkan 500 mg *natrium asetat P*, 0,5 ml *asam asetat 1 N*, dan 0,5 ml larutan garam *nitroso R* (1 dalam 500): segera terjadi warna merah atau merah jingga. Tambahkan 0,5 ml *asam klorida P* dan dididihkan selama 1 menit: warna merah tetap.

C. Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam 5 ml air di dalam labu destilasi 50 ml yang dihubungkan dengan pendingin balik pendek yang dialiri air. Ke dalam labu tambahkan 2,5 ml *asam hipofosfit P*, tutup, dididihkan sebentar dengan perlahan-lahan selama 10 menit, kemudian destilasi 1 ml ke dalam tabung reaksi yang berisi 1 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 50). Ke dalam tabung reaksi tambahkan 4 tetes larutan jenuh *besi(II)amonium sulfat P* dingin, kocok hati-hati, kemudian tambahkan lebih kurang 30 mg *natrium fluorida P*, panaskan hingga mendidih. Segera tambahkan tetes demi tetes *asam sulfat 5 N* sampai larutan jernih, kemudian tambahkan 3 - 5 tetes *asam sulfat 5 N*: terjadi warna biru atau hijau-biru dalam beberapa menit.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 12,0%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai, tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 25 mg zat.

Pseudo sianokobalamin Larutkan lebih kurang 1,0 mg zat dalam 20 ml air di dalam corong pisah kecil, tambahkan 5 ml campuran volume sama *karbon tetraklorida P* dan *m-kresol P*, kocok baik-baik selama lebih kurang 1 menit. Biarkan memisah, pindahkan lapisan bawah ke dalam corong pisah kecil kedua, tambahkan 5 ml *asam sulfat 5 N*, kocok dan biarkan memisah sempurna (dapat dengan cara sentrifus): lapisan atas tidak berwarna atau warnanya tidak lebih tua dari campuran 0,15 ml *kalium permanganat 0,10 N* dan 250 ml air.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 30 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 361 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg sianokobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Sianokobalamin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

INJEKSI SIANOKOBALAMIN Cyanocobalamin Injection

Injeksi Sianokobalamin adalah larutan steril Sianokobalamin dalam Air untuk Injeksi atau air untuk injeksi yang dibuat isotonik dengan penambahan *natrium klorida P*. Mengandung Sianokobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 115,0%, dihitung terhadap zat anhidrat dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Sianokobalamin BPFI; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar* pada panjang gelombang antara 300 nm dan 550 nm menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sianokobalamin BPFI*. Perbandingan serapan pada panjang gelombang 361 nm dan 550 nm adalah antara 3,15 dan 3,40.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per µg sianokobalamin.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 30 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan injeksi setara dengan tidak kurang dari 300 µg sianokobalamin, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 30 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 361 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam µg sianokobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Sianokobalamin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan pada suhu ruang terkendali.

KAPSUL SIANOKOBALAMIN ⁵⁷Co Cyanocobalamin ⁵⁷Co Capsule

Vitamin B₁₂ – ⁵⁷Co [41559-38-0; 13115-03-2]

Kapsul Sianokobalamin ⁵⁷Co mengandung sianokobalamin yang sebagian molekulnya mengandung kobalt radioaktif (⁵⁷Co) dalam struktur molekulnya. Tiap kapsul mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah ⁵⁷Co sebagai sianokobalamin pada waktu yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (µCi) per µg sianokobalamin ⁵⁷Co. Kandungan sianokobalamin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi radionuklida Larutkan isi 1 kapsul atau lebih dalam air, memenuhi uji Identifikasi radionuklida seperti tertera pada *Larutan Oral Sianokobalamin ⁵⁷Co*.

Aktivitas spesifik Tidak kurang dari 0,02 MBq (0,5 µCi) per µg sianokobalamin.

Kemurnian radiokimia Larutan dari 1 atau lebih kapsul dalam air memenuhi syarat Kemurnian radiokimia seperti tertera pada *Larutan Oral Sianokobalamin ⁵⁷Co*.

Kemurnian radionuklida Larutan dari 1 atau lebih kapsul dalam air, biarkan selama 10 menit, dan sentrifus. Memenuhi syarat Kemurnian radionuklida seperti tertera pada *Larutan Oral Sianokobalamin ⁵⁷Co*.

Waktu hancur 30 menit; lakukan pengujian dengan 1 kapsul dalam *asam klorida 1 N* pada suhu 37°±2°.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan Ukur radioaktivitas masing-masing dari 20 kapsul menggunakan alat pencacah yang sesuai dengan kondisi geometri yang sama. Hitung nilai radioaktivitas rata-rata per kapsul. Radioaktivitas kapsul tidak berbeda 10% dari rata-rata. Simpangan baku relatif tidak kurang dari 3,5%.

Kandungan sianokobalamin Lakukan penetapan kandungan sianokobalamin dalam µg per kapsul seperti tertera pada *Penetapan Aktivitas Vitamin B₁₂ <91>*.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (µCi) per Kapsul Sianokobalamin ⁵⁷Co menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada tempat dingin.

Penandaan Pada etiket harus juga tertera: (1) Tanggal dan waktu kalibrasi, (2) Jumlah sianokobalamin yang dinyatakan dalam µg per kapsul, (3) Jumlah ⁵⁷Co sebagai sianokobalamin yang dinyatakan dalam MBq (µCi) per kapsul pada saat kalibrasi, (4) waktu kadaluwarsa, (5) Pernyataan "Awat bahan radioaktif", (6) Dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (7) Waktu paruh ⁵⁷Co adalah 270,9 hari.

LARUTAN ORAL SIANOKOBALAMIN ⁵⁷Co Cyanocobalamin ⁵⁷Co Oral Solution

Vitamin B₁₂ – ⁵⁷Co [41559-38-0; 13115-03-2]

Larutan Oral Sianokobalamin ⁵⁷Co adalah larutan untuk pemberian oral; mengandung Sianokobalamin yang

sebagian molekulnya mengandung Kobalt radioaktif (^{57}Co) dalam struktur molekulnya. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah ^{57}Co sebagai sianokobalamin dalam satuan MBq (μCi) per ml pada waktu yang tertera pada etiket. Kandungan sianokobalamin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Larutan Oral Sianokobalamin ^{57}Co mengandung antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding Sianokobalamin BPFI; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas <1171>*. Spektrum sinar gamma sesuai dengan ^{57}Co yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui, menunjukkan puncak energi utama 0,122 MeV.

Aktivitas spesifik Tidak kurang dari 0,02 MBq (0,5 μCi) per μg sianokobalamin.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat, untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Kemurnian radiokimia Tidak kurang dari 90,0% jumlah radioaktivitas ^{57}Co . Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan 10 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Buat campuran larutan-*metanol P* (73,5:26,5), campur dan awaudarkan. Gunakan dalam waktu 2 hari.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Sianokobalamin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan larutan oral zat uji.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 361-nm, detektor gamma yang diatur untuk ^{57}Co dan kolom baja tahan karat 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 100 μl Larutan baku ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 30 menit, dan catat waktu retensi puncak

sianokobalamin. Suntikkan lebih kurang 100 μl Larutan uji ke dalam kromatograf, dan rekam kromatogram selama tiga kali waktu retensi sianokobalamin. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak menggunakan detektor gamma. Hitung persentase sianokobalamin sebagai ^{57}Co sianokobalamin dalam larutan oral dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_U}{r_T} \right)$$

r_U adalah respons puncak ^{57}Co sianokobalamin dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah seluruh respons puncak dari *Larutan uji*.

Kemurnian radionuklida Total radioaktivitas ^{60}Co tidak lebih dari 1% dan total radioaktivitas ^{58}Co , ^{60}Co dan cemaran radionuklida lain tidak lebih dari 2%. Lakukan penetapan menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>* dan larutan baku ^{58}Co , ^{57}Co dan ^{60}Co , rekam spektrum gamma larutan oral. Spektrum tidak berbeda secara bermakna dari larutan baku ^{57}Co . Lakukan penetapan jumlah relatif ^{58}Co , ^{57}Co dan ^{60}Co . ^{58}Co mempunyai waktu paruh 70,9 hari dan keberadaannya ditunjukkan oleh 0,511 MeV dan 0,811 MeV foton gamma. ^{60}Co mempunyai waktu paruh 5,27 tahun dan keberadaannya ditunjukkan oleh 1,173 MeV dan 1,333 MeV foton gamma.

Kandungan sianokobalamin Lakukan penetapan kandungan sianokobalamin dalam μg per ml seperti tertera pada *Penetapan Aktivitas Vitamin B₁₂ <91>*.

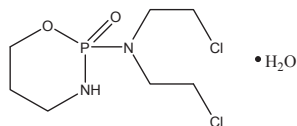
Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi) per ml larutan oral sianokobalamin ^{57}Co menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada tempat dingin.

Penandaan Pada etiket harus juga tertera (1) Tanggal dan waktu kalibrasi, (2) Jumlah ^{57}Co sebagai sianokobalamin yang dinyatakan dalam MBq (μCi) jumlah dan per ml pada saat kalibrasi, (3) Jumlah sianokobalamin dinyatakan dalam μg per ml, (4) Nama dan jumlah pengawet yang ditambahkan, (5) Waktu kadaluwarsa, (6) Pernyataan "Awas bahan radioaktif", (7) Dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (8) Waktu paruh ^{57}Co adalah 270,9 hari, (9) Larutan harus terlindung cahaya.

SIKLOFOSFAMIDA

Cyclophosphamide



(±)2-[Bis(2-kloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2,-
oksazafosforin-2-oksida monohidrat [6055-19-2]

$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$ BM 279,10

$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ BM 261,09

Siklofosfamida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dihitung sebagai zat anhidrat. [Perhatian Hati-hati bekerja dengan siklofosfamida karena bersifat sitotoksik.]

Pemerian Serbuk hablur putih, pada penghabluran terbentuk molekul air.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding Siklofosfamida BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, untuk penggunaan analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri. Simpan pada wadah tertutup rapat pada suhu antara 2°-8°. Senyawa Sejenis A Siklofosfamida BPFI; Senyawa sejenis B Siklofosfamida BPFI; Senyawa sejenis C Siklofosfamida BPFI; Senyawa sejenis D Siklofosfamida BPFI; Propanolamin BPFI; Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Siklofosfamida BPFI.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh dari Penetapan kadar.

pH <1071> Antara 3,9-7,1; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% ukur setelah 30 menit larutan dibuat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,0625 unit Endotoksin FI per mg siklofosfamida; jika pada etiket tercantum siklofosfamida steril.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika pada etiket tertera siklofosfamidasteril.

Air <1031> Metode I Antara 5,7%-8%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,033%.

Larutan uji Larutkan 2,0 g zat dalam 30 ml air tambahkan 80 ml isopropil alkohol P dan 5 ml larutan asam nitrat P 10%. Titrasi dengan perak nitrat 0,01 N LV, tentukan titik akhir secara potensiometrik seperti tertera pada Titrimetri <711>. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml perak nitrat 0,01 N
setara dengan 0,355 mg klorida

Hitung persentase klorida dalam siklofosfamida dengan rumus:

$$100F \left(\frac{N}{TN} \right) \left(\frac{(V-B) \times 100}{W \times (100-A)} \right)$$

V adalah volume dalam ml titran untuk Larutan uji; B adalah volume dalam ml titran untuk blangko; N adalah normalitas titran; TN adalah normalitas teoritis, 0,01 N; F adalah faktor kesetaraan, 0,355 mg ion klorida per ml TN; W adalah bobot zat dalam mg; A adalah faktor koreksi untuk air.

Fosfat Tidak lebih dari 0,01%.

Pengencer Buat larutan asam klorida 0,2 g per ml dalam air.

Larutan A Panaskan 20 g timah dalam 85 ml asam klorida P sampai tidak ada lagi hidrogen yang dihasilkan. Biarkan dingin. Masukkan 1,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan baku persediaan Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,72 mg per ml. Masukkan 1,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Buat segera sebelum digunakan.

Larutan baku Buat campuran Larutan baku persediaan-air (1:49). Buat segera sebelum digunakan. [Catatan Larutan ini mengandung PO_4 dengan kadar 0,1 µg per ml.]

Larutan uji Buat larutan siklofosfamida 1 mg per ml dalam air.

Prosedur Masukkan masing-masing 4 ml asam sulfomolibdat LP ke dalam wadah terpisah Larutan uji dan Larutan baku. Kocok dan tambahkan 0,1 ml Larutan A. Setelah 10 menit, bandingkan warna menggunakan masing-masing 20 ml larutan dalam tabung pembanding warna dan lihat di atas permukaan putih secara vertikal dengan cahaya matahari. Warna larutan yang diperoleh dari Larutan uji tidak lebih intensif dibandingkan dari Larutan baku.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 ml air, saring jika perlu.

Propanolamin Tidak lebih dari 0,025%. Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak A Buat campuran toluen *P*-metilen klorida *P*-metanol *P* (5:5:1). Larutan dibuat segar.

Fase gerak B Campuran metanol *P*-asam asetat glasial *P* (9:1).

Pengencer Campuran diklormetan *P* dan etanol mutlak *P* (17:3).

Larutan baku Timbang sejumlah Propanolamin BPFI, arutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per ml. [Catatan Kadar propanolamin dalam *Larutan baku* adalah 0,025% dari siklofosfamida dalam *Larutan uji*.]

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Larutan A Buat campuran asam klorida *P*-air (7:18).

Larutan B Buat larutan kalium permanganat dalam air hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Penampak bercak A Buat campuran *Larutan A*-*Larutan B* (1:1). [Catatan Campurkan dalam gelas piala kecil pada saat akan digunakan dalam lemari asam hingga menghasilkan gas klorin dan segera simpan gelas piala yang berisi larutan dalam bejana kromatografi tertutup, simpan di lemari asam.]

Penampak bercak B Larutkan 100 mg tetrametilbenzidin dalam 2,5 ml diklormetan *P* dan encerkan dengan sikloheksan *P* hingga 100 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama lebih kurang 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,1 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak A*, biarkan merambat hingga lebih dari 7 cm, angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama 15 menit. Masukkan lagi lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak B* biarkan merambat hingga lebih dari 2 cm, angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama tidak kurang dari 10 menit. [Catatan Masukkan *Fase gerak B* ke dalam bejana kromatografi 15 menit sebelum digunakan.] Keringkan lempeng pada hampa udara pada suhu 45° selama 50 menit. Simpan lempeng pada bejana kromatografi tertutup yang berisi *Penampak bercak A* di dalam lemari asam, biarkan selama 10 menit. Angkat lempeng dan simpan di lemari asam biarkan selama 10 menit untuk menguapkan kelebihan klorin. Warnai lempeng dengan merendam dalam *Penampak bercak B*. Angkat lempeng biarkan selama 15 menit amati dengan densitometer yang sesuai dilengkapi filter yang mempunyai transmisi maksimum 375 nm. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Bercak propanolamin dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran diklormetan *P*-asam asetat glasial *P*-metanol *P*-air (50:25:15:12).

Pengencer Buat campuran metanol *P*-air (1:1).

Larutan baku A Timbang sejumlah Senyawa Sejenis *A* Siklofosfamida BPFI larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

Larutan baku B Timbang sejumlah Senyawa Sejenis *B* Siklofosfamida BPFI larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

Larutan baku C Timbang sejumlah Senyawa Sejenis *C* Siklofosfamida BPFI larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

Larutan baku D Timbang sejumlah Senyawa Sejenis *D* Siklofosfamida BPFI larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 15 µg per ml. [Catatan Senyawa Sejenis *D* Siklofosfamida adalah dalam bentuk basa (BM 260,66) dan Senyawa sejenis *D* Siklofosfamida BPFI dalam bentuk garam dihidroklorida (BM 333,58).]

Larutan baku E Timbang sejumlah Siklofosfamida BPFI larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Penampak bercak A Timbang sejumlah kalium permanganat *P* larutkan dalam air hingga kadar 3,16 mg per ml. Tambahkan dengan volume sama larutan asam klorida *P*10%.

Penampak bercak B Larutkan 250 mg tetrametilbenzidin dalam 50 ml etanol mutlak *P* encerkan dengan sikloheksan *P* hingga 200 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, *Larutan baku C*, *Larutan baku D*, *Larutan baku E* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel F_{254} setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm, angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering dalam lemari asam selama 15 menit, pada suhu ruang. Masukkan lagi lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang baru, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm, angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering dalam lemari asam selama 15 menit, pada suhu ruang. Totolkan 20 µl *Larutan baku E* pada garis penotolan awal, keringkan lempeng dalam oven pada suhu 50° selama 20 menit atau gunakan pemanas lempeng pada suhu 50° selama 20 menit dalam lemari asam. Diamkan lempeng pada suhu ruang selama 5 menit. Simpan lempeng pada bejana kromatografi tertutup yang berisi *Penampak bercak A* di dalam lemari asam, diamkan selama 15 menit. Angkat lempeng dan simpan di lemari asam, diamkan selama 15 menit untuk menguapkan kelebihan klorin. Warnai lempeng dengan merendam atau semprot dengan *Penampak bercak B*. Angkat lempeng, amati secara visual. Bercak Senyawa Sejenis *A* Siklofosfamida dalam kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku A*. Bercak Senyawa Sejenis *B* Siklofosfamida dalam kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku B*. Bercak Senyawa Sejenis *C* Siklofosfamida dalam kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku C*.

Bercak *Senyawa Sejenis D Siklofosfamida* dalam kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari dalam *Larutan baku D*. Bercak cemaran tidak spesifik pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak siklofosfamida dari *Larutan baku E*.

Nama	Faktor retardasi	Tidak lebih dari (%)
<i>Senyawa Sejenis D Siklofosfamida^a</i>	0,15	0,06
<i>Senyawa Sejenis C Siklofosfamida^b</i>	0,20	0,06
<i>Senyawa Sejenis B Siklofosfamida^c</i>	0,43	0,06
<i>Senyawa Sejenis A Siklofosfamida^d</i>	0,90	0,06
<i>Cemaran tidak spesifik</i>	-	0,06

^a3-[2-(2-kloroetilamino)etilamino]propil dihidrogen fosfat

^b3-Aminopropil dihidrogen fosfat.

^c3-[2-(2-kloroetil)-2-okso-2-hidroksi-1,3,6,2-oksadiazafosfonan.

^dBis (2-kloroetil)amin hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (3:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan etilparaben Larutkan 185 mg *etilparaben P* dalam 250 ml *etanol P* dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Siklofosfamida BPFI* setara dengan lebih kurang 25 mg siklofosfamida anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml air, kocok hingga larut. Masukkan 5,0 ml *Larutan etilparaben*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklofosfamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 195 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif siklofosfamida dan etilparaben berturut-turut tidak kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara siklofosfamida dan etilparaben tidak kurang dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase,

siklofosfamida, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Siklofosfamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar siklofosfamida dalam mg per ml *Larutan uji*; kadar dihitung terhadap zat anhidrat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu antara 2°-30°.

Penandaan Jika pada etiket dinyatakan siklofosfamida steril, harus dilakukan uji terhadap *Endotoksin bakteri <201>* dan *Sterilitas <71>*.

TABLET SIKLOFOSFAMIDA Cyclophosphamide Tablet

Tablet Siklofosfamida mengandung Siklofosfamida anhidrat, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siklofosfamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, untuk penggunaan analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri. Simpan pada wadah tertutup rapat pada suhu antara 2°-8°.

Identifikasi

A. Ekstraksi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg siklofosfamida dengan 25 ml *Kloroform P*, saring. Lebih kurang 2 ml filtrat, campur dengan 500 mg *kalium bromida P*, uapkan kloroform, hilangkan sisa pelarut dengan hati-hati dalam labu hampa udara kecil, gunakan residu untuk penetapan: spektrum serapan infra merah residu yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Siklofosfamida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air, awaudarakan.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran air-asetonitril *P* (7:3), saring dan awaudarakan. Lakukan penyesuaian menurut

Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklofosfamida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan alikuot. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,8 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 195 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, siklofosfamida, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, yang terlarut dengan rumus:

$$900C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Siklofosfamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), siklofosfamida, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan.

Larutan asam perklorat Larutkan 23,5 ml asam perklorat *P* dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Pereaksi Larutkan 1,5 g 4-(*p*-nitrobenzil)piridin *P* dalam 200 ml etilen glikol *P*.

Larutan natrium hidroksida Larutkan 20 g natrium hidroksida *P* dalam 1000 ml etanol encer.

Prosedur Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur dengan ukuran yang sesuai hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml. Tambahkan air ke dalam labu hingga dua pertiga isi labu, kocok hingga tablet hancur dengan sempurna, encerkan dengan air sampai tanda, saring, buang 10 ml filtrat pertama. Masukkan dalam tabung reaksi 170 mm x 27 mm terpisah masing-masing 2,0 ml filtrat; 2,0 ml air sebagai blangko dan 2,0 ml *Larutan baku*. Pada setiap tabung tambahkan 0,7 ml *Larutan asam perklorat*, campur dan panaskan pada suhu 95° selama 10 menit. Dinginkan, tambahkan 1,0 ml *natrium asetat LP*, campur, tambahkan 1,6 ml *Pereaksi*, campur dan panaskan pada suhu 95° selama 10 menit. Dinginkan, tambahkan 8,0 ml *Larutan natrium hidroksida*, campur. Dalam waktu 4 menit, ukur serapan dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 560 nm menggunakan blangko.

Hitung jumlah dalam mg siklofosfamida, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$C \left(\frac{W}{500} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar siklofosfamida anhidrat dalam µg per ml *Larutan baku*, ditentukan dari kadar *Siklofosfamida BPFI* yang telah dikoreksi terhadap kandungan air dengan cara titrimetri; *W* adalah jumlah siklofosfamida anhidrat dalam mg dalam tablet seperti tertera pada etiket; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Siklofosfamida*.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur dengan ukuran yang sesuai hingga kadar siklofosfamida anhidrat lebih kurang 1 mg per ml. Tambahkan air hingga lebih kurang setengah isi labu, kocok selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda, campur, saring dengan kertas saring, buang 40 ml sampai 50 ml filtrat pertama. Pipet 25 ml filtrat dan 5 ml *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Siklofosfamida*. Hitung jumlah dalam mg, siklofosfamida, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$2 \left(\frac{CV}{N} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar siklofosfamida anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*, ditetapkan dari kadar *Siklofosfamida BPFI* yang telah dikoreksi terhadap kandungan air yang ditetapkan dengan cara titrimetri; *V* adalah volume dalam ml dari labu tentukur yang digunakan untuk menampung sejumlah *N* tablet; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak siklofosfamida terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, disarankan pada suhu tidak lebih dari 25°. Walaupun tablet tahan terhadap suhu hingga 30° dalam jangka waktu pendek, sebaiknya disimpan pada suhu tidak lebih dari 30°.

SIKLOFOSFAMIDA UNTUK INJEKSI Cyclophosphamide Pro Injection

Siklofosfamida untuk Injeksi adalah campuran steril siklofosfamida dengan atau tanpa pelarut yang sesuai. Mengandung Siklofosfamida Anhidrat, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Siklofosfamida BPFI; tidak boleh dikeringkan, tentukan kadar air secara Titrimetri jika digunakan untuk analisis kuantitatif. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l larutan dalam kloroform P yang mengandung (1) zat uji (2) siklofosfamida BPFI dengan kadar lebih kurang 20 mg per ml, jika perlu saring. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak terdiri dari campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (75:20:5). Lakukan penampakan bercak dengan meletakkan lempeng dalam bejana iodum. Harga R_f bercak utama dari larutan (1) sesuai dengan larutan (2).

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg siklofosfamida.

pH <1071> Antara 3,0-7,5; Lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan cara seperti tertera pada Kesempurnaan Melarut <901>, ukur pH 30 menit setelah larutan dibuat

Syarat lain Memenuhi syarat Uji Sterilitas <71>, Keseragaman sediaan <911> dan Penandaan seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P (70:30), saring dan awaudarkan.

Larutan baku internal Larutkan lebih kurang 185 mg etilparaben P dalam labu tentukur 1000-ml dengan 250 ml etanol P, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Siklofosfamida BPFI setara dengan lebih kurang 25 mg siklofosfamida anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml air,

kocok hingga larut. Tambahkan 5,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan yang diperoleh mengandung siklofosfamida anhidrat lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah Siklofosfamida untuk injeksi setara dengan lebih kurang 200 mg siklofosfamida anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml air, kocok selama 5 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini dan 5 ml Larutan baku internal ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 195 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan 6 kali penyuntikan ulang Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2% dan faktor resolusi antara siklofosfamida dan etilparaben tidak kurang dari 2.

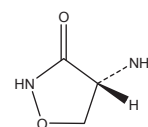
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif siklofosfamida dan etilparaben berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg Siklofosfamida, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dalam serbuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$400C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar siklofosfamida anhidrat dalam μ g per ml Larutan baku, ditentukan dan kadar Siklofosfamida BPFI yang telah dikoreksi terhadap kandungan air dengan cara titrimetri; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan antara respons puncak siklofosfamida terhadap etilparaben dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk Padatan steril seperti tertera pada Injeksi. Disarankan suhu tidak lebih dari 25°. Walaupun tahan terhadap suhu hingga 30° untuk waktu pendek, sebaiknya disimpan pada suhu tidak lebih dari 30°.

SIKLOSERIN Cycloserine



(+)-4-Amino-3-isoxazolidinon [68-41-7]
 $C_3H_6N_2O_2$

BM 102,09

Sikloserin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg per mg C₃H₆N₂O₂.

Baku pembanding *Sikloserin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai kuning pucat, tidak berbau atau berbau lemah, higroskopik dan terurai sesudah menyerap air.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air. Larutan ini memutar bidang polarisasi ke kanan.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 1 mg zat dalam 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Pada 1 ml larutan tambahkan 3 ml *asam asetat 1 N* dan 1 ml campuran dengan perbandingan sama dari larutan *natrium nitroprusida P* (1 dalam 25) dan *natrium hidroksida 4 N* yang dibuat 1 jam sebelum digunakan, secara bertahap terjadi warna biru.

Hasil kondensasi Tidak lebih dari 0,80; lakukan penetapan serapan jenis seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada 285 nm, menggunakan larutan zat 0,40 mg per ml dalam *natrium hidroksida 0,1 N*.

Rotasi jenis <1081> Antara 108°-114°; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per ml dalam *natrium hidroksida 2 N*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 10.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengarangan dengan pembasah 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 6,8 Buat larutan seperti tertera pada *Larutan Dapar* pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*.

Fase gerak Timbang 500 mg *natrium 1-dekansulfonat P* larutkan dalam 800 ml air, tambahkan 50 ml *asetonitril P* dan 5 ml *asam asetat glasial P* dan campur. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sikloserin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 219 nm, kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,8; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sikloserin, C₃H₆N₂O₂, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$50.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sikloserin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SIKLOSERIN Cycloserine Capsule

Kapsul Sikloserin mengandung Sikloserin, C₃H₆N₂O₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sikloserin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Kocok sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg sikloserin dengan 100 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, saring. Pada 1 ml filtrat tambahkan 3 ml *asam asetat 1 N* dan 1 ml campuran dengan perbandingan sama dari larutan *natrium nitroprusida P* (1 dalam 25) dan *natrium hidroksida 4 N* yang dibuat 1 jam sebelum digunakan, secara bertahap terjadi warna biru.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *Daparfosfat pH 6,8*

Alat tipe I: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_3H_6N_2O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 6,8, Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sikloserin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji Gunakan alikuot yang telah disaring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak sikloserin. Hitung jumlah dalam mg sikloserin, $C_3H_6N_2O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sikloserin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), sikloserin, $C_3H_6N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 6,8, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sikloserin*.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan semua isi kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg sikloserin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* sampai tanda, saring.

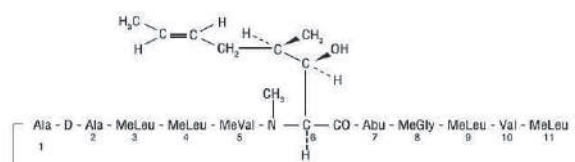
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sikloserin*. Hitung jumlah dalam mg sikloserin, $C_3H_6N_2O_2$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sikloserin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SIKLOSPORIN Cyclosporine



[R-[R*,R*-(E)]]-Siklik(L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leusil-N-metil-L-leusil-N-metil-L-valil-3-hidroksi-N,4-dimetil-L-2-amino-6-oktenoil-L- α -aminobutiril-N-metilglisil-N-metil-L-leusil-L-valil-N-metil-L-leusil) [59865-13-3]

$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

BM 1202,61

Siklosporin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton, dalam etanol, dalam metanol, dalam eter, dalam kloroform dan dalam diklorometan; sukar larut dalam hidrokarbon jenuh; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Siklosporin BPFi*; Lakukan pengeringan pada botol bersumbat kapiler dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan pada wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya dan di tempat dingin. Jika dalam perhitungan memerlukan faktor kemurnian gunakan =1000. *Campuran Resolusi Siklosporin BPFi*; merupakan siklosporin dan siklosporin U (100:1). Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,7 %; dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Pengencer*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji*, *Larutan resolusi*, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* menggunakan kromatogram *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_{s2}} \right)$$

C adalah kadar *Siklosporin BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku 2*; *W* adalah bobot dalam mg siklosporin yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_{s2}* adalah respons puncak siklosporin dari *Larutan baku 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-tert-butilmetileter P-asam fosfat P* (520:430:50:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-air* (1:1).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Siklosporin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *Pengencer P* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Siklosporin BPFI* lebih kurang 0,01mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Siklosporin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom baja tahan karat 1 m x 0,25 mm yang dihubungkan dengan prakolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 - 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 80°. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: puncak siklofosforin *U* dan puncak utama siklosporin dapat dibedakan satu sama lain. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi

terhadap *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siklosporin A, C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{10U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Siklosporin BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku 1*; *P* adalah kemurnian *Siklosporin BPFI* dalam µg per mg; *U* adalah kadar siklosporin dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak siklosporin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 1*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LARUTAN ORAL SIKLOSPORIN Cyclosporine Oral Solution

Larutan Oral Siklosporin adalah larutan siklosporin dalam campuran yang sesuai. Mengandung Siklosporin, C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siklosporin BPFI*; Lakukan pengeringan pada botol bersumbat kapiler dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan pada wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya dan di tempat dingin. Jika dalam perhitungan memerlukan faktor kemurnian gunakan *P* = 1000.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak 1 Gunakan *etil eter P*.

Fase gerak 2 Campuran *etil asetat P-metil etil keton P-air-asam format P* (60:40:2:1).

Larutan A Timbang 340 mg *bismut subnitrat P*, larutkan dalam 20 ml larutan *asam asetat P 20%*.

Larutan B Timbang 8 g *kalium iodida P*, larutkan dalam 20 ml air.

Penampak bercak Campuran 5 ml *Larutan A*, 5 ml *Larutan B* dan 20 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan air hingga 100 ml. Buat segar.

Larutan baku Timbang sejumlah *Siklosporin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P-kloroform P* (4:1) hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah larutan dan encerkan dengan campuran *metanol P-kloroform P* (4:1) hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak 1*, hingga *Fase gerak 1* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak 2*, hingga *Fase gerak 2* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Semprot lempeng dengan Penampak bercak. Segera semprot lagi dengan *hidrogen peroksida LP*. Bercak siklosporin berwarna cokelat dengan R_f lebih kurang 0,45. Warna dan R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume berpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Etanol (jika tertera pada etiket) Antara 80,0% dan 120,0% dari jumlah C_2H_5OH yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal, Sistem kromatografi dan Kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada uji Etanol dalam *Larutan Pekat Siklosporin untuk Injeksi*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *etanol mutlak P*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *butanol P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* dan 6 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *butanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah larutan setara dengan lebih kurang 250 mg C_2H_5OH , masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 6,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *butanol P* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji *Etanol* dalam *Larutan Pekat Siklosporin untuk Injeksi*. Hitung jumlah dalam mg etano, C_2H_5OH , dalam larutan yang digunakan dengan rumus:

$$25 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar C_2H_5OH dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak C_2H_5OH terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan Pekat Siklosporin untuk Injeksi*.

Pelarut Buat campuran *metanol P-kloroform P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklosporin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Gunakan larutan segera setelah pembuatan.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Gunakan larutan segera setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan Pekat Siklosporin untuk Injeksi*. Pertahankan suhu kolom pada 50°.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dalam tiap ml larutan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah siklosporin dalam mg per ml larutan oral, seperti tertera pada etiket; D adalah kadar siklosporin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran; C adalah kadar *Siklosporin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kemurnian *Siklosporin BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN PEKAT SIKLOSPORIN UNTUK INJEKSI

Cyclosporine Concentrate for Injection

Siklosporin Pekat untuk Injeksi adalah larutan steril siklosporin dalam campuran *etanol P* dan minyak nabati yang sesuai. Mengandung Siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siklosporin BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 0,5 mg per ml dan (2) *Siklosporin BPFI* 0,5 mg per ml, pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Biarkan bercak mengering pada udara mengalir, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *etil eter P* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng beri tanda batas fase gerak, biarkan mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi kedua yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *etil asetat P-metil etil keton P-air-asam format P* (60:40:2:1) dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan larutan segar yang terdiri dari campuran 5 ml *Larutan A* (340 mg *bismut subnitrat P* dalam 20 ml asam asetat P 20%), 5 ml *Larutan B* (8 g *kalium iodida P* dalam 20 ml air), 20 ml *asam asetat glasial P* dan air hingga 100 ml. Semprot segera lempeng dengan *hidrogen peroksida LP*. Pada kromatogram, siklosporin tampak sebagai bercak cokelat dengan harga R_f lebih kurang 0,45; harga R_f bercak utama dari larutan (1) sesuai dengan bercak utama dari larutan (2).

B. Kromatogram dari *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan puncak utama siklosporin dengan waktu retensi sesuai dengan kromatogram dari *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,84 unit Endotoksin FI per mg Siklosporin; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Buat pengenceran zat uji (1:1) dengan *Air untuk Injeksi*. Pada 0,1 ml suspensi tersebut tambahkan 0,1 ml pereaksi LAL terkonstitusi di dalam tabung uji pirogen yang sesuai, kemudian kocok menggunakan pengocok vortex selama lebih kurang 5 detik.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Etanol Antara 80,0%-120,0% dari jumlah C_2H_5OH yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Campur 3 ml *n-propanol P* dan 50 ml *butanol P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 1,6 g *etanol mutlak P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *butanol P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5,0 ml *Larutan baku persediaan* dan 6,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *butanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 320 mg C_2H_5OH , masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 6,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *butanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 m x 2 mm berisi partikel penyangga S3. Pertahankan suhu injektor lebih kurang 280°, suhu detektor lebih kurang 290° dan suhu kolom pada 145° selama 8 menit, kemudian atur kenaikan suhu hingga 270° dengan kecepatan 32° per menit. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 35 ml per menit. [Catatan jika perlu lakukan penyesuaian untuk mendapatkan hasil kromatografi yang memuaskan.]

Kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Urutan eluasi adalah etanol, *n-propanol* dan *butanol*. Hitung jumlah dalam mg siklosporin, C_2H_5OH , dalam larutan pekat siklosporin untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$25 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar C_2H_5OH , dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak etanol terhadap *n-propanol* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-metanol P-asam fosfat P* (550:400:50:0,5), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklosporin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Gunakan larutan ini segera setelah pembuatan.

Larutan uji (1) *Prosedur ini berlaku untuk sediaan dosis tunggal*. Pindahkan semua larutan dalam wadah menggunakan jarum hipodermis yang sesuai, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Gunakan larutan ini setelah pembuatan.

Larutan uji (2) *Prosedur ini berlaku bila pada etiket tertera jumlah siklosporin dalam satuan volume injeksi*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg siklosporin per ml. Gunakan larutan ini segera setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L16. Pertahankan suhu kolom pada 70° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 3 dan tidak lebih dari 10, efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 700 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1) atau *Larutan uji* (2) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dalam tiap wadah atau dalam tiap ml larutan pekat siklosporin untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah siklosporin yang tertera pada etiket dalam mg, dalam wadah atau dalam tiap ml larutan pekat siklosporin untuk injeksi; D adalah kadar siklosporin mg per ml *Larutan uji* (1) atau *Larutan uji* (2); berdasarkan masing-masing jumlah yang tertera pada etiket; C adalah kadar *Siklosporin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kemurnian *Siklosporin BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* (1) atau *Larutan uji* (2) dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

Penandaan Pada etiket harus tertera bahwa larutan harus diencerkan dengan pelarut parenteral yang sesuai sebelum digunakan sebagai larutan infus intravena.

TETES HIDUNG SILOMETAZOLIN HIDROKLORIDA Xylometazoline Hydrochloride Nasal Solution

Tetes Hidung Silometazolin Hidroklorida adalah larutan isotonik Silometazolin Hidroklorida dalam air. Mengandung Silometazolin Hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2$. HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Silometazolin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-isopropilamina *P* (92:3:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silometazolin Hidroklorida BPFI* dan larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml, dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*.

Larutan uji Masukkan 10 ml larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 2 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10), dan ekstraksi dengan 10 ml kloroform *P*, saring ekstrak melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap sampai kering, dan larutkan residu dalam 1 ml campuran kloroform *P*-metanol *P* (1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan larutan *p*-nitrobenzendiazonium tetrafluoroborat, yang dibuat dengan menambahkan 250 mg *p*-nitrobenzendiazonium tetrafluoroborat *P* ke dalam 5 ml air, kocok dan saring. Semprot lempeng dengan larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10); harga R_f -bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silometazolin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam corong pisah 125 ml dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, dimulai dari “tambahkan berturut-turut 10 ml air dan 10 ml asam klorida encer (1 dalam 6)”. Kadar *Silometazolin Hidroklorida BPFI* dalam *Larutan baku* lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 5 mg silometazolin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan berturut-turut 10 ml air dan 10 ml asam klorida encer (1 dalam 6), dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml metilen klorida *P*. Ambil ekstrak metilen klorida, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5) ke dalam corong pisah dan ekstraksi tiga kali, tiap kali menggunakan 15 ml metilen klorida *P*. Saring kumpulan ekstrak melalui wol kaca ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan metilen klorida *P* sampai tanda.

Prosedur Pipet 5 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*, masing masing ke dalam labu tentukur 10-ml, uapkan di atas tangas air bersuhu 40°, dengan bantuan aliran gas nitrogen *P* sampai kering. Larutkan residu dalam masing-masing labu dengan 0,5 ml etanol mutlak *P*, dan masukkan 0,5 ml etanol mutlak *P* ke dalam labu tentukur 10-ml ketiga sebagai blangko. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 0,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25), campur, tambahkan masing-masing 5,0 ml larutan *natrium nitroferisianida P* (1 dalam 200), kocok. Setelah tepat 10 menit, tambahkan 1,0 ml larutan

natrium bikarbonat P jenuh ke dalam masing-masing labu, goyang dan Biarkan 10 menit. Encerkan masing-masing dengan air sampai tanda, kocok dan Biarkan 15 menit. Ukur serapan larutan menggunakan kuvet 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 565 nm. Hitung jumlah dalam mg silometazolin hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2.HCl$, dalam tetes hidung yang digunakan dengan rumus:

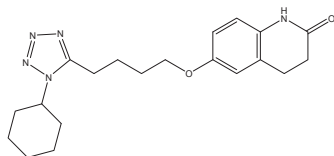
$$0,05 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Silometazolin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml tetes hidung yang digunakan; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

SILOSTAZOL

Cilostazol



6-[4-(1-sikloheksil-1H-tetrazol-5-il)butoksi]-3,4-dihidrokarbostiril [73963-72-1]

$C_{20}H_{27}N_5O_2$

BM 369,46

Silostazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{27}N_5O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Silostazol BPFI*; *Senyawa Sejenis A Silostazol BPFI*; *Senyawa Sejenis B Silostazol BPFI*; *Senyawa Sejenis C Silostazol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Silostazol BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,018%.

Larutan uji Larutkan 500 mg zat dalam 40 ml *dimetilformamida P* tambahkan 6 ml *asam nitrat encer P*, tambahkan *dimetilformamida P* hingga 50 ml.

Larutan pembanding Tambahkan 6 ml *asam nitrat encer P* ke dalam 0,25 ml *asam klorida 0,01 N*, tambahkan *dimetilformamida P* hingga 50 ml.

Prosedur Tambahkan 1 ml *perak nitrat LP* ke dalam *Larutan uji* dan *Larutan pembanding*, campur dan biarkan selama 5 menit, lindungi dari cahaya langsung. Bandingkan kekeruhan yang terjadi pada kedua tabung yang diamati baik secara vertikal atau horizontal dengan latar belakang hitam: kekeruhan *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan pembanding* (0,018%).

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, *Larutan A*, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silostazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Silostazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per ml, jika perlu sonikasi. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda. Kemudian encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,4 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan 20 ml *asetonitril P*, jika perlu sonikasi. Encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis C silostazol dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis C Silostazol BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar silostazol dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* adalah respons puncak senyawa sejenis C silostazol dalam *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak senyawa sejenis C silostazol dalam *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

F adalah faktor respons relatif dari Tabel; C_S adalah kadar silostazol dalam μg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar silostazol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak silostazol dalam *Larutan baku*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis silostazol A	0,2	1,7	0,1
Senyawa sejenis silostazol B	0,9	0,58	0,1
Silostazol	1,0	1,0	-
Senyawa sejenis silostazol C	1,9	-	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,4

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P (60:40).

Larutan A Buat campuran air-asetonitril P (70:30), saring dan awaudarkan.

Larutan B Buat campuran air-asetonitril P (50:50), saring dan awaudarkan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Silostazol BPFI*, *Senyawa Sejenis A Silostazol BPFI*, *Senyawa Sejenis B Silostazol BPFI* dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silostazol BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* jika perlu sonikasi hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Kemudian encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 20 ml *asetonitril P*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm , berisi bahan pengisi $L7$ dengan ukuran partikel 3,5 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-6,5	100→50	0→50	gradien linier
6,5-10	50→0	50→100	gradien linier
10-20	0	100	isokratik
20-20,1	0→100	100→0	gradien linier
20,1-28	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, tentukan zat-zat pada *Tabel*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak silostazol dan senyawa sejenis B silostazol, tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak silostazol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg silostazol, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Silostazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

TABLET SILOSTAZOL

Cilostazol Tablet

Tablet *Silostazol* mengandung *Silostazol*, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Silostazol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah *Larutan uji* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silostazol BPFI* larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg silostazol, masukkan ke dalam wadah kaca. Tambahkan 1 ml *kloroform P*, aduk selama 1 menit dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P*-metanol *P* (10:7:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Buat larutan benzofenon dalam metanol *P* hingga kadar larutan lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silostazol BPFI*, larutkan dalam metanol *P* dan tambahkan sejumlah volume *Larutan baku internal*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar *Silostazol BPFI* dan baku internal berturut-turut lebih kurang 0,1 dan 0,04 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg silostazol, pindahkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan sejumlah volume *Larutan baku internal*. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan metanol *P* hingga kadar silostazol dan baku internal berturut-turut lebih kurang 0,1 dan 0,04 mg per ml. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak silostazol dan benzofenon tidak kurang dari 9,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, silostazol, $C_{20}H_{27}N_5O_2$, dalam tablet berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

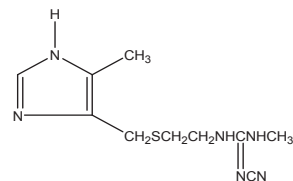
$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Silostazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar silostazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah silostazol per tablet dan faktor pengenceran; R_U dan R_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang.

SIMETIDIN

Cimetidine



2-Siano-1-metil-3-[2-[[5-metilimidazol-4-il)metil]tio]etil]guanidin [51481-61-9]

$C_{10}H_{16}N_6S$

BM 252,34

Simetidin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{16}N_6S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; tidak berbau atau bau merkaptan lemah.

Kelarutan Larut dalam etanol, dalam polietilen glikol 400; mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam air dan dalam kloroform, praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Simetidin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Simetidin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 80.000) dalam asam sulfat 0,1 *N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Simetidin BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 139° dan 144°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2%; total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran 240 ml metanol *P*; 0,3 ml asam fosfat *P* 85%; 940 mg natrium 1-heksansulfonat *P* dan air secukupnya hingga 1000 ml, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Simetidin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,80 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam lebih kurang 50 ml *Fase gerak* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Campur, sonikasi selama 15 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{0,001 C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Simetidin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; 0,001 adalah faktor perkalian untuk konversi µg per ml menjadi mg per ml; C_U adalah kadar simetidin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak simetidin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 200 ml *metanol P* dan 0,3 ml *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Simetidin BPFI*, larutkan dalam campuran air dan *metanol P* (4:1) hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml, diawali dengan melarutkan baku pembanding dalam 1 bagian *metanol P*, dan encerkan dengan 4 bagian air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dalam 50 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang

2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 0,6; efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg simetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Simetidin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET SIMETIDIN Cimetidine Tablet

Tablet Simetidin mengandung simetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Simetidin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe1: 100 rpm. Untuk tablet 800 mg gunakan keranjang dengan ukuran 20 mesh.

Waktu: 15 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{16}N_6S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan **Media disolusi** dan serapan larutan baku *Simetidin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 218 nm.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), simetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fasegerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Simetidin*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 100 mg simetidin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 50 ml *metanol P*, kocok selama 2 menit, tambahkan 40 ml air, sonikasi selama 15 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg simetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

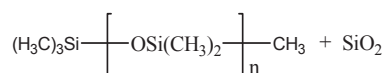
$$10C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Simetidin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, Pada suhu ruang terkendali.

SIMETIKON

Simethicone



α-(Trimetilsilil)-ω-metilpoli [oksi(dimetilsililen)], campuran dengan silikon dioksida [8050-81-5]

Simetikon adalah campuran polimer siloksan linier yang termetilasi penuh, mengandung ulangan unit $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, distabilkan dengan unit pemblok akhir trimetilsiloksil dengan rumus $[(CH_3)_3SiO-]$ dan silikon dioksida. Mengandung tidak kurang dari 90,5% dan tidak lebih dari 99,0% polidimetilsiloksan, $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, dan tidak kurang dari 4,0% dan tidak lebih dari 7,0% silikon dioksida, SiO_2 .

Pemerian Cairan kental, tembus cahaya, warna abu-abu.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dan dalam etanol, fase cair larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen, tetapi silikon dioksida tertinggal sebagai sisa dalam pelarut-pelarut itu.

Baku pembanding *Polidimetilsiloksan BPFI*; wadah harus selalu tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah *Larutan uji* yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, dalam sel 0,5 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*.

Susut pemanasan Tidak lebih dari 18,0%; lakukan pemanasan dalam wadah terbuka bergaris tengah 5,5 cm +0,5 cm, tinggi 2,5 cm +1,0 cm, yang telah ditara, pada suhu 200° selama 4 jam di dalam oven dengan sirkulasi udara dan biarkan dalam desikator hingga suhu kamar sebelum ditimbang, menggunakan 15 g zat yang ditimbang saksama.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Aktivitas penghilang busa Tidak lebih dari 15 detik.

Larutan busa Larutkan 1 g *oktosinol 9 P* dalam 100 ml air.

Larutan uji Masukkan 200 mg ke dalam botol 60 ml, tambahkan 50 ml *butil alkohol tersier P*, tutup botol, kocok kuat [Catatan Jika perlu hangatkan untuk memudahkan pelarutan.]

Prosedur [Catatan Untuk setiap pengujian gunakan wadah kaca 250 ml yang bersih, dan belum dipakai.] Tambahkan tetes demi tetes 500 ml *Larutan uji* ke dalam wadah kaca 250 ml bersih, belum dipakai, dilengkapi dengan tutup 500 mm yang berisi 100 ml *Larutan baku*. Tutup wadah, jepit dengan posisi tegak pada pengocok, kocok selama 10 detik pada frekuensi 300+30 kocokan per menit. Catat waktu yang diperlukan sampai busa reda. Waktu dalam detik untuk busa mereda, ditentukan pada saat timbul permukaan cairan bebas busa, diukur dari akhir waktu pengocokan.

Kandungan silikon dioksida

Larutan uji Masukkan 3,00 g simetikon ke dalam botol 10 ml bertutup ulir, tambahkan 10,0 ml larutan *n-heksan P* (1 dalam 100), tutup dan kocok kuat.

Larutan baku Masukkan 3,00 g *Simetikon BPFI*, lakukan seperti pada *Larutan uji*.

Larutan dimetikon Masukkan 3,00 g dimetikon dengan kekentalan 500 sentistokes, lakukan seperti pada *Larutan uji*.

Prosedur Campur dengan baik *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan dimetikon*, ukur serapan campuran tersebut dalam sel 0,1 mm dengan Spektrofotometer inframerah pada panjang gelombang antara 7 dan 9 µm, menggunakan *n-heksan P* sebagai blangko. Ukur serapan masing-masing ketiga larutan pada panjang gelombang minimum 8,2 µm yang diperoleh dari pengukuran *Larutan dimetikon*. Hitung persentase silikon dioksida dalam simetikon dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_U - A_D}{A_S - A_D} \right)$$

C adalah persentase silikon dioksida dalam *Simetikon BPFI*; A_U , A_D dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji*, *Larutan dimetikon* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat dengan cara yang sama, menggunakan 25,0 ml larutan *Polidimetilsiloksan BPFI* dalam *toluen P* dengan kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam botol bulat 120 ml, bertutup ulir. Tambahkan 25,0 ml *toluen P*, dan kocok hingga terdispersi. Tambahkan 50 ml larutan *asam klorida P* (2 dalam 5), tutup botol rapat-rapat dengan tutup berlapis inert, kocok 5 menit tepat, pada pengocok resipokal dengan kecepatan yang sesuai, lebih kurang 200 goyangan per menit dan hempasan 38 ± 2 mm. Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 ml, pindahkan lebih kurang 5 ml lapisan organik bagian atas (*toluen*) ke dalam tabung reaksi 15 ml bertutup putar yang berisi 500 mg *natrium sulfat anhidrat P*. Tutup labu, goyang kuat-kuat dan sentrifus campuran sampai diperoleh bening yang jernih.

Larutan blangko Buat campuran 10 ml *toluen P* dengan 500 mg *natrium sulfat anhidrat P*, sentrifus sampai diperoleh bening yang jernih.

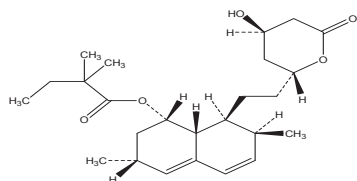
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 0,5 mm pada serapan maksimum lebih kurang $7,9 \mu\text{m}$ dengan spektrofotometer inframerah yang sesuai, menggunakan *Larutan blangko* untuk mempersiapkan alat. Hitung jumlah dalam mg *simetikon*, $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$, dalam zat yang di gunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Polidimetilsiloksan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SIMVASTATIN Simvastatine



Asam 2,2-dimetilbutirat, 8 ester dengan (4R,6R)-6-2-[(1S,2S,6R,8S,8αR)-1,2,6,7,8,8a-heksahidro-8-hidroksi-2,6-dimetil-1-naftil]etil] tetrahidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on. [79902-63-9]

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$

BM 418,57

Simvastatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Dapat mengandung anti oksidan yang sesuai.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform, metanol dan etanol; agak sukar larut dalam propilen glikol; sangat sukar larut dalam n-heksan.

Baku pembeding *Simvastatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Lovastatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku dengan aliran nitrogen.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah di keringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Simvastatin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis $<1081>$ Antara $+285^\circ$ dan $+298^\circ$.

Lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml dalam *asetonitril P*.

Susut pengeringan $<1121>$ Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran $<301>$ Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat $<371>$ Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Tiap cemaran selain *lovastatin* dan *epilovastatin* tidak lebih dari 0,4%, total cemaran selain *lovastatin* dan *epilovastatin* tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* $<931>$. [Catatan *Larutan simvastatin* stabil selama 3 hari jika disimpan pada suhu 4° . Tanpa pendinginan, suntikkan segera setelah dibuat.]

Fase gerak, Pengencer, *Larutan uji* dan Sistem kromatografi lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 5 μl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam *simvastatin* yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah luas puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah seluruh luas puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Larutan simvastatin stabil selama 3 hari jika disimpan pada suhu 4°. Tanpa pendinginan, suntikkan segera setelah dibuat.]

Asam fosfat encer Masukkan 1 ml asam fosfat P ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Buat campuran asetonitril P dan asam fosfat encer P (50:50).

Larutan B Masukkan 1 ml asam fosfat P ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan asetonitril P sampai tanda.

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Buat larutan yang mengandung kalium fosfat monobasa P 1,4 g per 1000 ml, atur pH dengan asam fosfat P sampai pH 4,0.

Pengencer Buat campuran asetonitril P-Dapar (3:2).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Simvastatin BPFI dan Lovastatin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer, hingga diperoleh larutan dengan kadar Simvastatin BPFI 1,5 mg per ml dan Lovastatin BPFI 0,015 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Simvastatin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga diperoleh kadar kurang lebih 1,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 33 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 3,0 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 4,5	100	0	isokratik
4,5 – 4,6	100 → 95	0 → 5	gradien linier
4,6 – 8,0	95 → 25	5 → 75	gradien linier
8,0 – 11,5	25	75	isokratik
11,5 – 11,6	25 → 100	75 → 0	gradien linier
11,6 – 13	100	0	kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif lovastatin, simvastatin, berturut-turut lebih kurang 0,60 dan 1,0; resolusi, R , antara simvastatin dan lovastatin lebih besar dari 3. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$VC \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml Larutan uji, C adalah kadar Simvastatin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu antara 15° dan 30° atau dalam lemari pendingin.

TABLET SIMVASTATIN

Simvastatine Tablet

Tablet Simvastatin mengandung simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Simvastatin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231>

Dapar pH 7,0 Larutkan 30 g natrium dodesil sulfat P dan natrium fosfat 0,01 M yang dibuat dengan melarutkan 30 g natrium dodesil sulfat P dan 8,28 g natrium fosfat monobasa P dalam 6000 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida 50% (b/v).

Media disolusi : 900 ml Dapar pH 7,0.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Mangan dioksida yang telah dicuci Masukkan 10 g mangan dioksida P ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 50 ml Media disolusi, kocok kuat selama 5 menit. Sentrifus dan tuang beningan dan buang. Ulangi dua kali, pertama dengan Media disolusi, kemudian dengan air. Keringkan padatan pada suhu 100° selama 1 jam sebelum digunakan.

Larutan uji Masukkan aliquot ke dalam tabung sentrifuga yang berisi *mangan dioksida yang telah dicuci* lebih kurang 10 mg per ml, dan campur. Biarkan campuran selama 30 menit sambil sekali-sekali dikocok, sentrifus dan gunakan bening.

Blangko Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, menggunakan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{25}H_{38}O_5$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Simvastatin BPFI* dalam media yang sama, berturut-turut pada panjang gelombang serapan maksimum dan minimum lebih kurang 247 nm dan 257 nm. Lakukan koreksi menggunakan blangko.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Tambahkan 3,0 ml *asam asetat glasial P* pada 900 ml air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N*. Encerkan dengan air hingga 1000 ml. Pada 200 ml larutan ini, tambahkan 800 ml *asetonitril P*, dan campur.

Dapar Larutkan 3,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air. Jika perlu atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *natrium hidroksida P 50%* atau *asam fosfat 85%* encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Simvastatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan sedikit air (tidak lebih dari 10 ml), aduk hingga tablet hancur. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang. Jika perlu encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus campuran, encerkan cairan bening dengan *Pengencer* hingga kadar simvastatin lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dan pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 4500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

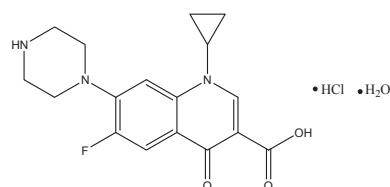
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Simvastatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah simvastatin dalam mg per tablet, yang tertera pada etiket; D adalah kadar simvastatin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak simvastatin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

SIPROFLOKSASIN HIDROKLORIDA Ciprofloxacin Hydrochloride



Asam 1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)-3-kuinolinkarboksilat, mono-hidroklorida, monohidrat [86393-32-0]

$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

BM 385,82

Siprofloksasin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI*, adalah bentuk monohidrat dari siprofloksasin hidroklorida, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan analisa kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Siprofloksasin Etilendiamina Analog BPFI* {asam [1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(2-aminoetil) amino]-3-kuinolin-karboksilat hidroklorida}; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam fluorokuinolonat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Siprofloksasin BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam air hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam air hingga diperoleh kadar 10,0 mg per ml.

Fase diam Silika gel setebal 0,25 mm.

Fase gerak metilen klorida *P-metanol P-amonium hidroksida P-asetonitril P* (4:4:2:1) yang tidak jenuh.

Prosedur Totolkan secara terpisah, dalam bentuk pita 1 cm, masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada *Fase diam*. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang jenuh dengan amonia selama lebih kurang 15 menit kemudian angkat lempeng, masukkan ke dalam bejana berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas pelarut, biarkan kering di udara lebih kurang 15 menit. Amati bercak di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang pendek dan panjang: intensitas dan harga R_f bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1:40).

Air <1031> *Metode I* Antara 4,7% dan 6,7%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%, lakukan penetapan menggunakan 375 mg, kekeruhan yang terjadi tidak lebih dari 0,15 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 0,02%.

Batas asam Fluorokuinolonat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Asam Fluorokuinolonat BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 0,05 ml *amonium hidroksida 6 N*, kemudian tambahkan air sampai tanda dan campur. Pipet 2 ml larutan, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam air hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 10 mg per ml.

Fase gerak metilen klorida *P-metanol P-amonium hidroksida P-asetonitril P* (4:4:2:1)

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi lapis tipis yang dilapisi dengan campuran *silika gel* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang sesuai yang di dalamnya telah diletakkan gelas piala yang berisi 50 ml *amonium hidroksida P*. Setelah 15 menit, angkat lempeng masukkan ke dalam

bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas pelarut, biarkan kering di udara lebih kurang 15 menit. Amati bercak di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang pendek dan panjang. Intensitas setiap bercak dari *Larutan uji* tidak boleh lebih dari *Larutan baku* dengan harga R_f yang sama.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,2% siprofloksasin etilendiamina analog atau tidak satupun puncak cemaran yang lain lebih besar dari 0,2% dan total puncak cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase puncak dari masing-masing cemaran pada kromatogram dengan menggunakan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_n} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing masing cemaran dan r_n adalah total respons puncak.

Penetapan Kadar Lakukan *Penetapan kadar* dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat *asam fosfat 0,025 M*, atur pH hingga 3,0 $\pm$ 0,1 dengan penambahan *triethylamin P*, campur dengan *asetonitril P* (87:13), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Etilendiamin Analog BPFI* dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, pertahankan suhu pada 30 $\pm$ 1 $^\circ$. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk siprofloksasin adalah antara 6,4 dan 10,8 menit dan waktu retensi relatif untuk siprofloksasin etilendiamin analog dan siprofloksasin berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0; dan resolusi, R antara puncak siprofloksasin etilendiamin analog dan puncak siprofloksasin tidak kurang dari 6.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak siprofloksasin tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak siprofloksasin tidak lebih dari 4,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg siprofloksasin hidroklorida, $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan, dengan rumus :

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

di mana C adalah kadar *Siprofloksasin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat; r_U dan r_S adalah respons puncak siprofloksasin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan pada suhu 25°, diperbolehkan antara 15° dan 30°.

TABLET SIPROFLOKSASIN

Ciprofloxacin Tablet

Tablet Siprofloksasin mengandung siprofloksasin hidroklorida, $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ setara tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siprofloksasin Hidroklorida BPFi*, adalah bentuk monohidrat dari siprofloksasin hidroklorida, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan analisa kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Siprofloksasin Etilendiamin Analog BPFi* {asam [1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(2-aminoetil) amino]-3-kuinolin-karboksilat hidroklorida}; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Ambil sejumlah tablet, setara dengan siprofloksasin 1500 mg, masukkan ke dalam labu yang sesuai yang berisi air 750 ml, dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan air hingga 1000 ml. Sentrifus suspensi, dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji*. Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFi* dalam air hingga diperoleh *Larutan*

baku dengan kadar 1,5 mg per ml. Lakukan *Identifikasi B* seperti pada *Siprofloksasin Hidroklorida* dimulai dengan “Totolkan secara terpisah dalam bentuk pita 1 cm, masing-masing 5 µl” kecuali gunakan masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Siprofloksasin Hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit siprofloksasin hidroklorida terlarut setara tidak kurang dari 80% (Q), siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan *Penetapan kadar* dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer saring dan awaudarkan campuran *asam fosfat* 0,025 M yang sudah diatur pHnya dengan penambahan *triethylamin P* sampai pH $2 \pm 0,1$ dan *asetonitril P* (87:13).

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Siprofloksasin hidroklorida*.

Larutan baku Timbang seksama sejumlah *Siprofloksasin hidroklorida BPFi*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Etilendiamin Analog BPFi* dalam *Larutan baku* hingga kadar 0,05 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan lebih kurang 400 ml *Pengencer*, dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45µm. Encerkan sejumlah volume larutan dengan *Pengencer* hingga kadar siprofloksasin lebih kurang 0,20 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada $30^\circ \pm 1^\circ$. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk siprofloksasin adalah antara 6,4 dan 10,8 menit dan waktu retensi relative untuk siprofloksasin etilendiamin analog dan siprofloksasin berturut turut adalah 0,7 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak siprofloksasin etilendiamin analog dan puncak siprofloksasin tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada prosedur; efisiensi kolom ditentukan dari puncak siprofloksasin tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak siprofloksasin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relative pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

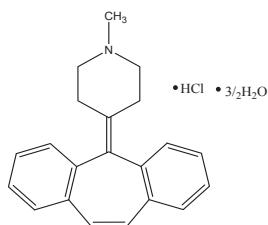
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Siprofloksasin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, pada tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{331,34}{367,81} \right) \left(\frac{CL}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

331,34 dan 367,81 adalah bobot molekul dari siprofloksasin dan siprofloksasin hidroklorida anhidrat, *C* adalah kadar *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml dari *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat, *L* adalah jumlah mg siprofloksasin dalam tiap tablet yang tertera pada etiket, *D* adalah kadar siprofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan pada jumlah tiap tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siprofloksasin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan. Dalam wadah tertutup baik.

SIPROHEPTADIN HIDROKLORIDA Cyproheptadine Hydrochloride



4-(5*H*-Dibenzo[*a,d*]sikloheptena-5-ilidena)-1-metilpiperidina hidroklorida seskuhidrat [41354-29-4]
 $C_{21}H_{21}N.HCl.1\frac{1}{2}H_2O$ BM 350,88
 Anhidrat [969-33-5] BM 323,87

Siproheptadin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{21}H_{21}N.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai agak kuning tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol; larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tetapkan

kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 16 µg per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*; daya serap pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 286 nm: tidak boleh berbeda lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml *metanol P*, Tambahkan 1 tetes larutan pada kertas saring, keringkan, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: terjadi fluoresensi biru terang.

Keasaman Tidak lebih dari 0,05% dihitung sebagai HCl; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 ml *metanol P*, tambahkan *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,15 ml.

Air <1031> Metode I Antara 7,0% dan 9,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 30 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 650 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, panaskan hingga larut. Dinginkan, tambahkan 10 ml *raksa(II)asetat LP*; 0,5 ml *anhidrida asetat P* dan 1 tetes *kristal violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 32,39 mg $C_{21}H_{21}N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET SIPROHEPTADIN HIDROKLORIDA Cyproheptadine Hydrochloride Tablet

Tablet Siproheptadin Hidroklorida mengandung Siproheptadin Hidroklorida $C_{21}H_{21}N.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri jika digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

Disolusi<1231>

Media Disolusi : 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{21}N.HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot (jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*) dan *Larutan baku Siproheptadin Hidroklorida BPFI*, dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80 % (Q), siproheptadin hidroklorida, $C_{21}H_{21}N.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam metansulfonat Buat larutan asam metanasulfonat dalam air (3 : 1000).

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-isopropanol P-Larutan asam metansulfonat P (20:15:65), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga $4,0 \pm 0,05$ dengan trietilamin P. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 80 mg siproheptadin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 500 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 15 menit, kocok selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas $0,45 \mu m$ atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 5 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg siproheptadin hidroklorida, $C_{21}H_{21}N.HCl$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

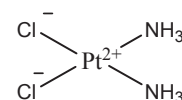
$$1000 \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Siproheptadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; N adalah jumlah tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siproheptadin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SISPLATIN

Cisplatin



Cis-diaminadikloroplatinum [15663-27-1]

$Cl_2H_6N_2Pt$

BM 300,06

Sisplatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $Cl_2H_6N_2Pt$, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Perhatian *Sisplatin* sangat sitotoksik Lakukan dengan sangat hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel dan kontak dengan kulit.]

Baku pembanding *Sisplatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Transplatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Kalium Trikloroaminoplatinat BPFI*.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama pada kromatogram dari *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sisplatin BPFI*. [Catatan Penggerusan dianjurkan dengan tangan menggunakan mortar untuk mendapatkan hasil yang tetap.]

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran aseton P dan asam nitrat 1 N (180:20).

Penampak bercak Tambahkan 5,6 g *timah(II) klorida P* pada 10 ml *asam klorida P*, aduk selama 5 menit. [Catatan tidak perlu semua padatan larut.] Larutkan 200 mg *kalium iodida P* dalam 90 ml air. Campur kedua larutan. Abaikan endapan yang terbentuk, simpan larutan di tempat yang gelap. Larutan dapat digunakan dalam waktu 1 minggu.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μl larutan dalam *dimetilformamida P* yang mengandung (1) zat uji 0,1 % dan (2) *Sisplatin BPFI* 0,1 % pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit, biarkan

merambat lebih kurang 8 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, kemudian keringkan lempeng dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 1 menit, dinginkan, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 5 menit, dinginkan dan semprot lempeng dengan larutan *kalium iodida P* (1 dalam 50) dalam air untuk memperjelas warna bercak : harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0 %.

Perbandingan kemurniaan ultraviolet [*Catatan Bersihkan alat-alat kaca yang digunakan dengan campuran asam klorida P-asam nitrat P (3:1), bilas saksama dengan air dan keringkan sebelum digunakan. Jangan gunakan bikromat P untuk mencuci. Jangan gunakan aseton P atau udara tekan untuk mengeringkan. Lindungi Larutan uji dari cahaya dan gunakan dalam waktu 1 jam setelah penyiapan.*] Timbang 98,5±0,5 mg zat yang telah digerus, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Gunakan pengaduk magnetik yang bersih dengan kecepatan tinggi selama 5 menit dan sonikasikan selama 10 detik sampai larut sempurna, balikkan labu berkali-kali sampai partikel yang melekat pada leher labu terlepas. Ukur serapan menggunakan sel 2-cm dengan *asam klorida 0,1 N* sebagai blangko: perbandingan serapan pada panjang gelombang serapan minimum mendekati 246 nm, tidak kurang dari 4,5.

Kandungan platina Antara 64,42% dan 65,22%, dihitung terhadap zat anhidrat. [*Catatan Bersihkan alat-alat kaca yang digunakan dengan asam nitrat P, bilas dengan air murni P untuk mencegah terjadinya lapisan cermin dari endapan platina.*] Timbang saksama lebih kurang 500 mg, masukkan ke dalam gelas piala 600 ml, tambahkan 300 ml *asam klorida 0,1 N*, larutkan perlahan-lahan dengan pemanasan sampai hampir mendidih di atas lempeng pemanas yang ditutup bantalan isolasi sambil sering diaduk dengan batang pengaduk kaca. Jika sudah larut sempurna, pindahkan bantalan isolasi dan dididihkan selama lebih kurang 10 menit. Angkat gelas piala dari lempeng pemanas, biarkan dingin sampai 1 menit tanpa pengadukan, saring secara kuantitatif menggunakan kertas saring porositas halus, lembut, tebal dan bebas abu. Kumpulkan filtrat dalam gelas piala 600 ml, pindahkan sempurna dengan bantuan air panas. Cuci kertas saring dengan air panas. Letakkan gelas piala yang berisi campuran filtrat dan air cucian di atas lempeng pemanas, dan uapkan sampai lebih kurang 300 ml. Letakkan batang pengaduk kaca dalam gelas piala, dan panaskan larutan sampai mendidih. Tambahkan perlahan-lahan tetes demi tetes melalui bagian tengah gelas piala 10,0 ml *hidrazina*

hidrat P 85% [Perhatian *Hidrazina adalah toksik*] Tambahkan 2 tetes *natrium hidroksida 10 N*, dididihkan 10 menit untuk menggumpalkan endapan agar mudah disaring, dinginkan, saring secara kuantitatif melalui kertas saring porositas sedang, bebas abu. Bilas gelas piala dengan air panas, tuangkan air cucian melalui kertas saring. Bersihkan gelas piala dan batang pengaduk dengan sepotong kertas saring yang sama dengan yang digunakan untuk menyaring. Letakkan kertas saring yang berisi endapan dan kertas saring pembersih dalam krus porselen nomer 1 yang sebelumnya telah dipijarkan sampai bobot tetap. Keringkan di atas lempeng pemanas yang ditutup bantalan isolasi, naikan suhu perlahan-lahan sampai mengarang, pijarkan pada suhu 800° selama 1 jam. Dinginkan dalam desikator dan timbang.

Trikloroaminaplatinat Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang 800 mg *amonium sulfat P*, masukan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Awaudarkan dan saring melalui penyaring membran sebelum digunakan. pH larutan ini 5,9±0,1. Jika perlu lakukan penyesuaian terhadap kekuatan ion dari fase gerak, untuk memenuhi syarat kesesuaian sistem yang diperlukan.

Larutkan baku [*Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah.*] Timbang saksama sejumlah *Kalium Trikloroaminaplatinat BPFI*, larutkan dalam larutan *natrium klorida P 0,9%*, encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga kadar lebih kurang 6 µg per ml. Gunakan dalam waktu 4 jam.

Larutkan uji [*Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah.*] Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* sampai tanda. Aduk dengan pengaduk mekanik selama 30 menit agar larut sempurna. Gunakan dalam waktu 4 jam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 209 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L14*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak larutan *natrium klorida P 0,9%* dan puncak trikloroaminaplatinat tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak trikloroaminaplatinat. Waktu retensi relatif lebih kurang 1,0 untuk sisplatin dan 5,0 untuk trikloroaminaplatinat. Hitung persentase trikloroamina platinat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{318,48}{357,58} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right) \left(\frac{C}{W} \right)$$

318,48 dan 357,58 berturut-turut adalah bobot molekul trikloroaminaplatinat dan kalium trikloroaminaplatinat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari larutan uji dan larutan baku; C adalah kadar dalam μg per ml larutan baku dan W adalah bobot dalam mg sisplatin yang digunakan.

Transplatin Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak buat larutan kalium fosfat monobasa 0,18 M, atur pH 3,2 dengan asam fosfor P, saring.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Transplatin BPFI*, masukan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda, dan larutkan dengan pengadukan secara mekanik selama 30 menit.

Larutan baku kerja Pipet 5,0 ml larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 25-ml yang berisi lebih kurang 12 mg *sisplatin BPFI*. Encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda, aduk secara mekanik selama 30 menit sampai larut.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku kerja* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 5,0 ml larutan tiourea P (1 dalam 200) yang dibuat segar dan 5,0 ml asam klorida 1 N. Encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda. Pindahkan lebih kurang 10 ml larutan ini ke dalam vial serum yang sesuai, tutup dan segel dengan lapisan politef, panaskan dalam blok pemanas dalam suhu $60^\circ \pm 0,5^\circ$ selama 60 menit. Angkat dan dinginkan sampai suhu kamar.

Larutan uji (1) Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda, larutkan dengan pengadukan secara mekanik selama 30 menit.

Larutan uji (2) pipet 10 ml larutan uji (1) ke dalam labu tentukur 50-ml, dan lakukan seperti pada *Larutan baku* mulai dengan “Tambahkan 5,0 ml larutan tiourea P (1 dalam 200)”.

Larutan resolusi Masukan lebih kurang 10 mg *sisplatin BPFI* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda, aduk secara mekanik selama 30 menit sampai larut. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, lakukan seperti pada *Larutan baku*, mulai dengan “tambahkan 5,0 ml larutan tiourea P (1 dalam 200)”.

Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L9. Pertahankan kolom pada suhu 45° . Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Kondisikan kolom dengan cara pemompaan *Fase gerak* dengan laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit selama 30 menit, kemudian 0,5 ml per menit selama 30 menit dan kemudian 2,0 ml per menit selama 30 menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku*: waktu retensi dari derivat transplatin antara 5,0 dan 9,0 menit, atau jika tidak lakukan modifikasi fase gerak jika perlu dan kondisikan lagi kolom. Efisiensi kolom, n , tidak kurang dari 2500 lakukan kromatografi terhadap larutan resolusi: resolusi, R , tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap larutan baku seperti tertera pada prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan uji* (2) dan *larutan baku* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak transplatin; waktu retensi relatif sisplatin dan transplatin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3. Hitung persentase transplatin dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Transplatin BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku kerja*; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan pada pembuat *Larutan uji* (1); r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* (2) dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran etil asetat P-metanol P-dimetilformamida P dan air yang telah diawaudarakan (25:16:5:5), dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *sisplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Gunakan dalam waktu 1 jam.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 100 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L8. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 μl) *Larutan baku* dan *larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sisplatin, $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$, dalam zat yang di gunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *sisplatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* : r_U dan r_S berturut-berturut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

SISPLATIN UNTUK INJEKSI

Cisplatin for Injection

Sisplatin untuk Injeksi adalah campuran terliofilisasi steril dari Sisplatin, Manitol dan Natrium Klorida. Mengandung $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

[Perhatian *Sisplatin* sangat sitotoksik. Lakukan dengan sangat hati-hati dalam penanganan serbuk dan penyiapan larutan.]

Baku pembeding *Sisplatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Transplatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Kalium Trikloroaminaplatinat BPFI* Keringkan dalam vakum di atas fosfor pentoksida pada suhu ruang selama 20 jam, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Endotoksin BPFI. [Catatan Bersifat sangat sitotoksik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi; gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi *Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan baku Buat larutan baku dalam air yang mengandung *Siplatin BPFI* 1,0 mg per ml, larutan *natrium klorida P* 0,9% dan *D-manitol P* 10 mg per ml.

Larutan uji Larutkan seluruh isi dari 1 wadah dengan air sampai diperoleh *sisplatin* 1,0 mg per ml, berdasarkan yang tertera pada etiket.

Penampak bercak Lakukan seperti tertera pada *Penampak bercak* pada uji *Identifikasi C* dalam *Sisplatin*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam uji *Identifikasi C* dalam *Sisplatin*, mulai dengan "Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μl " Bercak utama *Larutan uji* mempunyai warna dan harga R_f sesuai dengan *Larutan baku*.

Larutan terkonstitusi Pada saat pemakaian, larutan terkonstitusi yang disiapkan dari *Sisplatin* untuk Injeksi memenuhi syarat "Larutan terkonstitusi" seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,0 unit Endotoksin FI per mg.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji* menggunakan penyaringan membran.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,2; lakukan penetapan dalam larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket, menggunakan *Air Steril untuk Injeksi*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0% gunakan formamida anhidrat sebagai larutan pengekstraksi. Lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 50 ml formamida anhidrat ke dalam labu titrasi, dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai akhir titrasi secara elektrometrik. Gunakan *formamida P* yang telah dikeringkan untuk membilas alat suntik dari kaca yang dilengkapi dengan jarum ukuran 22, panjang lebih kurang 8 cm. Tambahkan bilasan kembali ke labu titrasi, jika perlu titrasi kembali isi labu. Dengan alat suntik ambil 5 ml *formamida P* yang telah dititrasi, masukkan ke dalam wadah melalui tutup. Kocok wadah hingga larut. Dengan alat suntik yang sama, ambil semua larutan dari dalam wadah, pindahkan ke dalam labu titrasi. Titrasi sampai titik akhir titrasi, atur kecepatan yang terendah untuk menghindarkan titrasi yang berlebihan.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat

Trikloroaminaplatinat Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada uji *Trikloroaminaplatinat* dalam *Sisplatin*.

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah dalam alat kaca aktinik rendah hingga diperoleh kadar *sisplatin* 0,5 mg per ml.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* yang tertera pada *Trikloroaminaplatinat* dalam *Sisplatin*. Hitung persentase trikloroaminaplatinat dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{318,48}{357,58} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \left(\frac{CV}{W} \right)$$

318,48 dan 357,58 berturut-turut adalah bobot molekul trikloroaminaplatinat dan kalium trikloroaminaplatinat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar dalam μg per ml *Trikloroaminaplatinat BPFI* dalam *Larutan baku*; *V* adalah volume kandungan terkonstitusi dalam wadah, dalam ml dan *W* adalah bobot *sisplatin* yang di gunakan untuk membuat *Larutan uji*.

Transplatin Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku kerja, Larutan baku, Larutan resolusi, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *uji Transplatin dalam Sisplatin*

Larutan uji (1) Larutkan secara kuantitatif isi 1 wadah dalam air hingga diperoleh kadar sisplatin 0,5 mg per ml

Larutan uji (2) Siapkan seperti *Larutan uji (2)* yang tertera pada *uji Transplatin dalam Sisplatin*

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* pada *uji Transplatin dalam Sisplatin*. Hitung persentase transplatin dengan rumus :

$$0,1 \left(\frac{CV}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume kandungan terkonstitusi tiap wadah, dalam ml; *W* adalah bobot sisplatin yang tertera pada etiket dalam mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respon puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat Penandaan seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sisplatin*.

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif dari 1 wadah dan sonikasi dalam *dimetilformamida P* selama 5 menit hingga diperoleh kadar lebih kurang 1,0 mg per ml. Saring 5 ml larutan melalui penyaring membran yang sesuai, buang 1 ml saringan pertama, kumpulkan filtrat.

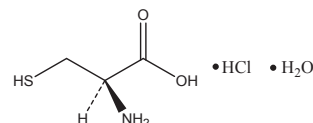
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sisplatin*. Hitung jumlah dalam mg sisplatin, Cl₂H₆N₂Pt, per wadah dengan rumus:

$$CV \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar dalam *Sisplatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume kandungan konstitusi wadah dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril untuk sediaan padat seperti tertera pada Injeksi, terlindung cahaya

SISTEIN HIDROKLORIDA Cysteine Hydrochloride



L-Sistein hidroklorida monohidrat [7048-04-6]

C₃H₇NO₂S.HCl.H₂O

BM 175,64

C₃H₇NO₂S.HCl [52-89-1]

BM 157,62

Sistein Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% C₃H₇NO₂S.HCl, sebagai L-sistein hidroklorida dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *L-Sistein Hidroklorida BPFI*; Merupakan monohidrat dari bentuk L-Sistein Hidroklorida. Lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan pada wadah tertutup rapat. *L-Tirosin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan dispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *L-Sistein Hidroklorida BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +5,7° dan +6,8°; lakukan penetapan menggunakan larutan 80 mg per ml dalam *asam klorida 6 N*.

Susut pengeringan <1121> Antara 8,0% dan 12,0%; lakukan penetapan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 24 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 330 mg dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil alkohol P-asam asetat glasial P*-air (60:20:20).

Larutan *N*-etilmaleimid Buat larutan *N*-etilmaleimid *P* 4% dalam etanol *P*.

Penampak bercak Larutkan 0,2 g *ninhidrin P* dalam 100 ml campuran *butil alkohol P-asam asetat 2 N* (95:5).

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 20 mg *L-Sistein Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam 10,0 ml air, tambahkan 10,0 ml *Larutan N-etilmaleimid*, campur, diamkan larutan selama 5 menit sebelum digunakan.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan *Larutan ini mempunyai kadar setara dengan 0,5% Larutan uji.*]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, tambahkan 5,0 ml *Larutan N-etilmaleimid*. Diamkan selama 5 menit sebelum digunakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg *L-Tirosin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

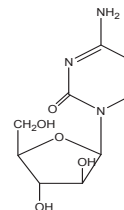
Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 μ l) *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan lempeng. Amati lempeng pada cahaya UV 254 nm, kemudian semprot dengan *Penampak bercak*, keringkan lempeng pada suhu antara 100° dan 105° selama lebih kurang 15 menit. Amati bercak di bawah cahaya putih: kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan baik; bercak sekunder pada *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intens dari bercak utama pada *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu iodium. Tambahkan 20 ml air dan 4 g *kalium iodida P*, campur hingga larut. Dinginkan larutan dalam tangas es, tambahkan 5 ml *asam klorida 3 N* dan 25,0 ml iodium 0,1 *N LV*, tutup, diamkan di tempat gelap selama 20 menit. Titrasi kelebihan iodium dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*. Mendekati titik akhir tambahkan 3 ml *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml iodium 0,1 *N*
setara dengan 15,76 mg $C_3H_7NO_2S.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SITARABIN Cytarabine



1-β-D-Arabinofuranosilsitosina [147-94-4]

$C_9H_{13}N_3O_5$

BM 243,22

Sitarabin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_{13}N_3O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Sitarabin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Urasil Arabinosida BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*. [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi; gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sitarabin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara +154° dan +160°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Tiap cemaran tidak lebih dari 0,10% dan total cemaran tidak lebih dari 0,30% (termasuk urasil arabinosida). Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Buat larutan yang mengandung *natrium fosfat monobasa* 0,01 M dan *natrium fosfat dibasa* 0,01 M dalam wadah yang sesuai. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida* 0,1 M atau *asam fosfat* 0,1 M.

Larutan A Buat campuran *Dapar fosfat-metanol P* (49:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Buat larutan segar tiap hari.

Larutan B Buat campuran *Dapar fosfat-metanol P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Buat larutan segar tiap hari.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan A* dan *Larutan B* dengan variasi volume seperti tertera pada *Sistem Kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *uridin P*, *Urasil Arabinosida BPFI* dan *Sitarabin BPFI* dalam air, berturut-turut hingga kadar lebih kurang 0,02; 0,02 dan 5,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sitarabin BPFI*, larutkan dalam air dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg sitarabin, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda [*Catatan Larutan dibuat segar.*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Atur kromatografi untuk menetapkan variasi volume campuran *Larutan A* dan *Larutan B*, pada saat penyuntikan persentase *Larutan B* 0%, komposisi ini dipertahankan selama 10 menit. Persentase *Larutan B* secara linier dinaikkan hingga 100% selama periode 10 menit, komposisi ini dipertahankan selama 5 menit. Selanjutnya persentase *Larutan B* secara linier diturunkan hingga 0% selama periode 5 menit. Biarkan selama 20 menit untuk keseimbangan sistem. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk urasil, uridin, urasil arabinosida dan sitarabin berturut-turut adalah lebih kurang 0,55; 1,14; 1,62 dan 1,0, *resolusi*, *R*, antara sitarabin dan uridin tidak kurang dari 1,25. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak. Hitung persentase *urasil arabinosida* dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{1,34 r_s} \right)$$

C adalah kadar *Sitarabin BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat uji dalam mg; 1,34 adalah faktor respons relatif untuk urasil arabinosida; *r_i* adalah respons puncak urasil arabinosida dalam *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak *Sitarabin BPFI* dalam *Larutan baku*. Hitung persentase semua cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{F r_s} \right)$$

C adalah kadar *Sitarabin BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat uji dalam mg; *r_i* adalah respons puncak tiap cemaran dalam *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak *Sitarabin BPFI* dalam *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons relatif sebanding dengan 2,5 puncak urasil dengan waktu retensi relatif 0,55; 1,5 untuk puncak dengan waktu retensi relatif 0,38, 0,43 dan 1,14; dan 1,0 untuk semua puncak lain.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan *Sitarabin steril* harus memenuhi persyaratan *Uji Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Sitarabin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan *Sitarabin untuk pembuatan sediaan injeksi*, harus memenuhi uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Sitarabin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 730 mg *natrium fosfat monobasa P* dan 1,4 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air, campur dan saring.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-metanol P* (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sitarabin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Urasil Arabinosida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x

4,6 mm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk sitarabin dan urasil arabinosida berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3 dan resolusi, *R*, antara sitarabin dan urasil arabinosida tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan setelah dilakukan kromatografi secara sempurna, bilas kolom dengan campuran air-metanol P (7:3).]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sitarabin, C₉H₁₃N₃O₅, dalam zat yang di gunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sitarabin BPFI* dalam mg per ml *Larutan Baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi; pada etiket dicantumkan steril atau digunakan dalam proses pembuatan sediaan injeksi.

SITARABIN UNTUK INJEKSI

Cytarabine for Injection

Sitarabin untuk Injeksi mengandung sitarabin C₉H₁₃N₃O₅ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sitarabin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Urasil Arabinosida BPFI* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*. [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi; gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi memenuhi persyaratan *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,07 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara dengan 10 mg sitarabin per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Syarat lain Memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* pada *Injeksi*. Bahan obat yang terdapat dalam vial memenuhi syarat yang tertera pada *Sitarabin*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Fosfat, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sitarabin*.

Larutan uji Konstitusi secara terpisah 5 vial *sitarabin untuk injeksi* dalam sejumlah volume air sesuai dengan volume yang tertera pada etiket. Kumpulkan dan campur larutan terkonstitusi dalam wadah yang sesuai. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi setara dengan 100 mg sitarabin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sitarabin C₉H₁₃N₃O₅ dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

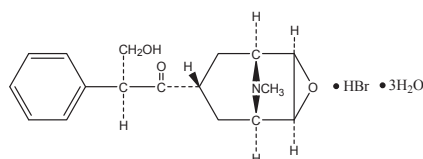
$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sitarabin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah* untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

SKOPOLAMIN HIDROBROMIDA

Scopolamine Hydrobromide



*Ester 6β,7-epoksi-1 αH,5αH-tropan-3α-ol(-)-
Tropat hidrobromida trihidrat* [6533-68-2]

$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$

BM 438,31

Anhidrat [114-49-8]

BM 384,27

Skopolamin Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Perhatian Bahan beracun, tangani dengan sangat hati-hati.]

Pemerian Hablur, tidak berwarna atau putih, atau serbuk granul, putih; tidak berbau dan agak merekah di udara kering.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Skopolamin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Larutkan 3 mg zat dalam 1 ml *etanol P* dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 ml *kloroform P*, tambahkan 200 mg *kalium bromida P* dan 15 ml *eter P*, aduk selama 5 menit. Enaptuangkan pelarut, keringkan residu di atas tangas uap hingga bau pelarut hilang. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Skopolamin Hidrobromida BPFI*.

B. Pada 1 ml larutan (1 dalam 20), tambahkan beberapa tetes *klor LP*, kocok dengan 1 ml *kloroform P*: lapisan kloroform berwarna kecokelatan.

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 199°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan pada hampa udara selama 24 jam dan kemudian pada suhu 105° selama 2 jam.

Rotasi jenis <1081> Antara -24° dan -26°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 500 mg per 10 ml.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 13,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <311> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg.

Apoatropin Pada 15 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 0,05 ml *kalium permanganat 0,1 N LV*: warna larutan tidak hilang semua dalam waktu 5 menit.

Alkaloid asing lain Pada 1 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N*: tidak terbentuk kekeruhan. Tambahkan *kalium hidroksida 1 N* pada 1 ml larutan lainnya: hanya terbentuk sedikit kekeruhan putih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam campuran 30 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, hangatkan hingga larut sempurna. Dinginkan larutan hingga suhu kamar, tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 38,43 mg $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI SKOPOLAMIN HIDROBROMIDA Scopolamine Hydrobromide Injection

Injeksi Skopolamin Hidrobromida adalah larutan steril Skopolamin Hidrobromida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Skopolamin Hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Skopolamin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 3 mg Skopolamin hidrobromida ke dalam corong pisah 50 ml. Jika perlu encerkan dengan air sampai 10 ml. Tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida P* dan ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*. Tambahkan 50 ml *eter P* pada larutan kloroform dan lewatkan campuran melalui kolom kromatografi 25 cm x 25 mm yang disumbat wol kaca pada dasar tabung, berisi 2 g tanah diatome murni yang sebelumnya telah dicampur dengan 1 ml *asam fosfat 0,2 N* yang dijenuhkan dengan *natrium bromida P*. Eluasi dengan 25 ml *eter P* jenuh air dan buang eluat. Eluasi dengan 100 ml *kloroform P* jenuh air, kumpulkan eluat dan uapkan hingga hampir kering. Larutkan residu dalam 1 ml *etanol P*, dan lanjutkan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Skopolamin Hidrobromida*, mulai dari “dan uapkan di atas tangas uap hingga kering”.

B. Pada sejumlah volume injeksi, tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih kekuningan, tidak larut dalam *asam nitrat P* tetapi sukar larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar pH 9,0 Larutkan 34,8 g kalium fosfat dibasa P, dalam 900 ml air, atur hingga pH 9,0 dengan penambahan asam klorida 3 N atau natrium hidroksida 1 N, tetapkan secara elektrometrik, jika perlu dengan pengadukan.

Larutan baku internal Larutkan dan encerkan lebih kurang 25 mg homatropin hidrobromida dengan air dalam labu tentukur 50-ml sampai tanda. Larutan dibuat segar tiap hari.

Larutan baku I Timbang saksama lebih kurang 10 mg Skopolamin Hidrobromida BPFI, larutkan dan encerkan dengan air dalam labu tentukur 100-ml sampai tanda. Larutan dibuat segar tiap hari.

Larutan baku II Pipet 10 ml *Larutan baku I* ke dalam corong pisah tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml *dapar pH 9*, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N, secara hati-hati jangan sampai berlebih. Segera ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml metilen klorida P, saring ekstrak melalui 1 g natrium sulfat anhidrat P ke dalam gelas piala 50 ml, uapkan dengan aliran nitrogen hingga volume 2,0 ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, setara dengan lebih kurang 10 mg Skopolamin hidrobromida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji II Pipet 10 ml *Larutan uji I* ke dalam corong pisah, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml *dapar pH 9*, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N, secara hati-hati jangan sampai berlebih. Segera ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml metilen klorida P, saring ekstrak melalui 1 g natrium sulfat anhidrat ke dalam gelas piala 50 ml, uapkan dengan aliran nitrogen hingga volume 2,0 ml.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom kaca 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair G3 pada partikel penyangga SIAB, dikondisikan dengan cara seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Pertahankan suhu kolom pada 225° dan gunakan nitrogen P sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 ml per menit.

Kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku II* dengan menyuntikkan 6 sampai 10 kali, dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif untuk perbandingan respons puncak pada penyuntikan ulang *Larutan baku II*, R_A tidak lebih dari 2,0%; faktor resolusi antara A_H dan A_A tidak kurang dari 5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan masing-masing 1 µl *Larutan uji II* dan *Larutan baku II* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak Skopolamin

hidrobromida dan homatropin hidrobromida dalam tiap kromatogram. Hitung masing-masing perbandingan luas puncak Skopolamin hidrobromida terhadap luas puncak baku internal dari kromatogram *Larutan uji II*, A_U dan dari kromatogram *Larutan baku II* A_S . Hitung jumlah dalam mg skopolamin hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$, dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1,141W \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

W adalah bobot Skopolamin Hidrobromida BPFI dalam mg *Larutan baku I*; 1,141 adalah perbandingan bobot molekul Skopolamin hidrobromida trihidrat terhadap Skopolamin hidrobromida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET SKOPOLAMIN HIDROBROMIDA
Scopolamine Hydrobromide Tablet

Tablet Skopolamin Hidrobromida mengandung Skopolamin Hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Skopolamin Hidrobromida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 3 mg Skopolamin hidrobromida ke dalam corong pisah 50 ml, tambahkan 10 ml air dan kocok selama 2 menit. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Injeksi Skopolamin Hidrobromida*, mulai dari “tambahkan 0,2 ml amonium hidroksida P”.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 15 menit; lakukan penetapan tanpa meninggalkan cakram.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1,0 mg Skopolamin hidrobromida, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 5 ml *Dapar pH 9,0*, tambahkan dengan pipet 2,0 ml *Larutan baku internal* (buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Skopolamin Hidrobromida*). Atur dengan natrium hidroksida 1 N hingga pH 9,0. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml diklorometan P, saring ekstrak ke dalam gelas piala 50 ml melalui 1 g natrium sulfat anhidrat P dalam

corong bersumbat kapas. Uapkan ekstrak dengan aliran gas nitrogen hingga lebih kurang 2,0 ml. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji II* dan lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Skopolamin Hidrobromida*. Hitung jumlah dalam mg skopolamin, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot 3H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

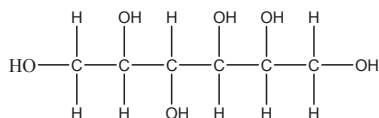
$$1,141 \left(\frac{W}{10} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

W adalah bobot *Skopolamin Hidrobromida BPFI* dalam mg *Larutan baku I*; 1,141 adalah perbandingan bobot molekul skopolamin hidrobromida trihidrat terhadap skopolamin hidrobromida anhidrat; A_U dan A_S seperti tersebut di atas pada *Injeksi Skopolamin Hidrobromida*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

SORBITOL

Sorbitol



D-glucitol [50-70-4]

$C_6H_{14}O_6$

BM 182,17

Sorbitol mengandung tidak kurang dari 91,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_{14}O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat. Dapat mengandung sejumlah kecil alkohol polihidrik lain.

Pemerian Serbuk; granul atau lempengan; higroskopis; putih; manis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam asam asetat.

Baku pembanding *Sorbitol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sorbitol BPFI*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Klorida <351> Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <351> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2 g dalam 25 ml air.

Gula mereduksi Timbang saksama 7 g, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml dengan 35 ml air. Tambahkan 50 ml *tembaga(II) tartrat alkali LP*, tutup, panaskan dengan mengatur suhu hingga waktu yang dibutuhkan untuk mendidih adalah 4 menit, dan dididihkan selama 2 menit tepat. Kumpulkan endapan tembaga(I) oksida di dalam krus penyaring yang telah ditara dan sebelumnya dicuci berturut-turut dengan air panas, dengan *etanol P*, dengan *eter P* dan kemudian dikeringkan pada suhu 105° selama 30 menit. Cuci endapan dengan air panas, kemudian dengan 10 ml *etanol P*, dengan 10 ml *eter P*, dan keringkan pada suhu 105° selama 30 menit: bobot endapan tembaga(I) oksida tidak lebih dari 50 mg.

Gula total Masukkan 2,1 g ke dalam labu 250 ml bertutup asah, tambahkan 40 ml *asam klorida 0,1 N*, refluks selama 4 jam. Pindahkan larutan ke dalam gelas piala 400 ml, bilas labu dengan lebih kurang 10 ml air, netralkan dengan *natrium hidroksida 6 N*, dan lanjutkan pengujian seperti tertera pada *Gula mereduksi*, mulai dengan "Tambahkan 50 ml *tembaga(II) tartrat alkali LP*": bobot tembaga(I) oksida tidak lebih dari 50 mg.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan air yang sudah diawaudarakan.

Larutan resolusi Larutkan manitol dan *Sorbitol BPFI* dalam air hingga kadar masing-masing larutan lebih kurang 4,8 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sorbitol BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 4,8 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 240 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 10 ml air, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraktif yang suhunya dipertahankan tetap dan kolom 30 cm x 7,8 mm berisi bahan pengisi *L19*. Suhu kolom dipertahankan 30±2° dan laju alir lebih kurang 0,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Dengan cara yang sama lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*:

resolusi, R , antara puncak sorbitol dan manitol tidak kurang dari 2,0.

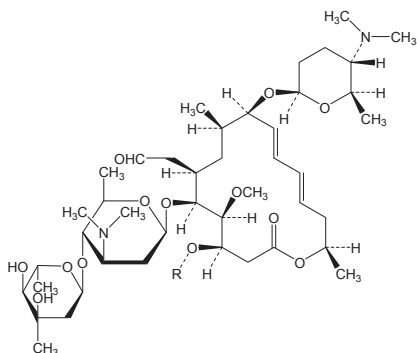
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sorbitol, $C_6H_{14}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sorbitol BPFI* dalam mg per ml *Larutan Baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SPIRAMISIN Spiramycin



(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6[[3,6-dideoksi-4-*O*-(2,6-dideoksi-3-*C*-metil- α -*L*-riboheksopiranosil)-3-(dimetilamino)- β -*D*-glukopiranosil]oksi]-4-hidroksi-5-metoksi-9,16-dimetil-7-(2-oksoetil)-10[[2,3,4,6, tetraedeoksi-4-(dimetilamino)-*D*-eritro-heksapiranosil]oksi]oksa sikloheksadekisa-11,13-dien-2-on

Spiramisin I

$C_{43}H_{74}N_2O_{14}$ BM 843,1

Spiramisin II (4-*O*-asetilspiramisin I)

$C_{45}H_{76}N_2$ BM 885,1

Spiramisin III (4-*O*-propanoilspiramisin I)

$C_{46}H_{78}N_2O_{15}$ BM 899,1

Spiramisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang diproduksi oleh *Streptomyces ambofaciens* atau *Streptomyces* yang lainnya. Mengandung tidak kurang dari 4100 IU per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau kekuningan, sedikit higroskopis.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam metanol.

Baku pembanding *Spiramisin BPFI*; *Eritromisin A BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam metanol *P* (1 dalam 100.000); yang diukur pada panjang gelombang antara 220 nm dan 350 nm, menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 232 nm, dengan serapan spesifik maksimum 340.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. *Fase gerak* Buat campuran 2-propanol *P*-amonium asetat (150 g per l) pH 9,6-etilasetat *P* (4:8:9).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Spiramisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Eritromisin A BPFI* ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel *G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan, semprot dengan penampak bercak anisaldehyde *LP* dan panaskan pada suhu 110° selama 5 menit. Intensitas, warna dan harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 1*. Jika pada kromatogram *Larutan uji* diperoleh 1 atau 2 bercak lain dengan harga R_f lebih besar dari harga R_f bercak utama, maka bercak tersebut letak dan warnanya harus sesuai dengan bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku 1* dan berbeda dari bercak pada kromatogram *Larutan baku 2*.

C. Larutkan 0,5 g zat dalam 10 ml asam sulfat 0,05 *M*, dan tambahkan 25 ml air, atur pH hingga 8 dengan penambahan natrium hidroksida 0,1 *N* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Pipet 5 ml larutan, tambahkan 2 ml campuran air-asam sulfat *P* (1:2); terjadi warna cokelat.

Rotasi jenis <1081> Antara -80° dan -85° terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g zat dalam 50 ml asam asetat 10 % v/v.

pH <1071> Antara 8,5 dan 10,5; lakukan penetapan menggunakan larutan sebagai berikut: Larutkan 0,5 mg zat dalam 5 ml metanol *P* dan encerkan dengan air bebas karbon dioksida *P* hingga 100 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° dengan tekanan tidak lebih dari 0,67 kPa selama 6 jam, lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode V* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Komposisi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku, Larutan uji, dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase komposisi spiramisin I, II dan III berdasarkan komposisi yang tertera pada etiket *Spiramisin BPFI*. Komposisi spiramisin dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan adalah spiramisin I tidak kurang dari 80,0%; spiramisin II tidak lebih dari 5,0%; spiramisin III tidak lebih dari 10,0%; jumlah semua spiramisin I, II dan III tidak kurang dari 90,0%

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Semua larutan dibuat segar.]

Dapar pH 6,5 Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 34,8 g per 1000 ml dalam air, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan larutan *kalium fosfat monobasa P* 27,2 g per 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 6,5-asetonitril P-air* (5:40:55). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran *metanol P-air* (3:7).

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Spiramisin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Spiramisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 2,2* sampai tanda. Panaskan di atas tangas air pada suhu 60° selama 30 menit. Dinginkan dalam air dingin.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Blangko Gunakan *Pelarut* sebagai blangko.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 232 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, ukuran pori 12,5 nm, dan muatan karbon 15%. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit, dan pertahankan suhu kolom pada 70°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1, 2 dan 3*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara cemaran A dan spiramisin tidak kurang dari 10,0; waktu retensi relatif spiramisin I, spiramisin II, spiramisin III, cemaran A, cemaran B, cemaran D, cemaran E, cemaran F, cemaran G dan cemaran H berturut-turut adalah lebih kurang 1,0; 1,4; 2,0; 0,45; 0,73; 0,50; 2,5; 0,41; 0,66 dan 0,87.

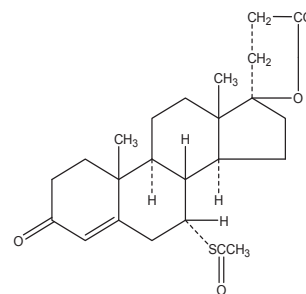
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak kecuali puncak pelarut, spiramisin I, II dan III. Masing-masing Cemaran A (neospiramisin I); Cemaran B (spiramisin IV); Cemaran D (spiramisin V); Cemaran E (18-deoksi-18-dihidrosipramisin atau DSPM); Cemaran F (spiramisin dimer); Cemaran G (neospiramisin II); dan Cemaran H (neospiramisin III); respons puncak masing-masing cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (2,0%); cemaran lain: respons puncak masing-masing cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (2,0%); jumlah cemaran tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2* (10,0%). Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,05 kali respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,1%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap.

SPIRONOLAKTON

Spironolactone



17-Hidroksi-7α merkapto-3-okso-17α-pregn-4-ena-21-asam karboksilat-lakton asetat [52-01-7]

C₂₄H₃₂O₄S

BM 416,57

Spironolakton mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{24}H_{32}O_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; krim terang sampai cokelat terang; bau lemah seperti merkaptan; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam benzen dan dalam kloroform; larut dalam etil asetat dan dalam etanol; sukar larut dalam metanol dan dalam minyak lemak.

Baku pembeding *Spironolakton BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan dilarutkan dalam *kloroform P* (1 dalam 20) menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Spironolakton BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Spironolakton BPFI*; serapan masing-masing dihitung pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air dan 2 ml *natrium hidroksida 1 N*, campur. Didihkan campuran selama 3 menit, dinginkan, tambahkan 1 ml *asam asetat glasial P* dan 1 ml *timbal(II) asetat LP*: terbentuk endapan warna cokelat sampai hitam dari timbal(II) sulfida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Rotasi jenis <1081> Antara -33° dan -37°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *kloroform P*.

Senyawa Merkaptan Kocok 2,0 g zat dengan 30 ml air, saring. Pada 15 ml filtrat tambahkan 3 ml *kanji LP*, titrasi dengan *iodum 0,010 N LV*. Lakukan juga pengukuran blangko sebagai koreksi: diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml *iodum 0,010 N*.

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan *kloroform P*

Larutan uji Gunakan *kloroform P*.

Fase gerak Butilasetat P.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (6:4).

Pelarut Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Spironolakton BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 230 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase spironolakton, $C_{24}H_{32}O_4S$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Spironolakton BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar spironolakton dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET SPIRONOLAKTON

Spironolactone Tablet

Tablet Spironolakton mengandung Spironolakton, $C_{24}H_{32}O_4S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Spironolakton BPFI*, lakukan pengeringan pada 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P*-etil asetat *P* dan *metanol P* (2:2:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Spironolakton BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg spironolakton larutkan dengan 25 ml *metanol P*, kocok dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan

merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan mengering. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml asam klorida 0,1 N mengandung natrium lauril sulfat P 0,1%.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{32}O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Spironolakton BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. [Catatan Volume etanol P dalam larutan baku tidak lebih dari 1% dari volume akhir larutan baku yang digunakan.]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), spironolakton, $C_{24}H_{32}O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Spironolakton*.

Pengencer Buat campuran asetonitril P-air (1:1).

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 tablet dan masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai [Catatan *Kadar akhir lebih kurang 1 mg per ml*.] Tambahkan sejumlah *Pengencer*, kocok selama 30 menit dan sonikasi selama 30 menit atau sampai semua tablet hancur. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan beningan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Spironolakton*. Hitung jumlah dalam mg spironolakton, $C_{24}H_{32}O_4S$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$CF \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Spironolakton BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; F adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

SPON GELATIN

Gelatin Sponge

Spon Gelatin adalah spon dengan dasar gelatin tidak larut dalam air, mudah menyerap air, dan steril sampai wadah di buka untuk di gunakan. Dapat dibuat dengan mengaduk cepat larutan gelatin panas menjadi busa dengan porositas seragam dan dikeringkan. Busa kering dipotong-potong menjadi potongan dengan ukuran dan bentuk yang sesuai, dimasukkan ke dalam wadah akhir dan disterilkan dengan pemanasan kering.

Pemerian Bahan mirip busa berwarna putih atau hampir putih, liat, ringan, berpori halus, menyerap air.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air

Arsen <321> Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan menggunakan 25 ml *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Pada 2,0 ml g tambahkan 10 ml air dan biarkan selama 1 jam. Hangatkan hingga larut dan tambahkan 5 ml asam klorida P dan sedikit berlebih air brom P. Tambahkan 2 ml asam klorida bertimah P, refluks selama 1 jam, dinginkan, tambahkan 10 ml asam klorida P dan encerkan dengan air hingga 50 ml.

Tembaga Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 1,0 g dalam krus silika pada suhu tidak lebih dari 450°. Larutkan residu dalam 1 ml asam nitrat 2 M, encerkan dengan air hingga 10 ml, tambahkan amonia LP hingga larutan netral terhadap kertas lakmus P, asamkan dengan asam asetat 1 M, tambahkan 0,25 ml amonium asetat LP dan 0,1 ml larutan kalium heksasianoferat(II) P 5 %: warna yang terjadi tidak lebih tua dari warna yang terjadi dari campuran 7 ml air dan 3 ml *Larutan baku tembaga* (10 bpj Cu).

Timbal Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Pijar 5,0 g dalam krus silika pada suhu tidak lebih dari 450° hingga bebas karbon. Larutkan residu dalam campuran 0,5 ml asam nitrat P dan 5 ml air larutan amonium tiosianat P 10%, ekstraksi beberapa kali, tiap kali dengan campuran amil alkohol P-eter P volume sama hingga tidak berwarna dan buang ekstrak.

Larutan baku Encerkan 0,5 ml asam nitrat P dengan air hingga 40 ml dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan uji* mulai dari “tambahkan 5 ml larutan amonium tiosianat P 10%” dan tambahkan 2,5 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj Pb).

Larutan kalium sianida Larutkan 10 g kalium sianida P dalam 90 ml air, tambahkan 2 ml larutan hidrogen peroksida P (1 dalam 5), biarkan selama 24 jam, encerkan dengan air hingga 100 ml dan saring.

Prosedur Masukkan secara terpisah *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam tabung Nessler, basakan dengan amonia LP dan masing-masing tambahkan 1 ml kalium sianida P; larutan tidak boleh lebih dari opalesen lemah.

Jika warna larutan berbeda, jadikan sama dengan penambahan lebih kurang 0,2 ml larutan gula karamel sangat encer atau zat non-reaktif lainnya. Encerkan dengan air hingga 50 ml, tambahkan 0,1 ml larutan *natrium sulfida P 10%* dan campur saksama. Amati dengan latar belakang putih: warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Zink Tidak lebih dari 100 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pijarkan 1,0 g dalam krus silika pada suhu tidak lebih dari 450°. Larutkan residu dalam 1 ml *asam nitrat 2 M* dan encerkan dengan air hingga 10 ml. Tambahkan *amonium LP* hingga netral terhadap *kertas lakmus P*, tambahkan 2 ml *asam klorida 2 M* dan 2,5 g *amonium klorida P*, encerkan dengan air hingga 50 ml di dalam tabung Nessler, tambahkan 2 ml larutan *natrium sulfid P 20%* dan 0,1 ml larutan *kalium heksasianoferrat(II) P 5%*; opalesen yang terjadi tidak lebih intensif dari yang dihasilkan oleh campuran 6 ml air dan 4 ml *Larutan baku zink* (25 bpj Zn) dengan cara sama.

Formaldehida Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada 500 mg zat tambahkan 100 ml air dan maserasi selama tidak kurang dari 2 jam, dengan kadang-kadang dikocok. Pipet 0,5 ml beningan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca, tambahkan 10 ml *asam kromatoprat LP*, renggangkan sumbat dan panaskan dalam tangas air selama 30 menit. Serapan larutan ini pada 570 nm tidak lebih dari serapan 0,5 ml *formaldehida P 0,001%* yang diperlakukan dengan cara yang sama.

Daya serap air Tidak kurang dari 30 kali bobot contoh uji; lakukan penetapan sebagai berikut; Timbang saksama potongan 9-10 mm bentuk kubus, celupkan ke dalam air bersuhu 20° hingga jenuh jika perlu, tekan hati-hati diantara jari, ke luar dari air dengan pinset, biarkan air mengalir sambil dipegang hati-hati dengan pinset selama 1 menit. Timbang kembali.

Digestibilitas Waktu digesti rata-rata 30-75 menit; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang sepotong kecil, bobot antara 45 mg dan 50 mg, basahkan seluruhnya dengan air, jika perlu tekan hati-hati di antara jari, jangan sampai sobek. Hilangkan kelebihan air dengan kertas saring, masukkan potongan ke dalam 100 ml larutan *pepsin P 1 %* dalam *asam klorida 0,1 M* yang sebelumnya telah dipanaskan dan dipertahankan pada suhu 37°, kadang-kadang goyangkan hati-hati hingga digesti sempurna. Ulangi dua kali lagi, tiap kali dengan potongan lain yang sama.

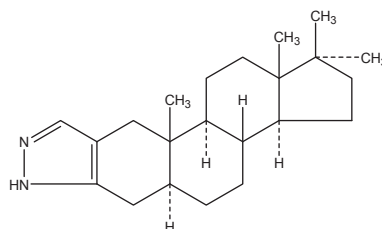
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika memungkinkan lakukan penetapan menggunakan seluruh isi wadah untuk setiap uji dan inkubasi selama 14 hari.

Wadah penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari mikroorganisme.

STANOZOLOL

Stanozolol



2'H-5-andros-2-eno[3,2-c]pirazol-17-ol,
17-Metil, (5 α , 17 β)-17-metil-2'H-5 α -andros-2-eno[3,2-
c]pirazol-17 β -ol [10418-03-8]
C₂₁H₃₂N₂O

BM 328,49

Stanozolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₂₁H₃₂N₂O, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur tidak berbau, dengan dua macam bentuk. Bentuk jarum melebur pada suhu lebih kurang 155°. Bentuk prisma melebur pada suhu lebih kurang 235°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam dimetilformamida; agak sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam etilasetat dan dalam aseton; sangat sukar larut dalam benzen.

Baku pembanding *Stanozolol BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 100° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Stanozolol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 μ g per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Stanozolol BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 224 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +34° dan +40°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *kloroform P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P* (188:12).

Pelarut Campuran kloroform *P*-metanol *P* (9:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Stavudin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan *Larutan baku* dengan *Pelarut* hingga kadar berturut-turut: 0,05 mg; 0,1 mg; 0,2 mg, dan 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* sehingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* tanpa pengikat, tebal 0,25 mm, ukuran lempeng 20 x 20 cm, yang diaktifkan dengan memanaskan pada suhu 100° selama 15 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dilapisi kertas saring yang telah dijenuhkan dengan 200 ml *Fase gerak* selama 15 menit, biarkan merambat 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *asam sulfat P* 20%, panaskan dalam oven pada suhu 100° selama 15 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*. Jika terdapat bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji*, perkirakan kadar masing-masing bercak dengan membandingkan terhadap bercak *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari 0,4 mg; 0,2 mg; 0,1 mg; 0,05 mg per ml *Enceran larutan baku* berturut-turut setara dengan 2,0%; 1,0%; 0,5%; 0,25% cemaran kromatografi.

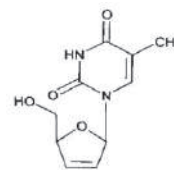
Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau. Lakukan penetapan blangko sebagai koreksi.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 32,85 mg C₂₁H₃₂N₂O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

STAVUDIN

Stavudine



1-(2,3-dideoksi-β-D-gliseropent-2-enofuranosil)timin
[3056-17-5]

C₁₀H₁₂N₂O₄

BM 224,21

Stavudin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₀H₁₂N₂O₄, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, dalam dimetil asetamida dan dalam dimetil sulfoksida; agak sukar larut dalam metanol, dalam etanol dan dalam asetonitril; sukar larut dalam diklormetan; tidak larut dalam heksan.

Baku pembanding *Stavudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pembeku. *Campuran Kesesuaian Sistem Stavudin BPFI*; merupakan campuran stavudin dan senyawa sejenis lainnya seperti timidin, timin, α-stavudin dan xilotimidin. Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Stavudin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -45° dan -40°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Timin tidak lebih dari 0,5%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran termasuk timin tidak lebih dari 1,0%. [Catatan Semua larutan harus dibuat segera ketika akan digunakan dan disimpan di lemari pendingin sebelum digunakan.] Lakukan penetapan dengan cara

Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Amonium asetat 0,01 M Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan A Buat campuran Amonium asetat 0,01 N-asetonitril P (96,5:3,5), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran Amonium asetat 0,01 N-asetonitril P (75:25), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan Campuran Kesesuaian Sistem Stavudin BPFi dalam air dengan kadar 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Keterangan
0	100	0	kesetimbangan
0 - 10	100	0	isokratik
10 - 20	100 → 0	0 → 100	gradien linier
20 - 30	0	100	isokratik
30 - 35	0 → 100	100 → 0	gradien linier
35 - 40	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi puncak utama stavudin adalah 10,5±2 menit; waktu retensi relatif stavudin dan timin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 0,28; resolusi, *R*, antara puncak epimer timidin dan timidin tidak kurang dari 1,15 dan antara puncak stavudin dan α-stavudin tidak kurang dari 1,0; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 4; dan efisiensi kolom tidak kurang dari 9500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan kesesuaian sistem dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram hingga dua kali waktu retensi puncak utama atau sekurang-kurangnya sampai cemarkan terakhir tereluasi, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase timin dalam zat dengan rumus:

$$100 F \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

F adalah faktor respons relatif yang setara dengan 0,69; *r_U* adalah respons puncak timin dari Larutan uji; dan *r_S* adalah jumlah seluruh respons puncak dari Larutan uji. Hitung persentase masing-masing cemarkan lain dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

r_U adalah respons puncak masing-masing cemarkan dari Larutan uji; dan *r_S* adalah jumlah seluruh respons puncak dari Larutan uji. Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,03%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Semua larutan harus dibuat segera pada waktu akan digunakan dan disimpan di lemari pendingin sebelum digunakan.]

Amonium asetat 0,01 N Timbang 0,77 g amonium asetat P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan larutkan dalam lebih kurang 900 ml air. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran Amonium asetat 0,01 N-asetonitril P (95:5), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg Stavudin BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,3 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi puncak stavudin antara 2,8 dan 5,0 menit; efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg stavudin, C₁₀H₁₂N₂O₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Stavudin BPFi dalam mg per ml Larutan baku; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembaban. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

KAPSUL STAVUDIN

Stavudine Capsule

Kapsul Stavudin mengandung Stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Stavudin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P*-metanol *P*-air (100:50:2).

Larutan uji Larutkan sejumlah isi kapsul dalam air, dengan cara sonikasi hingga kadar 0,2 mg per ml, saring. Gunakan filtrat.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Biarkan bercak mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama 5 - 10 menit.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -45° dan -40° ; Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml. Dispersikan sejumlah isi kapsul, setara dengan 200 mg stavudin, dalam 50 ml *aseton P*. Didihkan dan saring melalui penyaring dengan porositas kecil. Endapkan stavudin dengan 150 ml *heptan P*, saring hablur, cuci dengan *heptan P* dan keringkan di udara. Gunakan residu untuk penetapan rotasi jenis.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{12}N_2O_4$ terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium asetat 0,01 N dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Stavudin BPFI*, larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar sesuai dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan air.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,5%.

Senyawa sejenis Timin tidak lebih dari 1,0%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran termasuk timin tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium asetat 0,01 N, *Fase gerak*, *Larutan resolusi*, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah timin, larutkan dalam air, sonikasi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 1 μ g per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, rekam kromatogram selama 2,5 kali waktu retensi stavudin dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah dalam mg timin dalam tiap kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$CV \left(\frac{D}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *N* adalah jumlah kapsul yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain tidak termasuk timin dalam kapsul, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; *r_S* adalah jumlah semua respons puncak. Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Semua larutan harus dibuat segera sebelum digunakan dan simpan di lemari pendingin sebelum digunakan.]

Amonium asetat 0,01 N Timbang 0,77 g amonium asetat P, larutkan dalam lebih kurang 900 ml air dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran amonium asetat 0,01 N-asetonitril P (95:5), saring dan awaudarkan.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah timin dan timidin, larutkan dalam air, sonikasi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Stavudin BPFI, larutkan dalam air, sonikasi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 3 kapsul, larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 3,3 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak timin dan timidin tidak kurang dari 2,0 dan puncak timin terpisahkan dari puncak pelarut. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak stavudin antara 2,8 dan 5,0 menit; efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, stavudin, C₁₀H₁₂N₂O₄, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$C \left(\frac{V}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Stavudin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml *Larutan uji*; N adalah jumlah kapsul yang digunakan dalam membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali.

STAVUDIN UNTUK LARUTAN ORAL Stavudine for Oral Solution

Stavudin untuk larutan oral, jika direkonstitusi seperti tertera pada etiket, menghasilkan larutan 1 mg per ml yang mengandung stavudin, C₁₀H₁₂N₂O₄, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung perisa, pengawet, pemanis dan zat penstabil yang sesuai.

Baku pembanding *Stavudin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5 dan 7; konstitusikan seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Senyawa sejenis Timin tidak lebih dari 1,0%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Semua larutan uji harus dibuat segera sebelum digunakan dan simpan di lemari pendingin sebelum digunakan.]

Larutan A, *Larutan B*, *Larutan resolusi*, *Sistem kromatografi*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Catat waktu retensi relatif cemaran terhadap stavudin, hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam stavudin untuk larutan oral dengan rumus:

$$100F \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

F adalah faktor respons relatif setara dengan 0,69 untuk timin (waktu retensi relatif lebih kurang 0,24) dan setara dengan 1,0 untuk puncak lain; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah jumlah seluruh respons puncak dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Semua larutan harus dibuat segera sebelum digunakan dan simpan di lemari pendingin sebelum digunakan.]

Amonium asetat 0,025 N Timbang 1,93 g amonium asetat P, larutkan dengan lebih kurang 900 ml air dalam

labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Buat campuran Amonium asetat 0,025 N-metanol P (94:6), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran Amonium asetat 0,025 N-metanol P (1:1), saring dan awaudarakan.

Larutan resolusi Buat larutan timidin dan timin dalam air, masing-masing dengan kadar lebih kurang 2,5 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Stavudin BPFI larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume stavudin untuk larutan oral yang telah dikonstitusi seperti tertera pada etiket, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 20 mm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml permenit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Keterangan
0	100	0	kesetimbangan
0 - 12	100	0	isokratik
12,1	100 → 0	0 → 100	gradien bertahap
12,1 - 17	0	100	isokratik
17,1	0 → 100	100 → 0	gradien bertahap
17,1 - 35	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak timidin dan timidin tidak kurang dari 8,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak stavudin tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg stavudin, C₁₀H₁₂N₂O₄, dalam tiap ml stavudin untuk larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right) L$$

C_s adalah kadar Stavudin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah stavudin yang tertera pada etiket, dalam mg per ml Stavudin untuk larutan oral; *C_u* adalah kadar stavudin dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah stavudin yang tertera pada etiket

dalam Stavudin untuk larutan oral yang digunakan; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari kelembaban berlebih. Simpan pada suhu ruang terkendali. Setelah dikonstitusi, simpan Stavudin untuk larutan oral dalam wadah tertutup rapat di lemari pendingin. Buang bagian yang tidak digunakan setelah 30 hari.

Penandaan Pada etiket dicantumkan petunjuk untuk konstitusi serbuk dan jumlah kesetaraan C₁₀H₁₂N₂O₄ dalam volume Stavudin untuk larutan oral yang diperoleh setelah konstitusi.

STREPTOKINASE

Streptokinase

Streptokinase adalah sediaan protein yang diperoleh dari filtrat biakan galur tertentu dari *Streptococcus haemolyticus* kelompok C. Sediaan ini mempunyai sifat dapat bergabung dengan plasminogen manusia membentuk aktivator plasminogen, dan dimurnikan hingga mengandung tidak kurang dari 600 Unit aktivitas streptokinase per µg nitrogen sebelum ditambahkan stabilisator atau pembawa. Biasanya mengandung dapar dan dapat distabilkan dengan penambahan senyawa yang sesuai seperti larutan Albumin.

Pemerian Serbuk putih atau padatan putih yang rapuh, higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Identifikasi

A. Masukkan 0,5 ml plasma sitrat *asal* manusia, anjing atau kelinci dalam tabung hemolisis yang disimpan dalam tangas air pada suhu 37°. Tambahkan 0,1 ml larutan uji yang mengandung 10.000 Unit aktivitas streptokinase per ml dalam *Dapar sitrat fosfat* pH 7,2 dan 0,1 ml larutan trobin yang mengandung 20 Unit per ml dalam dapar sitrat fosfat pH 7,2 dan segera kocok terbentuk gumpalan dan lisis dalam 30 menit. Ulangi prosedur tersebut menggunakan plasma sapi sitrat: tidak pecah dalam 1 jam.

B. Larutkan 600 mg agar dalam 50,0 ml *Dapar barbitat* pH 8,6 panaskan hingga larutan jernih. Oleskan tipis 4 ml larutan agar pada lempeng kaca (50 mm x 50 mm) dengan permukaan bebas lemak dan biarkan dingin. Buatlah lubang dengan diameter 6 mm pada bagian tengah agar dan buat sejumlah lubang (tidak lebih dari enam) pada jarak 11 mm dari lubang tengah, angkat sisa agar dengan kanula yang dihubungkan dengan pompa isap. Masukkan 80 µl serum anti streptokinase dari kambing atau kelinci yang mengandung 10.000 Unit aktivitas anti-streptokinase per ml ke dalam lubang di tengah dan 80 µl larutan uji yang mengandung

125.000 Unit aktivitas streptokinase per ml pada tiap lubang disekelilingnya. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan uap air selama 24 jam: hanya terbentuk satu endapan kasar dan jelas yang terletak antara titik penotolan serum dan tiap lubang yang mengandung *Larutan uji*.

Keasaman-kebasaan <1071> pH antara 6,8 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5000 Unit per ml.

Streptodornase Teteskan 0,5 ml larutan natrium deoksiribonukleat 0,1% dalam *Dapar imidazol pH 6,5* ke dalam masing-masing 8 tabung sentrifuga. Ke dalam 2 tabung pertama tambahkan masing-masing 0,25 ml *Dapar imidazol pH 6,5* dan 0,25 ml larutan uji dalam *Dapar imidazol pH 6,5* yang mengandung 150.000 Unit aktivitas streptokinase per ml (larutan A), segera tambahkan 3,0 ml *asam perklorat 0,25 M*. Campur isi masing-masing tabung, sentrifus selama 5 menit pada 3000 rpm dan ukur serapan masing-masing beningan pada 260 nm. Sebagai blangko gunakan campuran 1,0 ml *Dapar imidazol pH 6,5* dan 3,0 ml *asam perklorat 0,25 M*. Jumlah dua serapan adalah A_1 , ke dalam 6 tabung yang lain berturut-turut tambahkan 0,25 ml; 0,25 ml; 0,125 ml; 0,125 ml; 0 ml dan 0 ml *Dapar imidazol pH 6,5* lalu tambahkan 0,25 ml larutan A dan terakhir tambahkan pada tiap tabung berturut-turut 0 ml; 0 ml; 0,125 ml; 0,125 ml; 0,25 ml dan 0,25 ml larutan baku strepto-kinase-streptodornase yang mengandung 20 Unit aktivitas streptodornase per ml dalam *Dapar imidazol pH 6,5*. Campur isi masing-masing tabung, inkubasi pada 37° selama 15 menit dan tambahkan pada tiap tabung 3,0 ml *asam perklorat 0,25 M*. Campur isi masing-masing tabung, sentrifus dan ukur serapan tiap beningan pada 260 nm, sebagai blangko gunakan campuran seperti yang telah disebut di atas. Jumlah serapan beningan dalam tabung ke 3 dan ke 4 adalah A_2 , beningan dalam tabung ke 5 dan ke 6 adalah A_3 dan beningan dalam tabung ke 7 dan ke 8 adalah A_4 ($A_2 - A_1$) lebih kecil dari 0,5 ($A_3 + A_4$) - A_2 .

Streptolisin Dalam tabung hemolisis larutkan sejumlah *zat uji* setara dengan 500.000 unit aktivitas streptokinase dalam 0,5 ml campuran larutan *natrium klorida P 0,9%* dan *dapar fosfat sitrat pH 7,2 (9:1)* dalam tabung hemolisis. Tambahkan 0,4 ml larutan *natrium tioglikolat P 2,3%* dan inkubasikan dalam tangas air pada suhu 37° selama 10 menit. Tambahkan 0,1 ml larutan baku antistreptolisin O manusia mengandung 5 Unit per ml dan inkubasikan pada suhu 37° selama 5 menit. Tambahkan 1 ml suspensi sel darah merah kelinci, lanjutkan inkubasi selama 30 menit dan sentrifus pada lebih kurang 1000 rpm: serapan beningan pada 550 nm, tidak lebih dari 1,5 kali serapan yang diperoleh dengan mengulang prosedur di atas menggunakan 0,5 ml campuran *larutan natrium klorida P 0,9%* dan *Dapar sitrat fosfat pH 7,2* sebagai ganti larutan uji.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 0,02 mmHg 24 jam.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Toksisitas abnormal Memenuhi uji *Toksisitas abnormal* seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi (in-vivo)* <251>. Gunakan larutan yang mengandung 50.000 Unit dalam 0,5 ml *Air untuk Injeksi*. Penyuntikkan harus dilakukan dalam waktu 10 detik hingga 20 detik.

Pirogen <211> Memenuhi syarat. Gunakan 20.000 unit per kg kelinci, larutkan dalam tidak lebih dari 1 ml *Air untuk Injeksi*.

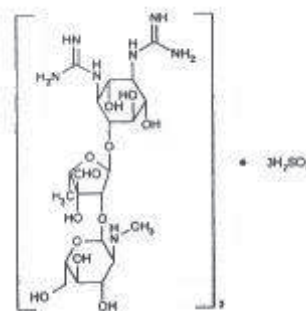
Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Streptokinase* <171>. Perkiraan potensi tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 111% dari potensi yang tertera pada etiket. Batas kesalahan fidusial tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari potensi yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, disegel. Pada kondisi ini diharapkan potensinya dapat bertahan selama 3 tahun. Jika akan digunakan untuk produksi sediaan parenteral wadah harus steril.

Penandaan Pada penandaan dicantumkan:

1. Jumlah unit aktivitas streptokinase dalam wadah.
2. Jumlah unit aktivitas streptokinase per mg, dihitung terhadap bentuk keringnya.
3. Nama dan jumlah zat yang ditambahkan.
4. Tanggal kadaluarsa.
5. Cara penyimpanan.
6. Apakah digunakan untuk produksi sediaan parenteral atau tidak.

STREPTOMISIN SULFAT Streptomycin Sulfate



D-Streptamina, O-2-deoksi-2-(metilamino)- α -L-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-O-5-deoksi-3-C-formil- α -L-liksofuranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-N,N'-bis(aminoiminometil), sulfat (2:3)(garam)
Streptomisin sulfat (2:3) [3810-74-0]

(C₂₁H₃₉N₇O₁₂)₂·3H₂SO₄

BM 1457,41

Streptomisin sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 dan tidak lebih dari 850 µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$.

Pemerian Serbuk; putih atau praktis putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau; higroskopis tetapi stabil di udara dan pada pemaparan terhadap cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Larutkan 5 g besi(III) klorida P dalam 50 ml asam klorida 0,1 N. Pipet 2,5 ml larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan asam klorida 0,01 N sampai tanda. Buat pereaksi besi ini pada saat akan digunakan. Larutkan zat dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg streptomisin per ml. Ke dalam 5 ml larutan ini, tambahkan 2,0 ml natrium hidroksida 1 N dan panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan dalam air es selama 3 menit, tambahkan 2,0 ml asam klorida 1,2 N, campur dan tambahkan 5 ml pereaksi besi dan campur: terjadi warna violet.

B. Menunjukkan reaksi Sulfat seperti cara A, B, dan C yang tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung 200 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bertutup kapiler pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat Steril, harus memenuhi persyaratan Sterilitas dan Endotoksin bakteri seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat akan digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi persyaratan Endotoksin bakteri seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Gunakan natrium hidroksida 0,070 M. Selama penggunaan, simpan dalam botol plastik yang dialiri dengan gas helium di atas permukaan cairan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Streptomisin sulfat BPFI* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml. Sonikasi selama 1 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda, sonikasi selama 1 menit, dan campur. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Panaskan lebih kurang 10 ml Larutan baku pada suhu 75° selama 1 jam. Biarkan hingga dingin.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, yaitu elektroda kerja emas dan elektroda pembanding pH Ag-AgCl, kolom pelindung 5 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L48 dan kolom analisis 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L48. Detektor elektrokimia digunakan dengan cara amperometrik terpadu dengan rentang 300 nC, luaran 1 V skala penuh, dan peningkatan waktu 0,5 detik, polaritas positif. Tegangan diprogram sebagai berikut:

Langkah	Waktu(detik)	Tegangan (V)	Integrasi
1	0,00	+0,1	
2	0,20	+0,1	Mulai
3	0,40	+0,1	Akhir
4	0,41	-2,0	
5	0,42	-2,0	
6	0,43	+0,6	
7	0,44	-0,1	
8	0,50	-0,1	

Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif untuk hasil uraian utama 0,5 dan untuk streptomisin 1,0; resolusi, R, antara dua puncak tidak kurang dari 3. Lakukan kromatograf terhadap Larutan baku, ukur luas puncak seperti tertera pada Prosedur; faktor ikutan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. [Catatan Jika terjadi perbedaan waktu retensi atau peningkatan faktor ikutan, bersihkan kolom dengan natrium hidroksida 0,2 M. Hati-hati saat menggunakan elektroda kerja dan elektroda pembanding.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur luas puncak utama. Hitung jumlah dalam µg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam tiap mg Streptomisin sulfat dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{CP}{W_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar dalam mg per ml *Streptomisin Sulfat BPFI* dalam *Larutan baku*; P adalah kandungan streptomisin dalam μg per mg streptomisin, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12}$, dalam *Streptomisin Sulfat BPFI*; W_U adalah bobot dalam mg streptomisin sulfat yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak streptomisin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket dicantumkan steril atau akan digunakan dalam proses pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI STREPTOMISIN

Streptomycin Injection

Injeksi Streptomisin mengandung Streptomisin Sulfat setara dengan streptomisin, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

Pereaksi besi Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 ml *asam klorida 0,1 N*. Pipet 2,5 ml larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda. Buat *Pereaksi besi* ini tepat saat digunakan.

Larutan uji Larutkan dan encerkan zat dalam air hingga diperoleh larutan yang mengandung streptomisin lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Pada 5 ml *Larutan uji*, tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan dalam air es selama 3 menit, tambahkan 2,0 ml *asam klorida 1,2 N*, campur. Tambahkan 5 ml *Pereaksi besi*, campur, terjadi warna violet.

Endotoksin bakteri <81> Mengandung tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg.

pH <791> Antara 5,0 dan 8,0.

Syarat lain Memenuhi syarat *Sterilitas* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*. Memenuhi syarat lain dalam *Injeksi*.

Penetapan kadar

Fase gerak, Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Streptomisin Sulfat*.

Larutan uji Ukur secara saksama sejumlah volume injeksi setara 500 mg streptomisin, masukkan ke dalam 500-ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Streptomisin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg, streptomisin, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12}$, dalam tiap ml volume injeksi dengan rumus:

$$20 \left(\frac{CP}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Streptomisin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan streptomisin dalam μg per mg streptomisin, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12}$, dalam *Streptomisin Sulfat BPFI*; V adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, gunakan kaca Tipe I.

STREPTOMISIN SULFAT UNTUK INJEKSI

Streptomycin Sulfate for Injection

$(\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{SO}_4$

BM 1457,41

Streptomisin Sulfat untuk Injeksi mengandung Streptomisin Sulfat, setara dengan streptomisin, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12}$, tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 115% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Baku pembanding *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Larutan terkonstitusi dalam Injeksi*.

Identifikasi

A. Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 ml *asam klorida 0,1 N*. Pipet 2,5 ml larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda. Buat *pereaksi besi* ini pada saat akan digunakan. Larutkan zat dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg streptomisin per ml. Ke dalam 5 ml larutan ini,

tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan dalam air es selama 3 menit, tambahkan 2,0 ml *asam klorida 1,2 N*, campur dan tambahkan 5 ml *pereaksi besi* dan campur: terjadi warna violet.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti cara *A*, *B*, dan *C* yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan pengujian dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung 200 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bertutup kapiler pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat Steril, harus memenuhi persyaratan *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat akan digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi persyaratan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*. Juga memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan dalam Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian system, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Streptomisin sulfat*.

Larutan uji I (bila dikemas dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan Streptomisin untuk injeksi dalam sejumlah air yang diukur saksama hingga volume yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan konstitusi dengan jarum hipodermik dan alat suntik yang sesuai, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar streptomisin lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan uji II (bila etiket mencantumkan bobot zat dalam volume tertentu larutan terkonstitusi). Konstitusikan Streptomisin untuk injeksi dalam sejumlah air yang diukur saksama hingga volume yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan konstitusi, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar streptomisin lebih kurang 0,025 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Streptomisin sulfat*. Hitung jumlah dalam mg, streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam larutan injeksi yang digunakan atau bagian larutan terkonstitusi yang di gunakan dengan rumus :

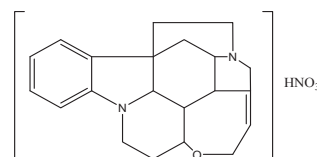
$$\left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

L adalah jumlah dalam mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, yang tertera dalam etiket atau dalam volume larutan terkonstitusi yang di gunakan; D adalah kadar streptomisin dalam mg per ml *Larutan uji I* atau *Larutan uji II* berdasarkan jumlah yang tertera dalam etiket atau dalam volume terkonstitusi yang di gunakan; C adalah *Streptomisin sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan streptomisin dalam µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam *Streptomisin sulfat BPFI*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak streptomisin dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji I* atau *Larutan uji II*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah seperti tertera pada *Wadah untuk padatan steril dalam Injeksi*.

STRIKNIN NITRAT

Strychnine Nitrate



$C_{21}H_{22}N_2O_2.HNO_3$

BM 397,44

Striknin Nitrat mengandung tidak kurang dari 99,0%, $C_{21}H_{22}N_2O_2.HNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur jarum; tidak berwarna atau serbuk hablur putih; rasa sangat pahit.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, dalam gliserol; larut dalam air panas; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Pada 1 ml larutan 1% tambahkan 2 ml *asam klorida P*, panaskan: terjadi warna merah.

B. Pada 1 ml larutan 1% tambahkan beberapa tetes larutan *kalium bikromat P* 7,0%: terbentuk endapan hablur kuning, cuci endapan dengan air, pindahkan ke dalam cawan, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat P*: terjadi warna biru lembayung yang tidak mantap.

C. Larutan 2 % menunjukkan reaksi *Nitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Klorida <361> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g.

Sulfat Larutkan 50 mg dalam 5 ml air, asamkan dengan *asam klorida P*, tambahkan beberapa tetes larutan *barium klorida P* 15%, biarkan selama 10 menit: tidak terjadi kekeruhan.

Susut pengeringan <1121> tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Brusin Pada 10 ml tambahkan 5 ml *asam nitrat P*: campuran tidak berwarna merah.

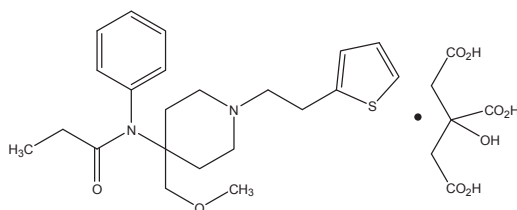
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat; masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 40 ml air dan 12,5 ml *amonia LP*. Ekstraksi 5 kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Cuci tiap ekstrak dengan 20 ml air yang sama yang terdapat dalam corong pisah kedua. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas air hingga 5 ml. Tambahkan 5 ml *etanol P*, uapkan di atas tangas air hingga kering, dan keringkan pada suhu 105° selama 30 menit. Basahi residu dengan 1 ml *etanol P*, tambahkan 20,0 ml *asam sulfat 0,1 N LV*, hangatkan hingga larut, dinginkan. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 tetes merah metil *LP*.

Tiap ml asam sulfat 0,1 N
setara dengan 39,744 mg $C_{21}H_{22}N_2O_2.HNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

SUFENTANIL SITRAT

Sufentanil Citrate



N-[4-(Metoksimetil)-1-[2-(tiofen-2-il)etil]piperidin-4-il]-*N*-fenilpropanamid sitrat [60561-17-3]
 $C_{22}H_{30}N_2O_2S.C_6H_8O_7$ BM 578,69

Sufentanil sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{30}N_2O_2S.C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Hati-hati dalam menangani Sufentanil Sitrat karena berpotensi sebagai analgesik opioid. Hindarkan terhirupnya partikel sufentanil sitrat dan paparan pada kulit.]

Pemerian Serbuk putih.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam kloroform; melebur antara 133° dan 140°.

Baku pembanding *Sufentanil Sitrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sufentanil Sitrat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam campuran *metanol P-amonium asetat 0,13 N-asetonitril P* (45:31:24) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sufentanil Sitrat BPFI*.

C. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 ml air, basakan dengan larutan *natrium hidroksida 1 N*. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 5 ml *diklorometan P*: lapisan air menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

D. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam. [Catatan Sisa zat yang telah dikeringkan digunakan untuk uji Logam berat.]

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan menggunakan sisa zat yang telah dikeringkan pada uji *Susut pengeringan*.

Aseton Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Pipet 25 µl *aseton P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukan ke dalam vial berlapis politef bertutup ulir, larutkan dalam 2,0 ml *dimetilformamida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,83 m x 4 mm berisi bahan penyangga S2. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 50 ml per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor pada 230°. Pertahankan suhu kolom pada 175°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif respons puncak asetone pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. [Catatan Setelah penyuntikan *Larutan uji*, biarkan selama lebih kurang 25 menit sampai puncak sufentanil sitrat tereluasi sempurna dari kolom.] Hitung persentase aseton dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar aseton dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak aseton dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%; total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Blangko Timbang saksama 33,2 mg asam sitrat P, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang lebih kurang 7,5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran, (abaikan beberapa puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*) dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah seluruh respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran metanol P-amonium asetat 0,13 N-asetonitril P (45:31:24). Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan asam asetat glasial P atau amonium hidroksida P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Sufentanil Sitrat BPFI, larutkan, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 18,7 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet

5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, sufentanil sitrat, $C_{22}H_{30}N_2O_2S.C_6H_8O_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Sufentanil Sitrat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI SUFENTANIL SITRAT Sufentanil Citrate Injection

Injeksi Sufentanil Sitrat adalah larutan steril sufentanil sitrat dalam air untuk injeksi. Mengandung Sufentanil Sitrat, $C_{22}H_{30}N_2O_2S.C_6H_8O_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Hati-hati dalam menangani Injeksi Sufentanil Sitrat karena berpotensi sebagai analgesik opioid.]

Baku pembanding Sufentanil Sitrat BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isiharus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam campuran metanol P-amonium asetat 0,13 N-asetonitril P (45:31:24) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Sufentanil Sitrat BPFI. [Catatan Untuk contoh yang tidak memerlukan pengenceran, gunakan

larutan baku dengan kadar 50 µg per ml dalam Air untuk injeksi.]

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 6,25 unit Endotoksin FI per ml injeksi.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Sufentanil Sitrat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sufentanil Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per ml.

Larutan uji Gunakan injeksi sufentanil sitrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, sufentanil, C₂₂H₃₀N₂O₂S, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

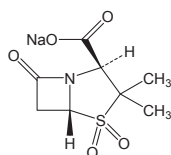
$$C \left(\frac{386,56}{578,69} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

386,56 dan 578,69 berturut-turut adalah bobot molekul sufentanil dan sufentanil sitrat; *C* adalah kadar *Sufentanil Sitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

SULBAKTAM NATRIUM

Sulbactam Sodium



Natrium (2*S*,5*R*)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisisiklo [3,2,0]heptan-2-karboksilat 4,4-dioksida [69388-84-7]
C₈H₁₀NNaO₅S BM 255,22

Sulbaktam Natrium mengandung tidak kurang 886 µg dan tidak lebih dari 941 µg sulbaktam (C₈H₁₁NO₅S) per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, dan dalam asam encer; agak sukar larut dalam aseton, dalam etil asetat dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Sulbaktam BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI* [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Memenuhi persyaratan *uji Natrium* <351>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,17 unit Endotoksin FI per mg sulbaktam, jika pada etiket dinyatakan bahwa sulbaktam natrium steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika pada etiket dinyatakan bahwa sulbaktam natrium steril, lakukan penetapan dengan metode *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Tetrabutylamonium hidroksida 0,005 M Encerkan 6,6 ml *Larutan tetrabutylamonium hidroksida* 40% dengan air hingga 1800 ml. Atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat* 1 M, encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Fase gerak Buat campuran *tetrabutylamonium hidroksida* 0,005 M-asetonitril P (1650:350), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulbaktam BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih

kurang 1 mg per ml. [Catatan Suntikkan larutan ini segera.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 110 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. [Catatan Suntikkan larutan ini segera]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

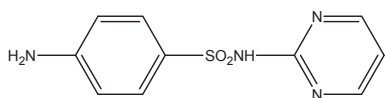
C adalah kadar *Sulbaktam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kadar sulbaktam dalam µg per mg *Sulbaktam BPFI*; *W* adalah bobot sulbaktam natrium, dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sulbaktam yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

SULFADIAZIN

Sulfadiazine



*N*¹-2-Pirimidinilsulfanilamida [68-35-9]

$C_{10}H_{10}N_4O_2S$

BM 250,28

Sulfadiazin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk, putih sampai agak kuning; tidak berbau atau hampir tidak berbau; stabil di udara tetapi pada pemaparan terhadap cahaya perlahan-lahan menjadi gelap.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam asam mineral encer, dalam larutan kalium hidroksida, dalam larutan natrium hidroksida dan dalam amonium hidroksida; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam etanol dan dalam aseton; sukar larut dalam serum manusia pada suhu 37°.

Baku pembanding *Sulfadiazin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sulfadiazin BPFI*.

B. Lelehkan dengan hati-hati lebih kurang 50 mg zat dalam tabung reaksi kecil: terjadi warna cokelat kemerahan. Uap yang timbul selama peruraian tidak menghitamkan *kertas timbal(II) asetat P* yang telah dilembabkan (*perbedaan dengan sulfatiazol*).

C. Panaskan perlahan-lahan lebih kurang 1 g zat dalam tabung reaksi kecil sampai terjadi sublimasi. Kumpulkan beberapa mg sublimat dengan batang pengaduk dan campur dalam tabung reaksi dengan 1 ml larutan *resorsinol P* (1 dalam 20) dalam *etanol P*. Tambahkan 1 ml *asam sulfat P*, campur dengan pengocokan: segera terjadi warna merah tua. Encerkan hati-hati dengan 25 ml air es dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* berlebih: terjadi warna biru atau biru kemerahan.

Keasaman Digesti 2,00 g zat dengan 100 ml air pada suhu lebih kurang 70° selama 5 menit. Dinginkan segera hingga suhu ruang, saring. Pada 25,0 ml filtrat, tambahkan 2 tetes *fenolfthalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terjadi warna merah muda: diperlukan tidak lebih dari 0,20 ml.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1 g zat dalam campuran 20 ml air dan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* larutan jernih dan warna tidak lebih tua dari kuning pucat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam campuran *toluen P-dimetilformamida P* (2:1) hingga kadar 8,3 mg per ml.

Larutan baku Larutkan sejumlah Sulfadiazin BPFI dalam campuran toluen *P*-dimetilformamida *P* (2:1) hingga kadar 170 µg; 80 µg; 41 µg dan 8 µg per ml.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P*-metanol *P*-amonium hidroksida *P* (30:12:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 11.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P*-asam asetat glasial *P* (87:12:1), awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Sulfadiazin BPFI, larutkan dalam natrium hidroksida 0,025 *N* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan natrium hidroksida 0,025 *N* sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak sulfadiazin tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfadiazin, C₁₀H₁₀N₄O₂S, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

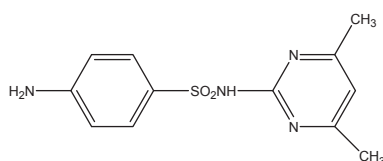
$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Sulfadiazin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFADIMIDIN

Sulfadimidine
Sulfametazin



*N*¹-(4,6-Dimetil-2-pirimidinil)sulfanilamida [57-68-1]
C₁₂H₁₄N₄O₂S BM 278,33

Sulfadimidin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₂H₁₄N₄O₂S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk, putih sampai putih kekuningan; dapat menjadi gelap pada pemaparan terhadap cahaya; rasa agak pahit; praktis tidak berbau

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam eter; larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol

Baku pembanding Sulfadimidin BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Sulfadimidin BPFI.

B. Pada 100 mg tambahkan 10 ml air dan larutan natrium hidroksida *P* (1 dalam 250) secukupnya hingga memberikan warna merah muda pada kertas fenoltalein *P*. Tambahkan 5 tetes tembaga(II) sulfat *P*: terbentuk endapan kuning hijau yang berubah menjadi cokelat bila dibiarkan

Keasaman Ekstraksi 3,0 g dalam 150 ml air bebas karbon dioksida *P* pada suhu 70° selama lebih kurang 5 menit, aduk sesekali agar tetap terbentuk suspensi. Dinginkan dengan cepat dalam tangas es hingga suhu 20±0,5°, dengan pengadukan mekanik. Saring segera menggunakan pompa isap, tanpa pencucian keringkan endapan dengan saksama dengan pengisapan. Tambahkan 2 tetes timoltalein LP pada 25,0 ml filtrat dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 *N* LV. Pada 25,0 ml filtrat kedua tambahkan 10 ml asam klorida *P*. Dinginkan hingga 15° dan titrasi dengan natrium nitrit 0,1 *MLV* seperti cara yang tertera pada *Titrasi Nitrimetri* <701>: perbedaan volume natrium hidroksida 0,1 *N* yang digunakan dengan volume natrium nitrit 0,1 *M* yang digunakan tidak lebih dari 0,5 ml.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam campuran 20 ml air dan 5 ml natrium hidroksida 1 *N*: larutan jernih dan warna tidak lebih tua dari kuning pucat.

Jarak lebur <1021> Antara 197° dan 200°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 1,0 g yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum<481>

Larutan uji Gunakan pelarut *aseton P*

Larutan baku Gunakan pelarut *aseton P*

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-metanol P-amonium hidroksida P* (17:6:5)

Penampak bercak Gunakan teknik penampakan bercak nomor 11.

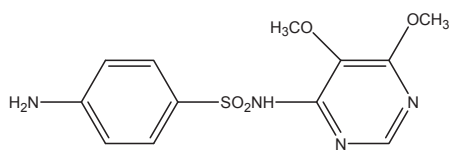
Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titration Nitrimetri* <701>.

Tiap ml natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 27,83 mg C₁₂H₁₄N₄O₂S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFADOKSIN

Sulfadoxine



N¹-(5,6-Dimetoksi-4-pirimidinil)sulfanilamida [2447-57-6]

C₁₂H₁₄N₄O₄S

BM 310,33

Sulfadoksin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₂H₁₄N₄O₄S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Sulfadoksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sulfadoksin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 6 µg per ml dalam *natrium hidroksida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sulfadoksin BPFI*.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 197° dan 200°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *klorofom P-metanol P-dimetilformamida P* (20:2:1).

Penampak bercak Larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* (1 dalam 10).

Pelarut Campuran *etanol P-amonium hidroksida P* (9:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulfadoksin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan aliri dengan uap nitros yang dibuat dengan penambahan *asam sulfat 7 M* tetes demi tetes ke dalam larutan yang mengandung *natrium nitrit P* 10 % dan *kalium iodida P* 3%. Keringkan lempeng pada aliran udara hangat selama 15 menit dan semprot dengan larutan *N*-(1-naftil) etilendiamin dihidroklorida (1 dalam 200) dalam *etanol P*. Tidak ada bercak, selain bercak utama, pada *Larutan uji*, yang lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam fosfat 0,1% Tambahkan 1 ml *asam fosfat P* ke dalam air dan encerkan sampai 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat 0,1%* - *asetonitril P* (83:17), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulfadoksin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* sampai lebih kurang 17% dari volume akhir, lalu encerkan dengan *Larutan asam fosfat 0,1%* sampai tanda untuk memperoleh larutan dengan kadar sulfadoksin lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* sampai lebih kurang 17% dari volume akhir, lalu encerkan dengan *Larutan asam fosfat 0,1%* sampai tanda untuk memperoleh larutan dengan kadar sulfadoksin lebih kurang 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 10 cm x 2 mm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak sulfadiazin tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada 5 kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Sulfadiazin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respon puncak sulfadiazin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET SULFADOKSIN DAN PIRIMETAMIN Sulfadoxine and Pyrimethamine Tablet

Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin mengandung Sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dan Pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sulfadoksin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Pirimetamin BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak sulfadoksin dan pirimetamin, terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *heptan P-kloroform P-larutan metanol P dalam etanol P (1:20)-asam asetat glasial P (4:4:4:1)*.

Larutan baku sulfadoksin Timbang *Sulfadoksin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *amonium hidroksida P-metanol P (1:50)* hingga kadar lebih

kurang 10 mg per ml. Kocok kuat selama 3 menit, dan saring.

Larutan baku pirimetamin Timbang *Pirimetamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *amonium hidroksida P-metanol P (1:50)* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Kocok kuat selama 3 menit, dan saring.

Larutan uji Kocok kuat lebih kurang 700 mg serbuk tablet dalam 50 ml campuran *amonium hidroksida P-metanol P (1:50)* selama 3 menit, dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku sulfadoksin*, *Larutan baku pirimetamin* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel* setebal 0,25 mm. Keringkan bercak dengan udara hangat dan masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga dua per tiga tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml dapar fosfat pH 6,8.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ dan $C_{12}H_{13}ClN_4$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q), sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dan pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat keseragaman kandungan untuk sulfadoksin dan pirimetamin.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran larutan *asam asetat glasial P (1 dalam 100)-asetonitril P (4:1)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah fenasetin larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 500 mg *Sulfadoksin BPFI* dan 25 mg *Pirimetamin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 35 ml *asetonitril P*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku 1 Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan* dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 250-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg sulfadoksin dan 25 mg pirimetamin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 35 ml *asetonitril P* dan kocok selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan saring.

Larutan uji 1 Pipet 25 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 2 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan lima kali penyuntikan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%; resolusi, *R*, antara sulfadoksin dan fenasetin serta antara pirimetamin dan fenasetin berturut-turut tidak kurang dari 1,0 dan 1,0; waktu retensi relatif sulfadoksin, fenasetin dan pirimetamin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7; 1,0; dan 1,3.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$12,5C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Sulfadoksin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku 2*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sulfadoksin terhadap baku internal dalam *Larutan uji 2* dan *Larutan baku 2*. Hitung jumlah dalam mg pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

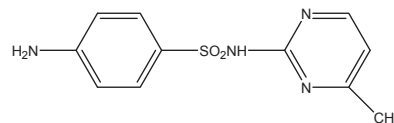
$$0,2C' \left(\frac{R_U'}{R_S'} \right)$$

C' adalah kadar *Pirimetamin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 1*; R_U' dan R_S' berturut-turut adalah perbandingan respons puncak pirimetamin terhadap baku internal dalam *Larutan uji 1* dan *Larutan baku 1*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan tidak tembus cahaya.

SULFAMERAZIN

Sulfamerazine



*N*¹-(4-metil-2-pirimidinil) sulfanilamida [127-79-7]
 $C_{11}H_{12}N_4O_2S$ BM 264,30

Sulfamerazin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{11}H_{12}N_4O_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau hablur; putih atau agak putih kekuningan; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa agak pahit; stabil diudara, tetapi perlahan-lahan menjadi gelap pada pemaparan terhadap cahaya.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Sulfamerazin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *sulfamerazin BPFI*.

B. Pada 20 mg suspensi zat dalam 5 ml air, tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 1 N* sampai larut, kemudian tambahkan 3 tetes *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk endapan hijau pudar dan berubah menjadi abu-abu gelap jika dibiarkan.

Keasaman-kebasaan Ekstraksi 2,0 g zat dengan 100 ml air pada suhu lebih kurang 70° selama 5 menit, dinginkan hingga suhu lebih kurang 20° dan saring. Pada 25 ml filtrat tambahkan 2 tetes *fenolfalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml untuk menghasilkan warna merah muda.

Kerjenihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g dalam campuran 20 ml air dan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*: terbentuk larutan jernih dan berwarna tidak lebih tua dari kuning pucat.

Jarak lebur <1021> Antara 234° dan 239°.

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji gunakan pelarut *dioksan P*.

Larutan baku gunakan pelarut *dioksan P*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P*-*metanol P*-*amonium hidroksida P* (30:12:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

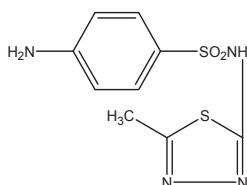
Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titration Nitrimetri* <701>.

Tiap ml natrium nitrit 0,1 M setara dengan 26,43 mg C₁₁H₁₂N₄O₂S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah baik, tidak tembus cahaya

SULFAMETIZOL

Sulfamethizole



N¹-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) sulfanilamida [144-82-1]
C₉H₁₀N₄O₂S₂ BM 270,32

Sulfametizol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₉H₁₀N₄O₂S₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih; rasa agak pahit; praktis tidak berbau; tidak berbau hidrogen sulfida.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; sangat mudah larut dalam amonium hidroksida, dalam kalium hidroksida dan natrium hidroksida; larut dalam asam mineral encer dan dalam aseton; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding *Sulfametizol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *sulfametizol BPFI*.

B. Pada lebih kurang 100 mg zat tambahkan 5 ml *asam klorida 3 N*, dididihkan perlahan selama 5 menit. Dinginkan dalam tangas es, tambahkan 4 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100), tambahkan air hingga 10 ml, kemudian letakkan dalam tangas es selama 10 menit. Ke dalam 5 ml campuran yang telah didinginkan, tambahkan larutan 50 mg *2-naftol P* dalam 2 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10): terbentuk endapan merah jingga dan akan menjadi lebih gelap jika dididihkan.

C. Suspensikan lebih kurang 20 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 1 N* sampai larut, kemudian tambahkan 2 atau 3 tetes *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk endapan hijau terang dan tidak berubah bila dididihkan.

D. Waktu retensi puncak utama kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Keasaman Ekstrasi 2,0 g zat dengan 100 ml air pada suhu lebih kurang 70° selama 5 menit, dinginkan segera hingga suhu lebih kurang 20°, saring. Pada 25,0 ml filtrat tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml untuk menetralkan larutan. Simpan sisa filtrat untuk uji *Klorida* dan *sulfat*.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air dan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*: larutan jernih dan tidak lebih tua dari kuning pucat.

Jarak lebur <1021> Antara 208° dan 212°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan 25,0 ml filtrat yang diperoleh dari uji *Keasaman*: tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan menggunakan 25,0 ml filtrat yang diperoleh dari uji *Keasaman*: tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Gunakan *aseton P*.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P*-asam asetat glasial *P* (69:30:1) saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *sulfametizol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Encerkan sejumlah volume larutan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar 8 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan sejumlah larutan secara kuantitatif dengan *Fase Gerak* hingga kadar lebih kurang 8 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *LI* ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *sulfametizol*, $C_9H_{10}N_4O_2S_2$, dalam zat yang di gunakan dengan rumus:

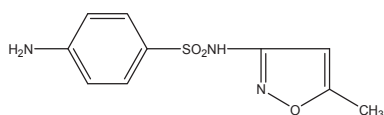
$$2,5C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sulfametizol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFAMETOKSAZOL

Sulfamethoxazole



*N*¹-(5 metil-3-isoksazolil)sulfanilamida [723-46-6]
 $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ BM 253,28

Sulfametoksazol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam eter dan dalam kloroform; mudah larut dalam aseton dan dalam larutan natrium hidroksida encer; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Sulfanilamida BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sulfametoksazol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sulfametoksazol BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%

C. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 2 ml *asam klorida P*, tambahkan 3 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100) dan 1 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) yang berisi 10 mg *2-naftol P*: terbentuk endapan merah jingga.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 168° dan 172°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Sulfanilamida dan Asam sulfanilat Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etanol P*-*n*-heptan *P*-*kloroform P*-asam asetat glasial *P* (25:25:25:7).

Penampak bercak Buat larutan dengan 100 mg *p*-dimetilaminobenzaldehida *P* dalam 1 ml *asam klorida P*.

Larutan baku Larutkan 100 mg *Sulfametoksazol BPFI* dalam 0,10 ml *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* secukupnya hingga 10,0 ml

Larutan acuan Larutkan 20 mg *Sulfanilamida BPFI* dan 20 mg *asam sulfanilat P* dalam 10 ml *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* hingga 100 ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 0,10 ml *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* hingga 10,0 ml

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku*, 25 µl *Larutan acuan* dan 10 µl *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel, biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan encerkan dengan *etanol P* hingga 100 ml. Harga R_f sulfametoksazol, sulfanilamida dan asam sulfanilat berturut-turut lebih kurang 0,7; 0,5 dan 0,1. Bercak sulfanilamida dan asam sulfanilat yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan acuan*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 20 ml *asam asetat glasial P* dan 40 ml air, tambahkan 15 ml *asam klorida P*. Dinginkan hingga 15°, dan segera titrasi dengan *natrium nitrit 0,1 M LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel dan platina.

*Tiap ml natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 25,33 mg C₁₀H₁₁N₃O₃S*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI SULFAMETOKSAZOL DAN TRIMETOPRIM

Sulfamethoxazole and Trimethoprim Injection

Injeksi Sulfametoksazol dan Trimetoprim adalah larutan steril sulfametoksazol dan trimetoprim dalam *Air untuk injeksi* yang jika diencerkan dengan *Injeksi Dekstrosa* sesuai untuk infus intravena. Mengandung sulfametoksazol, C₁₀H₁₁N₃O₃S dan trimetoprim, C₁₄H₁₈N₄O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Trimetoprim BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Sulfanilamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum

digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Asam Sulfanilat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku 2 Uji 1* (R_f lebih kurang 0,5) dan *Larutan baku 1 Uji 2* (R_f lebih kurang 0,7) seperti yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 0,5 ml per kg.

pH <1071> Antara 9,5 dan 10,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Kemurnian kromatografi

UJI 1 (Untuk produk urai trimetoprim) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (97:7,5:1).

Penampak bercak Buat campuran sejumlah volume sama larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 10) dan larutan *kaliun besi(III) sianida P* (1 dalam 20) yang dibuat segar.

Larutan asam klorida Encerkan 2,0 ml *asam klorida 3 N* dengan air hingga 100 ml.

Pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar 48 mg per ml.

Larutan baku 2 Encerkan sejumlah volume *Larutan baku 1* dengan *Pelarut* hingga kadar 240 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 48 mg trimetoprim dan 240 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca. Tambahkan 15 ml *Larutan asam klorida* dan campur. Tambahkan 15 ml *kloroform P*, kocok selama 30 detik dan sentrifus pada kecepatan tinggi selama 3 menit. Masukkan beningan ke dalam corong pisah 125 ml. Ekstraksi lapisan kloroform dalam tabung sentrifuga dengan 15 ml *Larutan asam klorida*, sentrifus pada kecepatan tinggi dan tambahkan beningan ke dalam corong pisah. Tambahkan 2 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) ke dalam corong pisah ini dan ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, kumpulkan lapisan organik dalam labu Erlenmeyer 125 ml. Uapkan kloroform dengan aliran *nitrogen P* sampai kering. Larutkan residu dalam 1 ml *Pelarut*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2*

pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tidak kurang dari 12 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Amati di bawah cahaya UV 254 nm. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan amati secara visual. Harga R_f bercak trimetoprim dan produk urainya berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 0,6 hingga 0,7. Ukuran dan intensitas seluruh bercak pada R_f lebih kurang 0,6 sampai 0,7 dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak pada R_f lebih kurang 0,5 dari *Larutan baku 2* dengan perbedaan tidak lebih dari 0,5%. [Catatan Mungkin ada bercak dari bahan eksipien pada R_f lebih kurang 0,1.]

UJI 2 (Untuk sulfanilamida dan asam sulfanilat) Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Campuran etanol-metanol Buat campuran *etanol mutlak P-metanol P* (95:5).

Fase gerak Buat (*Campuran etanol-metanol-heptan P-kloroform P-asam asetat glasial P* (30:30:30:10).

Penampak bercak modifikasi Ehrlich Larutkan lebih kurang 100 mg *p-dimetil aminobenzaldehida P* dalam 1 ml *asam klorida P* dan encerkan dengan *etanol P* hingga 100 ml.

Larutan amonium hidroksida Encerkan 1,0 ml *amonium hidroksida P* dengan *Campuran etanol-metanol* hingga 100 ml.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Sulfametoksazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Sulfanilamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Asam Sulfanilat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida*. Pipet 3 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 32 mg trimetoprim dan 160 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam gelas ukur 25 ml, encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* hingga 16 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan baku 3* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 cm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat tidak kurang dari 12 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan di udara hingga kering. Semprot dengan *Penampak bercak*

modifikasi Ehrlich dan biarkan lempeng selama 15 menit. Harga R_f bercak sulfametoksazol lebih kurang 0,7. Ukuran dan intensitas seluruh bercak pada R_f lebih kurang 0,5 atau 0,1 dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari berturut-turut bercak *Larutan baku 2* dan *Larutan baku 3*, dengan perbedaan tidak lebih dari 0,5% sulfanilamida dan 0,3% asam sulfanilat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Suspensi Oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 80 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, dan trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sulfametoksazol BPFI* atau *Trimetoprim BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi dalam ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sulfametoksazol atau trimetoprim dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I dan dapat dikemas dalam wadah dosis ganda 50 ml.

Penandaan Pada etiket dicantumkan injeksi harus diencerkan dengan Injeksi Dekstrosa 5% sebelum digunakan.

SUSPENSI ORAL SULFAMETOKSAZOL DAN TRIMETOPRIM

Sulfamethoxazole and Trimethoprim Oral Suspension

Suspensi oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim mengandung Sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ dan Trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum

digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Sulfametoksazol N₄-Glukosida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Sulfanilamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Asam Sulfanilat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Trimetoprim BPFI*; tidak boleh dikeringkan simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku 2 Uji 1* (R_f lebih kurang 0,7) dan *Larutan baku 1 Uji 2* (R_f lebih kurang 0,7) seperti yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5.

Etanol <1041> *Metode II* Tidak lebih dari 0,5% C₂H₅OH.

Kemurnian kromatografi

Uji 1 (Untuk produk urai trimetoprim) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:3).

Pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P* (8:2).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan baku 2 Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku 1*, encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 40 mg trimetoprim ke dalam corong pisah. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 25 ml *Pelarut* dan kumpulkan ekstrak dalam labu Erlenmeyer 125ml. Uapkan ekstrak dengan bantuan aliran udara, di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 2,0 ml *Pelarut* dan sentrifus.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tidak kurang dari 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat biarkan di udara hingga kering. Amati di bawah cahaya UV 254 nm. Harga R_f bercak trimetoprim dan produk urainya berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 0,3 hingga 0,5. Ukuran dan

intensitas seluruh bercak pada R_f lebih kurang 0,3 sampai 0,5 dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak pada R_f lebih kurang 0,7 dari *Larutan baku 2* setara dengan tidak lebih dari 0,5%.

Uji 2 (Untuk sulfanilamida, asam sulfanilat dan sulfametoksazol N₄ glukosida) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran etanol-metanol Buat campuran *etanol mutlak P-metanol P* (95:5).

Fase gerak Buat campuran (*Campuran etanol-metanol*)-*heptan P-kloroform P-asam asetat glasial P* (25:25:25:7).

Penampak bercak modifikasi Ehrlich Larutkan 100 mg *p-dimetilaminobenzaldehid P* dalam 1 ml *asam klorida P* dan encerkan dengan *etanol P* hingga 100 ml.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Sulfametoksazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 1 ml *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Sulfanilamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 5 ml *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Asam Sulfanilat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 5 ml *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 4 Timbang saksama lebih kurang 3 mg *Sulfametoksazol N₄-Glukosida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 5 ml *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg sulfametoksazol masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10 ml *amonium hidroksida P*. Tambahkan 50 ml *metanol P*, kocok selama 3 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sentrifus selama 3 menit.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 50 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan *Larutan baku 4* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tidak kurang dari 12 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan di udara hingga kering. Semprot dengan *Penampak bercak modifikasi Ehrlich* dan biarkan lempeng selama 15 menit. Harga R_f bercak sulfametoksazol lebih kurang 0,7. Seluruh ukuran dan intensitas bercak pada R_f lebih kurang 0,5; 0,1 dan 0,3

dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari berturut-turut bercak *Larutan baku* 2, *Larutan baku* 3 dan *Larutan baku* 4 yang sesuai dengan tidak lebih dari 0,5% untuk sulfanilamida; 0,3% untuk asam sulfanilat dan 3,0% untuk sulfametoksazol N₄-glukosida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 1400 ml air, 400 ml *asetonitril P* dan 2,0 ml *triethylamin P* ke dalam labu tentukur 2000-ml, campur. Diamkan hingga suhu ruang dan atur pH hingga 5,9±0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,2 N* atau *asam asetat glasial P* (1 dalam 100). Encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFi* dan *Sulfametoksazol BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut 0,32 mg per ml dan 0,32 *J* mg per ml. *J* adalah perbandingan jumlah sulfametoksazol yang tertera pada etiket, dalam mg terhadap jumlah trimetoprim yang tertera pada etiket, dalam mg. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 80 mg sulfametoksazol masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml dengan bantuan lebih kurang 30 ml *metanol P*. Sonikasi campuran selama lebih kurang 10 menit sambil sesekali dikocok. Diamkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, kocok dan sentrifus. Pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif trimetoprim dan sulfametoksazol berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,8; resolusi, *R*, antara sulfametoksazol dan trimetoprim tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan puncak trimetoprim dan sulfametoksazol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfametoksazol, C₁₀H₁₁N₃O₃S dan trimetoprim, C₁₄H₁₈N₄O₃, dalam tiap ml suspensi oral dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sulfametoksazol BPFi* atau *Trimetoprim BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume suspensi oral dalam ml yang digunakan dalam membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak sulfametoksazol atau trimetoprim dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET SULFAMETOKSAZOL DAN TRIMETOPRIM

Sulfamethoxazole and Trimethoprim Tablet

Tablet Sulfametoksazol dan Trimetoprim mengandung Sulfametoksazol, C₁₀H₁₁N₃O₃S dan Trimetoprim, C₁₄H₁₈N₄O₃, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Trimetoprim BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Sulfametoksazol BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P-isopropil alkohol P-dietilamin P* (6:5:1)

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 4 mg trimetoprim ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 8 ml *metanol P*, hangatkan selama beberapa menit di atas tangas uap sambil sering dikocok. Dinginkan, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, sentrifus sebentar.

Larutan baku Trimetoprim Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,4 mg per ml

Larutan baku Sulfametoksazol Timbang saksama sejumlah *Sulfametoksazol BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 2 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku Trimetoprim*, *Larutan baku Sulfametoksazol* pada lempeng kromatografi *silika gel*, keringkan dengan aliran udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga *R_f* bercak trimetoprim dan sulfametoksazol yang diperoleh dari *Larutan uji* sama dengan harga *R_f* yang diperoleh dari *Larutan baku* yang sesuai berturut-turut; lebih kurang 0,3 dan lebih kurang 0,5.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 *N*

Alat tipe 1: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ dan trimetoprim $C_{14}H_{18}N_4O_3$ yang terlarut menggunakan cara pada Prosedur seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan penyesuaian volumetrik seperti pada *Kromatografi* <931>. Hitung persentase masing-masing zat aktif yang terlarut dengan membandingkan respons puncak yang diperoleh dari alikuot dengan respons puncak dari komponen yang sesuai yang diperoleh dari larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ dan trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 1400 ml air, 400 ml asetonitril *P* dan 2,0 ml trietilamin *P* ke dalam labu tentukur 2000-ml, campur. Diamkan hingga suhu ruang dan atur pH hingga $5,9 \pm 0,1$ dengan penambahan natrium hidroksida 0,2 *N* atau asam asetat glasial *P* (1 dalam 100). Encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas $0,45 \mu m$ dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Trimetoprim *BPFI* dan Sulfametoksazol *BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dalam metanol *P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,32 mg per ml dan 0,32 *J* mg per ml. (*J* adalah perbandingan jumlah dalam mg sulfametoksazol yang tertera pada etiket terhadap jumlah dalam mg trimetoprim yang tertera pada etiket dalam sediaan). Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga kadar Trimetoprim *BPFI* lebih kurang 0,032 mg per ml dan Sulfametoksazol *BPFI* lebih kurang 0,032 *J* mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml metanol *P* dan sonikasi selama 5 menit sambil sering dikocok. Biarkan hingga suhu kamar, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 5 ml filtrat jernih ke dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara sulfametoksazol dan trimetoprim tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak

lebih dari 2,0 %. Waktu retensi relatif trimetoprim dan sulfametoksazol berturut-turut adalah 1,0 dan 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ dan trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

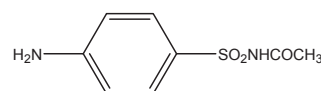
$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Baku pembanding *FI* yang sesuai dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons analit yang sesuai diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFASETAMIDA

Sulfacetamide



N-Sulfanililasetamida [144-80-9]

$C_8H_{10}N_2O_3S$

BM 214,24

Sulfasetamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_8H_{10}N_2O_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa asam khas. Larutan dalam air peka terhadap cahaya, tidak stabil dalam suasana asam dan dalam alkali kuat.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam eter; mudah larut dalam asam mineral encer, dalam larutan kalium hidroksida dan dalam larutan natrium hidroksida; larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding Sulfasetamida *BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Sulfasetamida *BPFI*.

B. Panaskan perlahan-lahan lebih kurang 500 mg zat dalam tabung reaksi hingga mendidih, dinginkan;

terbentuk cairan berminyak disertai bau khas asetamida, terbentuk kondensasi pada dinding tabung (*berbeda dari sublimat sulfadiazin, sulfamerazin, sulfametazin dan sulfapirazin, yang berbentuk padat pada suhu ruang*).

Keasaman Larutan (1 dalam 150) bereaksi asam terhadap lakmus P.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 5 ml *natrium hidroksida 1 N*: terjadi warna kuning hingga kuning pucat dan hanya terbentuk sedikit kekeruhan.

Jarak lebur <1021> *Metode I* antara 181° dan 184°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan dengan mendigesti 1 g zat dengan 50 ml air pada suhu 70° selama 5 menit, dinginkan segera hingga suhu ruang dan saring; 25 ml filtrat mengandung sulfat tidak lebih dari sulfat yang terkandung dalam 0,2 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Titration Nitrimetri* dalam *Titrasi* <471>.

*Tiap ml natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 21,42 mg C₈H₁₀N₂O₃.S*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFASSETAMIDA NATRIUM

Sulfacetamide Sodium

N-sulfanililasetamida garam mononatrium monohidrat [6209-17-2]

C ₈ H ₉ N ₂ NaO ₃ S.H ₂ O	BM 254,24
Anhidrat [127-56-0]	BM 236,23

Sulfasetamida Natrium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₈H₉N₂NaO₃S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Sulfasetamida Natrium BPFI*; lakukan *Penetapan kadar* air secara titrimetri saat digunakan. Bahan ini sangat higroskopis, simpan di atas silika gel. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 1 g zat dalam 25 ml air, atur pH antara 4 dan 5 dengan penambahan *asam asetat 6 N* dan saring. Cuci endapan dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: terbentuk hablur yang melebur antara 180° dan 184°.

B. Timbang lebih kurang 500 mg sulfasetamida yang diperoleh dari *Identifikasi A*, masukkan ke dalam tabung reaksi dan panaskan dengan hati-hati hingga mendidih: terbentuk cairan berminyak disertai bau khas asetamida, terbentuk kondensasi pada dinding tabung (*berbeda dari sublimat sulfadiazin, sulfamerazin dan sulfametazin yang berbentuk padat pada suhu ruang*).

C. Filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 5 tetes *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk endapan hijau muda kebiruan yang tidak berubah jika didiamkan.

E. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 10 ml larutan *asam klorida P* (1:10). Pada setengah bagian dari larutan tersebut, tambahkan 2 ml *trinitrofenol LP*: terbentuk flokulen sangat berat atau endapan seperti gelatin. Pada sisa larutan tambahkan 3 tetes *formaldehida LP*: terbentuk endapan putih, bila didiamkan berubah menjadi jingga (*berbeda dari sulfametoksipiridazin*).

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 20.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 ml air dan tambahkan 5 tetes *natrium sulfida LP* yang dibuat segar: terjadi warna yang tidak lebih gelap dari pembanding yang dibuat dari 25 ml air; 2,0 ml *Larutan baku timbal* seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> dan 5 tetes *natrium sulfida LP*.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan *metanol P* sebagai pelarut.

Larutan baku Gunakan *metanol P* sebagai pelarut.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-metanol P-amonium hidroksida P* (17:6:5).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titration Nitrimetri* pada *Titration* <471>.

Tiap ml natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 23,62 mg $C_8H_9N_2NaO_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETES MATA SULFASSETAMIDA NATRIUM Sulfacetamida Sodium Ophthalmic Solution

Tetes Mata Sulfasetamida Natrium adalah larutan steril mengandung Sulfasetamida Natrium, $C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung dapar, stabilisator dan zat antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding Sulfasetamida Natrium BPFI; lakukan *Penetapan kadar* air secara titrimetri saat digunakan. Bahan ini sangat higroskopis, simpan di atas silikagel. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume tertentu larutan setara dengan lebih kurang 1 g sulfasetamida natrium ke dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 25 ml. Atur pH antara 4 dan 5 dengan penambahan *asam asetat 6 N* dan saring. Cuci endapan dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: zat yang terbentuk melebur pada suhu antara 180° dan 184° , dan memberikan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi B, D dan E* dalam *Sulfasetamida Natrium*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <391>.

Fase gerak Buat campuran *air-metanol P-asam asetat glasial P* (89:10:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg Sulfasetamida Natrium BPFI, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 40 ml. Tambahkan 10,0 ml larutan *metanol P* (1 dalam 5) tutup dan kocok menggunakan vorteks selama lebih kurang 3 menit hingga larut. Tambahkan 7,5 ml *heptan P*, tutup dan kocok menggunakan vorteks selama 3 menit lagi. Sentrifus untuk memisahkan lapisan cairan, buang lapisan atas heptan. Pindahkan 3,0 ml lapisan bawah ke dalam labu

tentukur 500-ml, tambahkan larutan *metanol P* (1 dalam 5) sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan yang baru dikocok dan bebas gelembung, setara dengan lebih kurang 100 mg sulfasetamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan campuran *air-metanol P* (4:1) sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 3 mg sulfanilamida dalam 100 ml *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, resolusi, *R*, antara puncak sulfasetamida dan sulfanilamida tidak kurang dari 3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

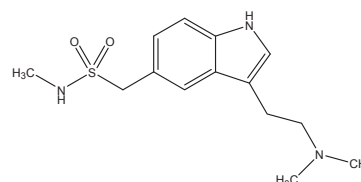
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama lebih kurang 90 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfasetamida natrium, $C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$, dalam larutan yang digunakan dengan rumus:

$$3,33 C \left(\frac{254,24}{236,23} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Sulfasetamida Natrium BPFI dalam μ g per ml *Larutan baku* dihitung sebagai zat anhidrat; 254,24 dan 236,23 berturut-turut adalah bobot molekul sulfasetamida natrium monohidrat dan sulfasetamida natrium anhidrat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat, simpan ditempat sejuk.

SUMATRIPTAN Sumatriptan



3-[2-(Dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metan
sulfonamida [103628-46-2]
 $C_{14}H_{21}N_3O_2S$

BM 295,40

Sumatriptan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{21}N_3O_2S$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Sumatriptan BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin. *Sumatriptan Suksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Sumatriptan Suksinat BPFI*. *Cemaran Senyawa Sejenis Sumatriptan Suksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sumatriptan BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Senyawa sejenis A Sumatriptan Tidak lebih dari 0,6%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium asetat 10 N Larutkan 77,1 g amonium asetat *P* dalam 100 ml air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan amonium asetat 10 N* (9:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *Fase gerak* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 6,25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A sumatriptan. Hitung persentase senyawa sejenis A sumatriptan, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{495,7}{613,8} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

495,7 dan 613,8 berturut-turut adalah bobot molekul senyawa sejenis A sumatriptan dan senyawa sejenis A sumatriptan suksinat; C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar Sumatriptan dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A sumatriptan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Dapar Larutkan lebih kurang 1,7 ml *dibutilamin P*; 0,6 ml *asam fosfat P* dan 3,9 g *natrium fosfat dihidratmonobasa P* dalam air. Atur pH hingga lebih kurang 7,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (3:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan identifikasi Buat larutan *Cemaran Senyawa Sejenis Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dan sumatriptan berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dengan puncak sumatriptan tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak seperti tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Tabel

Nama senyawa	Waktu retensi relatif	Batas (%)
[3-[2-(Dimetilamino N-oksida)etil]-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	±0,3	0,2
[3-[2-(Metilamino)etil]-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	±0,6	0,5
Senyawa sejenis C sumatriptan suksinat	±0,9	0,5
Sumatriptan	1,0	-
3-[2-(Aminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	±0,4	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,1
Total cemaran	-	1,5

[Catatan Perhitungan total cemaran termasuk jumlah senyawa sejenis A sumatriptan, yang ditetapkan dalam uji Senyawa sejenis A sumatriptan]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Larutkan 3,9 g natrium fosfat monobasa dihidrat P dalam air. Atur pH hingga lebih kurang 6,5 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P 50 %, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Campur 750 ml larutan dengan 250 ml asetonitril P.

Dapar Larutkan lebih kurang 1,7 ml dibutilamin P; 0,6 ml asam fosfat P dan 3,9 g natrium fosfat monobasa dihidrat P dalam air. Atur pH hingga lebih kurang 6,5 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P 50 %, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar*-asetonitril P (3:1). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Sumatriptan Suksinat BPLI dan Senyawa Sejenis C Sumatriptan Suksinat BPLI, larutkan dalam Pengencer hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,28 mg per ml dan 0,14 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Sumatriptan Suksinat BPLI, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dan sumatriptan berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dengan puncak sumatriptan tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

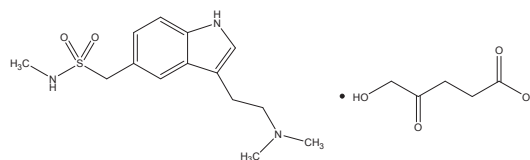
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sumatriptan, C₁₄H₂₁N₃O₂S, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{295,4}{413,5} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Sumatriptan Suksinat BPLI dalam mg per ml Larutan baku; 295,4 dan 413,5 berturut-turut adalah bobot molekul sumatriptan dan sumatriptan suksinat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sumatriptan dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Terlindung dari pembekuan dan simpan di bawah suhu 30°.

SUMATRIPTAN SUKSINAT Sumatriptan Succinate



3-[2-(Dimetilamino)etil]-N-metilindol-5-metansulfonamida suksinat (1:1) [103628-48-4]

C₁₄H₂₁N₃O₂S.C₄H₆O₄

BM 413,49

Sumatriptan Suksinat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₄H₂₁N₃O₂S.C₄H₆O₄, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam diklorometan.

Baku pembanding *Sumatriptan Suksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Sumatriptan Suksinat*. *Cemaran Sejenis Sumatriptan Suksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sumatriptan Suksinat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat Tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium asetat 10 N Larutkan 77,1 g amonium asetat *P* dalam 100 ml air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan amonium asetat 10 N* (9:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6,25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A sumatriptan suksinat.

Hitung persentase senyawa sejenis A sumatriptan, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{495,7}{613,8} \right) \left(\frac{413,5}{295,4} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

495,7 dan 613,8 berturut-turut adalah bobot molekul senyawa sejenis A sumatriptan dan senyawa sejenis A sumatriptan suksinat; 413,5 dan 295,4 berturut-turut adalah bobot molekul sumatriptan suksinat dan sumatriptan; C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar sumatriptan suksinat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A sumatriptan suksinat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Dapar Larutkan lebih kurang 1,7 ml *dibutilamin P*; 0,6 ml *asam fosfat P* dan 3,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam air. Atur pH hingga lebih kurang 7,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50 %, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (4:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan identifikasi Buat larutan *Cemaran Senyawa Sejenis Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,8 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Setelah kriteria resolusi terpenuhi, lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak seperti tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Tabel

Senyawa sejenis	Perkiraan waktu retensi relatif	Batas (%)
[3-[2-(Dimetilamino)N-oksida etil]-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	0,3	0,2
3-[2-(Aminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	0,4	0,1
[3-[2-(Metilamino)etil]-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	0,6	0,5
Senyawa sejenis C sumatriptan suksinat	0,9	0,5
Sumatriptan	1,0	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	1,5

[Catatan Perhitungan total cemaran termasuk senyawa sejenis A sumatriptan, yang ditetapkan dalam uji Senyawa sejenis A sumatriptan]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 2,97 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 600 ml air. Atur pH hingga lebih kurang 6,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%, encerkan dengan air hingga 750 ml, tambahkan 250 ml *asetonitril P*.

Fase gerak Larutkan 1,7 ml *dibutilamin P*; 0,6 ml *asam fosfat P* dan 3,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 750 ml air. Atur pH hingga 6,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Campur 800 ml larutan dengan 200 ml *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Sumatriptan Suksinat BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Sumatriptan Suksinat BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,28 mg per ml dan 0,14 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sumatriptan Suksinat BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dan sumatriptan berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa

sejenis C sumatriptan suksinat dengan puncak sumatriptan tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, sumatriptan suksinat, $C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar sumatriptan suksinat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Terlindung dari pembekuan dan simpan di bawah suhu 30°.

INJEKSI TALIMUM ²⁰¹Ti Klorida Talium ²⁰¹Ti Chloride Injection

TICI

Injeksi Talium ²⁰¹Ti Klorida adalah larutan Talium radioaktif (²⁰¹Ti) dalam air, steril dan isotonis, dalam bentuk talium (I) klorida, untuk pemberian intravena. Mengandung ²⁰¹Ti dalam bentuk talium(I) klorida tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (µCi atau mCi) per ml, pada waktu dan tanggal kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas bentuk kimia lain tidak lebih dari 5,0% radioaktivitas total. Injeksi dapat mengandung pengawet dan penstabil.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 167 KeV dan puncak energi lain 135 KeV yang sama dengan ²⁰¹Ti yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per ml injeksi; V adalah jumlah dosis

maksimum yang dianjurkan, dalam ml, pada waktu dan tanggal kadaluarsa.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5.

Kemurnian radiokimia Rendam kertas selulosa poliasetat 2,5 cm x 15 cm dalam *dinatrium etilendiamina tetraasetat 0,05 M* selama 45 menit sampai 60 menit. Angkat kertas pada bagian pinggir hati-hati menggunakan pinset dan letakkan antara dua lembar kertas isap untuk menghilangkan sisa larutan. Totolkan tidak kurang dari 5 µl dari campuran sama banyak Injeksi Talium Klorida ²⁰¹Tl dan *dinatrium etilendiamina tetraasetat 0,05 M* di tengah kertas dan beri tanda. Letakkan kertas pada bejana elektroforesis yang kedua sisinya berisi larutan *dinatrium etilendiaminatetraasetat 0,05 M* sama banyak. Pastikan kedua ujung kertas tercelup dalam pelarut di kedua sisi. Tutup dan lakukan elektroforesis pada 250 volt selama 30 menit. Angkat kertas dari bejana elektroforesis dan biarkan mengering di udara tanpa kertas isap. Tetapkan radioaktivitas menggunakan penatah dan alat pencacah yang sesuai. Tidak kurang dari 95,0% radioaktivitas pada kertas bergerak menuju katoda sebagai satu bercak.

Kemurnian radionuklida Lakukan penetapan radioaktivitas tiap cemaran radionuklida menggunakan alat pencacah yang sesuai, seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*. Tidak kurang dari 95,0% radioaktivitas total adalah talium-201; tidak lebih dari 2,0%, 0,3% dan 2,7% berasal dari masing-masing talium-200 (waktu paro 26,1 jam), timbal-203 (waktu paro 52,02 jam) dan talium-202 (waktu paro 12,23 hari).

Talium

Larutan baku talium Timbang saksama lebih kurang 235 mg talium (I) klorida, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* yang mengandung *benzilalkohol P 0,9%* sampai tanda hingga diperoleh kadar 2 µg talium per ml.

Prosedur Pipet secara terpisah 1 ml *Larutan baku talium* dan 1 ml injeksi ke dalam tabung reaksi tertutup putar. Campur hati-hati 18 ml *asam nitrat P* dan 82 ml *asam klorida P*; tambahkan 2 tetes campuran ini ke dalam tiap tabung. Tambahkan 1 ml larutan *asam sulfosalisilat P* (1 dalam 10). Tambahkan 2 tetes *asam klorida 12 N* dan 4 tetes larutan *rodamin B P* (50 mg *rodamin B P* dilarutkan dalam *asam klorida P* sampai 100,0 ml) tambahkan 1 ml *diisopropil eter P*. Tutup tabung rapat-rapat; kocok dengan tangan selama 1 menit tepat, tutup dibuka sedikit untuk mengurangi tekanan; kemudian tutup kembali; biarkan lapisan terpisah. Masukkan 0,5 ml lapisan *diisopropil eter P* dari tiap tabung ke dalam tabung lain. Bandingkan warna kedua larutan: warna lapisan eter injeksi tidak lebih gelap dari warna *larutan baku talium*.

Besi Teteskan secara terpisah ke dalam lekuk pelat tetes 0,1 ml injeksi dan 0,1 ml *larutan baku besi*, seperti tertera pada *Uji Batas Besi <331>*, yang diencerkan dengan air hingga kadar 5 µg per ml. Tambahkan pada tiap lekuk 0,1 ml larutan *hidroksilamin hidroklorida P* (1 dalam 10), 1 ml larutan *natrium asetat P* (1 dalam 4) dan 0,1 ml larutan *dipiridil P 0,5%* (500 mg 2,2'-*dipiridil P* dilarutkan dalam 100 ml air yang mengandung 0,15 ml *asam klorida P*) dan campur. Setelah 5 menit, warna injeksi tidak lebih gelap dari warna *Larutan baku besi*.

Tembaga

Larutan baku tembaga Larutkan 982 mg *tembaga(II) sulfat P* dalam 1000 ml *asam klorida 0,1 N*. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda, hingga diperoleh kadar 5 µg tembaga per ml.

Prosedur Teteskan secara terpisah ke dalam lekuk pelat tetes 0,2 ml injeksi dan 0,2 ml *Larutan baku tembaga*. Pada tiap lekuk tambahkan 0,2 ml air, 0,1 ml larutan besi tiosianat (1,5 g *besi(III) klorida P* dan 2 g *kaliun tiosianat P* dilarutkan dalam air hingga 100,0 ml). Campur, tambahkan 0,1 ml larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 100) dan campur. Waktu dibutuhkan Injeksi Talium ²⁰¹Tl Klorida untuk menghilangkan warna sama atau lebih lama dari waktu yang dibutuhkan *Larutan baku tembaga*.

Syarat lain *Memenuhi syarat Injeksi*, kecuali bahwa injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas dilakukan pada hari akhir produksi dan bahwa tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada penetapan Volume dalam wadah.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (µCi atau mCi) per ml injeksi Talium ²⁰¹Tl Klorida menggunakan alat pencacah seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada penandaan juga tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) jumlah ²⁰¹Tl sebagai talium(I) klorida yang dinyatakan dalam MBq (µCi atau mCi) jumlah dan kadar dalam MBq (µCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) waktu dan tanggal kadaluarsa, (4) Pernyataan "awas bahan radioaktif", (5) Informasi bahwa dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) waktu paro ²⁰¹Tl adalah 73,1 jam.

TALK

Talcum

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat.

Pemerian Serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu. Berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran.

Identifikasi Campur lebih kurang 200 mg *natrium karbonat anhidrat P* dengan 2 g *kalium karbonat anhidrat P*, dan lebur dalam krus platina. Setelah melebur tambahkan 100 mg zat dan teruskan pemanasan sampai melebur sempurna. Dinginkan dan pindahkan campuran tersebut ke dalam gelas piala atau cawan dengan pertolongan lebih kurang 50 ml air panas. Tambahkan *asam klorida P* ke dalam larutan hingga tak terbentuk gas lagi, kemudian tambahkan lagi 10 ml asam dan uapkan campuran di atas tangas uap sampai kering, dinginkan, tambahkan 20 ml air, dididihkan dan saring: sisa yang tidak larut adalah silika. Pada 5 ml filtrat tambahkan lebih kurang 2 g *amonium klorida P* dan 5 ml *amonium hidroksida 6 N*. Saring bila perlu, dan pada filtrat tambahkan *natrium fosfat dibasa LP*: terbentuk endapan hablur putih magnesium amonium fosfat.

Batas mikroba <51> Angka Lempeng total tidak lebih dari 500 per g.

Keasaman-kebasaan dan zat yang larut Netral dan tidak lebih dari 0,1%. Dididihkan 10 g dengan 50 ml air selama 30 menit. Tambahkan air sewaktu-waktu untuk menjaga supaya volume tetap seperti semula dan saring: filtrat bereaksi netral terhadap *kertas lakmus P*. Uapkan setengah bagian filtrat hingga kering, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: sisa tidak lebih dari 5 mg.

Zat larut dalam asam Tidak lebih dari 2,0%. Ekstraksi 1,00 g dengan 20 ml *asam klorida 3 N* pada suhu 50° selama 15 menit, tambahkan air untuk menjaga supaya volume tetap seperti semula, kocok dan saring. Pada 10 ml filtrat tambahkan 1 ml *asam sulfat 2 N*, uapkan hingga kering dan pijarkan hingga bobot tetap; bobot sisa tidak lebih dari 10 mg.

Susut pemijaran <1111> Tidak lebih dari 6,5%; lakukan pemijaran pada suhu 1000° sampai bobot tetap, menggunakan lebih kurang 1 g yang ditimbang saksama.

Besi larut dalam air Asamkan setengah bagian sisa filtrat yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan dan zat yang larut* dengan *asam klorida P* dan tambahkan 1 ml *kalium ferisianida LP*: tidak terjadi warna biru.

Arsen, Logam berat dan Timbal

Larutan uji Masukkan 10,0 g zat ke dalam labu 250 ml dan tambahkan 50 ml *asam klorida 0,5 N*.

Refluks di atas tangas uap selama 30 menit, dinginkan. Pindahkan campuran ke dalam gelas piala dan biarkan mengendap. Enaptuankan beningan, saring melalui kertas saring tebal dan kuat dengan kecepatan sedang ke dalam labu tentukur 100-ml; biarkan sebanyak mungkin endapan dalam gelas piala. Cuci endapan dan gelas piala tiga kali, tiap kali dengan 10 ml air panas, enaptuankan tiap hasil cucian melalui penyaring ke dalam labu. Akhirnya cuci kertas saring dengan 15 ml air panas, dinginkan dan saring pada suhu kamar, encerkan dengan air sampai tanda. Gunakan *Larutan uji* ini untuk pengujian berikut:

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan 10 ml *Larutan uji*.

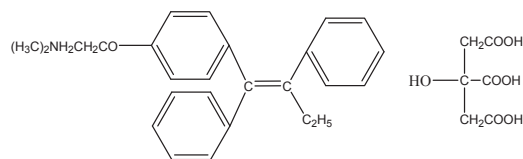
Logam berat <371> Tidak lebih dari 40 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5 ml *Larutan uji*.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5 ml *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TAMOKSIFEN SITRAT

Tamoxifen Citrate



(Z)-2-[p-(1,2-Difenil-1-butenil) fenoksi]-N,N-dimetil etilamin sitrat (1:1) [54965-24-1]

$C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$

BM 563,65

Tamoksifen Sitrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, halus, putih

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam etanol; mudah larut dalam metanol.

Meleleh pada lebih kurang 142° dengan penguraian.

Baku pembanding *Tamoksifen Sitrat BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam lemari pendingin, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tamoksifen Sitrat BPFI*, menunjukkan pita tunggal spektrum pada 1700 cm^{-1} hingga 1740 cm^{-1} .

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam metanol P (20 µg per ml), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tamoksifen Sitrat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Isomer-E Tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan dalam metanol P yang mengandung 320 ml air, 2 ml asam asetat glasial P dan 1,08 g natrium 1-oktansulfonat P per liter.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tamoksifen Sitrat BPFI*; larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 600 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *LII*. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi dengan 5 kali penyuntikan ulang *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama: simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0% dan waktu retensi relatif puncak minor isomer-E terhadap isomer-Z tidak lebih dari 0,93.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak minor isomer-E *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg isomer-E, $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$, dari zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,05 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar isomer-E sebagai sitrat dalam µg per ml, seperti yang dinyatakan dalam *Tamoksifen Sitrat BPFI* dalam *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak minor *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran sejenis

Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji A Dispersikan lebih kurang 3 g dalam 100 ml air dalam corong pisah. Setelah 10 menit, tambahkan 50 ml natrium hidroksida 0,5 N, kocok. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 ml eter P, dan kumpulkan ekstrak. Cuci ekstrak dengan 20 ml air, buang lapisan air dan keringkan lapisan eter dengan natrium sulfat anhidrat P. Uapkan lapisan eter dengan gas nitrogen P dan keringkan dalam hampa udara pada suhu kamar selama 2 jam. Timbang saksama 1,5 g residu, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml,

tambahkan 5,0 ml campuran piridin P-anhidrida asetat P (95:5) dan panaskan pada suhu 60° selama 10 sampai 15 menit. Dinginkan, encerkan dengan campuran pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan uji B Encerkan *Larutan uji A* dengan campuran piridin P-anhidrida asetat P (95:5) hingga kadar 1:200.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1 m x 4 mm berisi bahan pengisi 5% fase cair *G17*. Pada partikel penyangga *SIAB* ukuran 100 mesh sampai 120 mesh, kondisikan pada suhu 300° selama 24 jam. Pertahankan suhu kolom dan suhu injektor pada lebih kurang 260° dan detektor pada lebih kurang 300°. Gunakan helium P kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 60 ml per menit. Pada kromatogram yang sesuai, simpangan baku relatif 5 kali penyuntikan *Larutan uji B* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dari 0,1 sampai 5,0 relatif terhadap waktu retensi puncak utama. Ukur masing-masing respons puncak kromatogram, selain puncak pelarut dan puncak tamoksifen dari *Larutan uji A* dan hitung jumlahnya. Tidak ada respons puncak yang lebih besar dari total respons puncak tamoksifen *Larutan uji B* (0,5%) dan jumlah respons puncak tidak lebih besar dari dua kali respons puncak tamoksifen *Larutan uji B* (1,0%).

Besi <331> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1,0 g zat, masukkan ke dalam krus, tambahkan asam sulfat P sampai zat basah dan pijarkan hati-hati pada suhu rendah hingga mengarang (krus boleh ditutup longgar selama pemijaran). Tambahkan 2 ml asam nitrat P dan 5 tetes asam sulfat P, panaskan hati-hati hingga asap putih habis. Pijarkan, sebaiknya dalam tanur pada suhu 500° hingga 600°, hingga semua arang terbakar habis. Dinginkan, tambahkan 10 ml asam klorida 0,1 N panas dan digesti selama lebih kurang 5 menit. Masukkan semua isi krus dengan bantuan sedikit air ke dalam labu tentukur 50-ml, bilas dengan air dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam tabung pembanding warna, encerkan dengan air hingga 45 ml, tambahkan 2 ml asam klorida P dan campur.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, larutkan dalam 150 ml asam asetat glasial P. Titrasi dengan larutan asam perklorat 0,1 N LV, tentukan titik akhir titrasi dengan elektrode indikator dan elektrode perak-perak klorida sebagai elektrode baku.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 56,36 mg $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET TAMOKSIFEN SITRAT

Tamoxifen Citrate Tablet

Tablet Tamoksifen Sitrat mengandung Tamoksifen, $C_{26}H_{29}NO$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tamoksifen Sitrat BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam lemari pendingin, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji*, seperti tertera pada *keterangan kandungan*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*.

B. Masukkan 1 tablet ke dalam tabung reaksi 15 ml, tambahkan 4 ml *piridin P* dan 2 ml *anhidrida asetat P*: segera terjadi warna kuning pada pengocokan. Kemudian panaskan hati-hati di atas tangas uap: terbentuk warna merah muda sampai merah tua, menunjukkan adanya ion sitrat.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml asam klorida 0,02 N.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{26}H_{29}NO$, yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Tamoksifen Sitrat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 75% (Q) $C_{26}H_{29}NO$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tamoksifen Sitrat BPFI*; larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 15 µg per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, hancurkan dengan batang pengaduk. Tambahkan lebih kurang 75 ml *metanol P* dan kocok selama lebih kurang 5 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring. Pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan kuvet 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm, dengan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg tamoksifen, $C_{26}H_{29}NO$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{371,52}{563,65} \right) \left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

371,52 adalah bobot molekul tamoksifen dan 563,65 adalah bobot molekul tamoksifen sitrat; *T* adalah jumlah tamoksifen dalam mg per tablet; *C* adalah kadar *Tamoksifen Sitrat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar tamoksifen dalam µg per ml larutan tablet berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan dalam *metanol P*, yang mengandung 320 ml air, 2 ml *asam asetat glasial P*, dan 1,08 g *natrium 1-oktansulfonat P* per liter.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tamoksifen Sitrat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg tamoksifen, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50-ml tertutup. Tambahkan 30 ml *metanol P* ke dalam tabung, kocok menggunakan pengocok mekanik selama tidak kurang dari 15 menit. Sentrifus pada lebih kurang 1000 rpm, pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* sebanyak lima kali penyuntikan ulang, rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tamoksifen, $C_{26}H_{29}NO$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

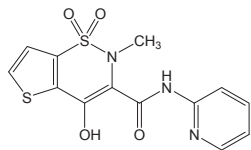
$$0,15C \left(\frac{371,52}{563,65} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

371,52 adalah bobot molekul tamoksifen dan 563,65 adalah bobot molekul tamoksifen sitrat; *C* adalah kadar *Tamoksifen Sitrat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TENOKSIKAM

Tenoxicam



4-Hidroksi-2-metil-N-(piridin-2-il)-2H-tieno[2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida [59804-37-4]

$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$

BM 337,4

Tenoksikam mengandung, tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, kuning, menunjukkan polimorfisme.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam metilen klorida; sangat sukar larut dalam etanol; larut dalam larutan asam atau basa.

Baku pembanding Tenoksikam BPFI; Asam salisilat BPFI, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Tenoksikam BPFI. Jika spektrum yang berasal dari zat padat menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding secara terpisah dalam sesedikit mungkin metilen klorida P, uapkan di atas tangas air hingga kering dan gunakan residu untuk penetapan.

Kejernihan Larutkan 100 mg zat dalam 20 ml metilen klorida P: larutan jernih.

Logam berat <371> Metode IV Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dan 5 ml Larutan baku timbal (2 bpj).

Air <1031> Metode 1A Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pelarut Buat campuran amonia P-metanol P (4:96).

Fase gerak Buat campuran asam format anhidrat P-metanol P-aseton P-metilen klorida P (5:5:20:70).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dan encerkan dengan Pelarut hingga 5,0 ml.

Larutan baku 1 Pipet 1 ml Larutan uji ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 20 mg Tenoksikam BPFI dan 20 mg Asam Salisilat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pelarut hingga 5,0 ml.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 20 mg piridin-2-amina P, larutkan dan encerkan dengan Pelarut hingga 5,0 ml. Encerkan 2 ml larutan ini dengan Pelarut hingga 50,0 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l Larutan uji, Larutan baku 1, 2 dan 3 pada lempeng silika gel GF₂₅₄. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak dan biarkan merambat lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara amati di bawah lampu ultraviolet 254 nm. Bercak Larutan uji yang sesuai dengan piridin-2-amina tidak lebih intensif dari bercak Larutan baku 3 (0,2%). Bercak lain selain bercak utama dan bercak yang sesuai dengan piridin-2-amina Larutan uji, tidak lebih intensif dari bercak Larutan baku 1 (0,25%). Uji tidak valid kecuali jika kromatogram yang diperoleh dari Larutan baku 2 menunjukkan 2 bercak yang jelas terpisah.

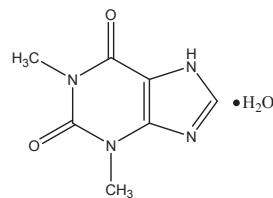
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 5 ml asam format anhidrat P. Tambahkan 70 ml asam asetat anhidrat P. Titrasi dengan asam perklorat 0,1M LV. Tetapkan titik akhir secara potensiometri.

Tiap ml asam perklorat 0,1 M setara dengan 33,74 mg $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah terlindung cahaya.

TEOFILIN

Theophylline



Teofilin monohidrat [5967-84-0]

$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$

BM 198,18

Anhidrat [58-55-9]

BM 180,17

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa pahit; stabil di udara.

Kelarutan Sukar larut dalam air; tetapi lebih mudah larut dalam air panas; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonia; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Teofilin BPFI*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 270° dan 274°, rentang antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam 75 ml air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP*; diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,020 N* untuk mengubah warna merah menjadi kuning.

Susut pengeringan <1121> Bentuk hidrat antara 7,5% dan 9,5%, bentuk anhidrat tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Masukkan 2,72 g *natrium asetat trihidrat P* ke dalam labu tentukur 2000-ml, tambahkan lebih kurang 200 ml air, kocok sampai larut sempurna. Tambahkan 10,0 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Masukkan 70,0 ml *asetonitril P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Saring dan awaudarakan sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 50 mg teobromin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10,0 ml *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan

20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *Fase gerak*, kocok secara mekanik hingga larut sempurna, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak teofilin dan teobromin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan teofilin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 10 µl dan 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif teofilin terhadap teobromin lebih kurang 1,6. Hitung jumlah dalam mg teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

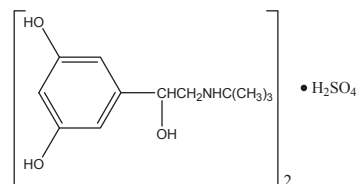
C adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak teofilin terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket harus tertera bentuk hidrat atau anhidrat.

TERBUTALIN SULFAT

Terbutaline Sulfate



Garam (±)-α-[*tert*-Butilamino]metil]-3,5-dihidroksibenzil alkohol sulfat (2:1) [23031-32-5]
($C_{12}H_{19}NO_3$)₂.H₂SO₄

BM 548,65

Terbutalin sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% ($C_{12}H_{19}NO_3$)₂·H₂SO₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai putih abu-abu; tidak berbau atau berbau asam asetat lemah.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam *asam klorida* 0,1 N; sukar larut dalam metanol; tidak larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Terbutalin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada suhu ruang terkendali. *Senyawa Sejenis A Terbutalin Sulfat BPFI*, [3,5-dihidroksi- ω -butilaminoasetofenon sulfat]; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Terbutalin Sulfat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Keasaman Tidak lebih dari 0,3% sebagai asam asetat; lakukan penetapan dengan melarutkan 200 mg zat dalam 10 ml *air bebas karbon dioksida P* dan titrasi dengan *natrium hidroksida* 0,020 N dari mikroburet hingga pH lebih kurang 6, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektroda kaca kalomel; diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml *natrium hidroksida* 0,020 N.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 25 bpj.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 3 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot *terbutalin sulfat* dalam mg *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak *terbutalin* dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion Timbang lebih kurang 3,15 g *amonium format P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan 900 ml air, atur pH hingga lebih kurang 3,0 dengan penambahan *asam format P*, tambahkan 5,49 g *natrium 1-heksansulfonat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan pasangan ion-metanol P* (77:23), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPFI* dan *Senyawa sejenis A Terbutalin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per ml dan 0,4 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis *A* *terbutalin sulfat* dan *terbutalin* berturut-turut 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *A* *terbutalin sulfat* dan *terbutalin* tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung jumlah dalam mg

terbutalin sulfat, $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, pada suhu terkontrol.

TABLET TERBUTALIN SULFAT

Terbutaline Sulfate Tablet

Tablet Terbutalin Sulfat mengandung Terbutalin Sulfat $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Terbutalin sulfat BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam suhu ruang terkontrol. *Senyawa sejenis Terbutalin sulfat BPFI*, [3,5-dihidroksi-butilaminoaseto fenon sulfat], tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ yang terlarut, menggunakan prosedur seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Terbutalin sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml,

tambahkan 10 ml *asam sulfat 0,05 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg terbutalin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *asam sulfat 0,05 N* dan 20 ml air, kocok selama 15 menit, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg terbutalin sulfat, $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

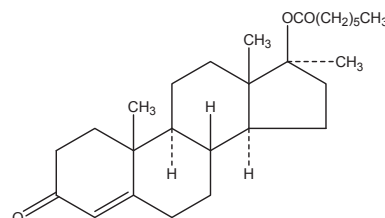
$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkontrol.

TESTOSTERON ENANTAT

Testosterone Enantate



Testosteron heptanoat [315-37-7]

$C_{26}H_{40}O_3$

BM 400,60

Testosteron Enantat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{26}H_{40}O_3$.

Pemerian Serbuk hablur; putih krim; tidak berbau atau sedikit berbau asam heptanoat.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam eter dan dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Testosteron Enantat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan di tempat dingin, diamkan sampai mencapai suhu ruang sebelum dibuka.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Testosteron Enantat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (10 µg per ml) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Testosteron Enantat BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Refluks 25 mg dengan 2 ml larutan: *kalium hidroksida P* dalam *metanol P* (1 dalam 100) selama 1 jam. Dinginkan campuran, tambahkan 10 ml air, saring dan cuci endapan dengan air sampai cucian terakhir bereaksi netral terhadap lakmus. Keringkan endapan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam, testosteron yang diperoleh melebur antara 151° dan 157°.

Jarak lebur <1021> Antara 34° dan 39°, suhu awal tangas tidak lebih dari 20°.

Rotasi jenis <1081> Antara +77° dan +82°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 200 mg per 10 ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Asam heptanoat bebas Tidak lebih dari 0,16%; larutkan 500 mg zat dalam 10 ml *etanol P* yang telah dinetralkan hingga warna biru lemah setelah penambahan 2 sampai 3 tetes *biru bromotimol LP* dan titrasi segera dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,6 ml *natrium hidroksida 0,01 N*.

Cemaran umum<481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *sikloheksan P-etilasetat P* (2:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampakan bercak nomor 19.

Batas Tidak ada satu jenis cemaran lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Testosteron Enantat BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji* dan *Larutan baku*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 50 ml, masukkan 5,0 ml *kloroform P* ke dalam labu lain yang serupa sebagai blangko. Pada masing-masing labu tambahkan 10,0 ml larutan yang berasal dari 375 mg *isoniazida P* dan 0,47 ml *asam klorida P* dalam 500 ml *metanol P*, kocok dan biarkan selama 45 menit. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm terhadap blangko. Hitung jumlah dalam mg testosteron enantat, $C_{26}H_{40}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Testosteron Enantat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, di tempat sejuk.

TESTOSTERON PROPIONAT

Testosterone Propionate

Testosteron propionat [57-85-2]

$C_{22}H_{32}O_3$

BM 344,49

Testosteron Propionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{32}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih atau putih krim; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam dioksan, dalam eter dan dalam pelarut organik lain; larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Testosteron Propionat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Testosteron Propionat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (10 µg per ml) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Testosteron Propionat BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 241 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Menunjukkan reaksi *Identifikasi C* seperti tertera pada *Testosteron Enantat*.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 118° dan 123°.

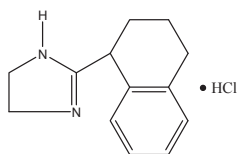
Rotasi jenis <1081> Antara +83° dan +90°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 200 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Testosteron Enantat* kecuali penggunaan secara keseluruhan diganti dengan *Testosteron Propionat*. Hitung jumlah dalam mg $C_{22}H_{32}O_3$, dalam *testosteron propionat*, dengan rumus yang sama seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Testosteron Enantat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TETRAHIDROZOLIN HIDROKLORIDA Tetrahydrozoline Hydrochloride



2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naftil)-2imidazolin
monohidroklorida [522-48-2-5]

$C_{13}H_{16}N_2.HCl$

BM 236,74

Tetrahidrozolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{13}H_{16}N_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Padatan; putih; tidak berbau. Melebur pada lebih kurang 256°, disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Tetrahidrozolin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tetrahidrozolin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (250 µg per ml) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tetrahidrozolin Hidroklorida BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm dan 271 nm berbeda tidak lebih dari 4,0%.

C. Larutan (1 dalam 200) menunjukkan reaksi *Klorida cara A, B dan C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 400 mg dalam 23 ml air dan tambahkan 2 ml asam asetat 1N.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P-air* (8:1:1).

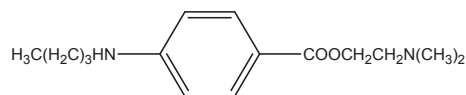
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 2 dilanjutkan dengan nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, larutkan dalam 60 ml *asam asetat glasial P*, panaskan jika perlu. Tambahkan 5 ml *anhidrida asetat P*, 5 ml *raksa(II) asetat LP* dan 3 tetes merah *kuinaldin LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 23,67 mg $C_{13}H_{16}N_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TETRAKAIN Tetracaine



2-(Dimetilamino)etil p-(butilamino)benzoat [94-24-6]
 $C_{15}H_{24}N_2O_2$ BM 264,37

Tetrakain mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{24}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Zat padat seperti lilin; putih atau kuning muda.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter, dalam benzen dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Tetrakain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml larutan *Asam klorida P* (1 dalam 120) dan tambahkan 1 ml larutan *kalium tiosianat P* (1 dalam 4); terbentuk endapan hablur. Lakukan penghabluran kembali dari air dan keringkan pada suhu 80° selama 2 jam; melebur antara 130° dan 132°.

B. Timbang saksama dan larutkan lebih kurang 90 mg zat dalam 10 ml larutan *Asam klorida P* (1 dalam 120) dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2 ml *Dapar fosfat nomor 6; 10%; pH 6,0* seperti tertera pada *Dapar fosfat dalam Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>*, encerkan dengan air sampai tanda; spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Tetrakain Hidroklorida BPFI* (1 dalam 100.000) dalam campuran air-dapar fosfat nomor 6; 10%; pH 6,0 (50:1); dan serapan jenis terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 310 nm berbeda tidak lebih dari 2,0% [*Catatan Bobot molekul tetrakain hidroklorida (C₁₅H₂₄N₂O₂HCl), adalah 300,83.*]

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 41° dan 46°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 18 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 50 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah asam 4-(butilamino)-benzoat dalam *metanol P* hingga kadar 0,2 mg per ml.

Prosedur Lakukan *kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng silika gel 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak *kloroform P-metanol P-isopropilamino P* (98:7:2) hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm:

bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* kecuali bercak utama, tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku* (0,4%) dan jumlah intensitas bercak seperti ini tidak lebih dari 0,8%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam bejana yang sesuai, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 50 ml air, dinginkan hingga 15°. Tambahkan lebih kurang 25 g pecahan es dan titrasi perlahan-lahan dengan *natrium nitrit 0,1 M LV*, aduk terus menerus sampai pengaduk kaca yang dicelupkan ke dalam larutan titrasi menghasilkan cincin biru yang segera muncul bila digoreskan pada *kertas kanji iodida P*. Jika titrasi sempurna, titik akhir dapat muncul kembali sesudah campuran didiamkan selama 1 menit. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 26,44 mg C₁₅H₂₄N₂O₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETRAKAIN HIDROKLORIDA Tetracaine Hydrochloride

2-(Dimetilamino)etil p-(butilamino)benzoat monohidroklorida [136-47-0]

C₁₅H₂₄N₂O₂.HCl

BM 300,82

Tetrakain hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₅H₂₄N₂O₂.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk, hablur, halus, putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit diikuti rasa kebas; bersifat higroskopis. Larutan bersifat netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam benzen dan dalam eter. Melebur pada lebih kurang 148°. Pada 2 polimorfis yang lain dapat melebur masing-masing pada lebih kurang 134° dan 139°. Campuran 2 bentuk polimorfis tersebut dapat melebur antara 134° sampai 147°.

Baku pembanding *Tetrakain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat larutkan dalam air hingga 250,0 ml. Pipet 5 ml masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2 ml *Dapar nomor 6*; 10%; pH 6,0; seperti tertera pada *Dapar fosfat* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, kemudian encerkan dengan air sampai tanda; spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tetrakain Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang lebih kurang 310 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

B. Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air dan tambahkan 1 ml larutan *kalium tiosianat P* (1 dalam 4) terbentuk endapan hablur. Hablurkan kembali endapan dengan air dan keringkan pada suhu 80° selama 2 jam: melebur antara 130° dan 132°.

C. Larutan 100 mg zat dalam 5 ml air menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera *Tetrakain hidroklorida steril*, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tetrakain Hidroklorida untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera *tetrakain hidroklorida* harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tetrakain Hidroklorida untuk Injeksi*.

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 50 mg per ml.

Larutan baku dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Tetrakain*, mulai dari "Buat Larutan baku"

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 50 ml air. Lakukan seperti tertera pada *Titration Nitrimetri* pada *Titration* <701>, mulai dari "dinginkan hingga suhu lebih kurang 15°".

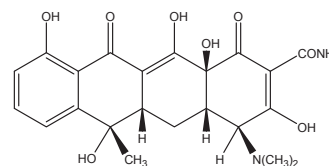
Tiap ml natrium nitrit 0,1 M setara dengan 30,08 mg C₁₅H₂₄N₂O₂.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan injeksi, etiket menyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan injeksi atau sediaan steril lainnya.

TETRASIKLIN

Tetracycline



(4*S*, 4*aS*, 5*aS*, 12*aS*)-4-(Dimetilamino)-1, 4, 4*a*, 5, 5*a*, 6, 11, 12*a*-oktahidro-3, 6, 10, 12, 12*a*-pentahidroksi-6-metil-1, 11-diokso-2-naftasena-karboksamida [60-54-8]

C₂₂H₂₄N₂O₈

BM 444,43

Trihidrat [6416-04-2]

BM 498,49

Tetrasiklin mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 975 µg tetrasiklin hidroklorida, C₂₂H₂₄N₂O₈.HCl, per ml dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; tidak berbau. Stabil di udara tetapi pada pemaparan dengan cahaya matahari kuat menjadi gelap. Dalam larutan dengan pH lebih kecil dari 2, potensi berkurang, dan cepat rusak dalam larutan alkali hidroksida.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam larutan asam encer dan dalam larutan alkali hidroksida; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk. *4-Epianhidro tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (20 µg per ml) dalam *natrium hidroksida 0,25 N*, 6 menit setelah penyiapan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; daya serap dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 380 nm antara 104,45% dan 111,95% terhadap *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, dengan memperhitungkan potensi baku pembanding.

B. Waktu retensi puncak utama tetrasiklin dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Pada 0,5 mg zat tambahkan 2 ml *asam sulfat P*: terjadi warna merah keunguan. Tambahkan larutan ke dalam 1 ml air: terjadi warna kuning.

D. Buat larutan zat dalam *metanol P* yang mengandung tetrasiklin hidroklorida 1 mg per ml. Lakukan penetapan menggunakan *Metode II* seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 13,0%.

4-Epianhidrotetrasiklin Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Sistem kromatografi, Larutan uji dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Menggunakan kromatogram *Larutan baku* dan *Larutan uji*, hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin dalam tetrasiklin yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C_E}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_E adalah kadar 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg tetrasiklin yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-epianhidrotetrasiklin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Rotasi jenis <1081> Antara -260° dan -280°; dihitung terhadap zat anhidrat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Penetapan kadar

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 45 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam µg tetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, yang setara dalam tiap mg tetrasiklin yang digunakan dengan rumus:

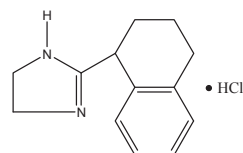
$$100 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

W adalah bobot dalam mg tetrasiklin dalam *Larutan uji*; C , P , r_U dan r_S sesuai dengan yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Etiket menunjukkan hanya digunakan untuk pembuatan obat nonparenteral.

TETRASIKLIN HIDROKLORIDA Tetracycline Hydrochloride



4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftasena karboksamidamono hidro klorida [64-75-5]

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$

BM 480,90

Tetrasiklin Hidroklorida mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; tidak berbau; agak higroskopis. Stabil di udara tetapi pada pemaparan terhadap cahaya matahari yang kuat dalam udara lembab menjadi gelap. Dalam larutan dengan pH lebih kecil dari 2, potensi berkurang, dan cepat rusak dalam larutan alkali hidroksida.

Kelarutan Larut dalam air, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan karbonat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Zat yang dikeringkan bersifat higroskopik. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.];* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (20 µg per ml) dalam natrium hidroksida 0,25 N , 6 menit setelah penyiapan, larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; daya serap dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang

gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm antara 96,0% dan 104,0% dari *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, dengan memperhitungkan potensi baku pembandingan.

C. Waktu retensi puncak utama tetrasiklin dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

D. Tambahkan 2 ml *asam sulfat P* pada 0,5 mg zat; menunjukkan warna merah keunguan. Masukkan larutan ke dalam 1 ml air: warna menjadi kuning.

E. Menunjukkan reaksi tetrasiklin *Metode II* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Tetrasiklin* <271>; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 1 mg per ml.

F. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 1,8 dan 2,8; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

Rotasi jenis <1081> Antara -240° dan -255°. Dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg zat per ml *asam klorida 0,1 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

4-Epianhidrotetrasiklin Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Sistem kromatografi, Larutan uji dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 10 µg per ml.

Prosedur Menggunakan kromatogram *Larutan baku* dan *Larutan uji*, hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C_E}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_E adalah kadar 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg tetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-epianhidrotetrasiklin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera bahwa tetrasiklin hidroklorida adalah steril, memenuhi syarat *Sterilitas*

<71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tetrasiklin Hidroklorida untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera Tetrasiklin Hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tetrasiklin Hidroklorida untuk Injeksi*. Jika digunakan untuk pembuatan sediaan obat selain parenteral, tidak harus memenuhi uji *Endotoksin bakteri* <201>.

Penetapan kadar Lakukan *Penetapan kadar* dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran 680 ml amonium oksalat 0,1 M dan 270 ml dimetilformamida *P*.

Fase gerak Buat campuran 680 ml amonium oksalat 0,1 M, 270 ml dimetilformamida *P* dan 50 ml amonium fosfat dibasa 0,2 M. Jika perlu atur pH 7,6 sampai 7,7 menggunakan amonium hidroksida 3 N atau *asam fosfat 3 N*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama, sejumlah Tetrasiklin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung lebih kurang 100 µg tetrasiklin hidroklorida dan 25 µg 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom pelindung 3 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 10 µm, dan kolom analisis 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 5 µm sampai 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-epianhidrotetrasiklin dan tetrasiklin berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak 4-epianhidrotetrasiklin dan puncak tetrasiklin tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam µg tetrasiklin hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$, per mg dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam μg per mg; W adalah bobot dalam mg tetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan injeksi atau sediaan steril lain, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KAPSUL TETRASIKLIN HIDROKLORIDA Tetracycline Hydrochloride Capsule

Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida mengandung Tetrasiklin Hidroklorida, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\cdot\text{HCl}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *4-Epianhidro tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam ruang hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Zat yang dikeringkan bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama tetrasiklin dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2:75 rpm. Pertahankan jarak antara ujung dayung dan dasar wadah disolusi 45 ± 5 mm.

Waktu: 60 menit; 90 menit untuk kapsul 500 mg.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\cdot\text{HCl}$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\cdot\text{HCl}$, dari jumlah yang tertera pada etiket; 90 menit untuk kapsul 500 mg.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60°

selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg isi kapsul yang ditimbang saksama.

4-Epianhidrotetrasiklin Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Sistem kromatografi, Larutan uji dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama *4-Epianhidro tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 μg per ml.

Prosedur Menggunakan kromatogram *Larutan baku* dan *Larutan uji*, hitung persentase 4-Epianhidrotetrasiklin hidroklorida dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$10\left(\frac{C_E}{T}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_E adalah kadar *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; T adalah jumlah dalam mg tetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-Epianhidro tetrasiklin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg tetrasiklin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml *Pengencer*, campur, sonikasi selama lebih kurang 5 menit. Biarkan dingin, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, saring.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg tetrasiklin hidroklorida, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\cdot\text{HCl}$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{10}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

SALEP MATA TETRASIKLIN HIDROKLORIDA Tetracycline Hydrochloride Ophthalmic Ointment

Salep mata Tetrasiklin Hidroklorida mengandung Tetrasiklin Hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam ruang hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Zat yang dikeringkan bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; gunakan 20 ml campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam labu titrasi.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 6 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung tetrasiklin hidroklorida lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 300 mg tetrasiklin hidroklorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 20 ml *sikloheksan P* dan kocok. Tambahkan 35 ml *metanol P* dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Saring larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan bilas labu Erlenmeyer dengan 40 ml *metanol P*, saring bilasan melalui penyaring ke dalam labu tentukur. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg tetrasiklin hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$2,5CP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam μg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube salep mata.

TETRASIKLIN FOSFAT KOMPLEKS Tetracycline Phosphate Complex

Tetrasiklin Fosfat Kompleks mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 750 μg per mg tetrasiklin hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; agak berbau khas.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam metanol; sangat sukar larut dalam aseton.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin; *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan dalam ruang hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Zat yang dikeringkan bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang dibuat dengan menimbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 2 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 75 ml air dan 5 ml *natrium hidroksida 5 N*, encerkan dengan air sampai tanda, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* yang diperlakukan sama; serapan yang diukur pada saat 6 menit setelah penambahan 5 ml *natrium hidroksida 5 N* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm antara 77,1% dan 86,9% dari serapan *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, dengan memperhitungkan potensi baku pembanding.

B. Waktu retensi puncak utama tetrasiklin dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Kocok 100 mg zat dengan 10 ml air, saring. Masukkan 1 ml filtrat ke dalam tabung silinder bertutup kaca, tambahkan 10 ml air, 2 ml *amonium molibdat LP*, 1 ml *timah klorida LP* dan 10 ml campuran *benzen P* dan *isobutil alkohol P* volume sama. Kocok kuat selama 1 menit dan biarkan lapisan terpisah: terjadi warna biru pada lapisan atas (menunjukkan adanya fosfat).

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 4,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 9,0%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan mencampur 100 mg zat dengan 10 ml air, saring. Ke dalam 1 ml filtrat tambahkan 1 tetes *asam nitrat P* dan 1 tetes *perak nitrat LP*: kekeruhan yang terbentuk tidak lebih dari yang terdapat dalam 1 ml asam klorida 0,00057 N.

Tetrasiklin Tidak lebih dari 1,0%. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml, tambahkan 10 ml *dioksan P* dan kocok selama 2 menit. Biarkan hingga mengendap, enap tuangkan cairan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, dan sentrifus. Pipet 5 ml cairan jernih ke dalam gelas piala 50 ml, tambahkan 2 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,01 N LV dalam dioksan P*, sampai titik akhir titrasi berwarna jingga. Lakukan penetapan blangko, jika perlu koreksi.

Tiap ml asam perklorat 0,01 N setara dengan 4,444 mg C₂₂H₂₄N₂O₈ (tetrasiklin)

4-Epianhidrotetrasiklin Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida dalam zat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C_E}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_E adalah kadar 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI dalam µg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; W adalah bobot dalam mg tetrasiklin fosfat kompleks untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-epianhidro tetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran 680 ml *amonium oksalat 0,1 M* dan 270 ml *dimetilformamida P*.

Fase gerak Buat campuran 680 ml *amonium oksalat 0,1 M*, 270 ml *dimetilformamida P* dan 50 ml *amonium fosfat dibasa 0,2 M*. Jika perlu atur pH 7,6 sampai 7,7 dengan penambahan *amonium hidroksida 3 N* atau *asam fosfat 3 N*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Pelarut* yang mengandung lebih kurang 100 µg tetrasiklin hidroklorida dan 25 µg 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom pelindung 3 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 10 µm, dan kolom analisis 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 sampai 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-epianhidro tetrasiklin dan tetrasiklin berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak 4-epianhidro tetrasiklin dan puncak tetrasiklin tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg tetrasiklin hidroklorida, C₂₂H₂₄N₂O₈.HCl, yang setara dengan tiap mg tetrasiklin fosfat kompleks dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mg; W adalah bobot dalam mg tetrasiklin fosfat kompleks untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan hanya untuk pembuatan sediaan non steril.

KAPSUL TETRASIKLIN FOSFAT KOMPLEKS Tetracycline Phosphate Complex Capsule

Kapsul Tetrasiklin Fosfat Kompleks mengandung tetrasiklin fosfat kompleks setara dengan tetrasiklin hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya di tempat dingin. *4-Epianhidro tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam ruang hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Zat yang dikeringkan bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama tetrasiklin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 9,0%. Lakukan pengeringan terhadap 100 mg isi kapsul dalam botol tertutup kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang 353 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

4-Epianhidrotetrasiklin Tidak lebih dari 3,0%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 4-*Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 15 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida dalam isi kapsul dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C_E}{T} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_E adalah kadar 4-*Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; T adalah bobot dalam mg isi kapsul yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* yang setara dengan tetrasiklin hidroklorida, seperti tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-epianhidrotetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin fosfat kompleks*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, ke luaran semua isi kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg tetrasiklin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *Pelarut*, kocok, sonikasi selama 5 menit. Biarkan hingga dingin, dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, isi kapsul yang digunakan yang setara dengan tetrasiklin hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$, dengan rumus:

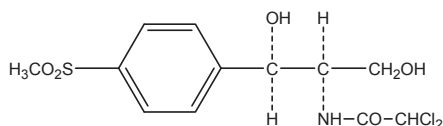
$$\left(\frac{CP}{10} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, tidak tembus cahaya.

TIAMFENIKOL

Thiamphenicol



2,2-Dikloro-N-($\alpha R, \beta R$)- β -hidroksi- α -hidroksimetil-4-metilsulfonil(fenetil)asetamida [15138-45-3]

$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ BM 356,2

Tiamfenikol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus atau hablur; putih sampai putih kekuningan; tidak berbau. Larutan dalam etanol mutlak memutar bidang polarisasi ke kanan; larutan dalam dimetilformamida memutar bidang polarisasi ke kiri.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam eter dan dalam etil asetat; agak sukar larut dalam etanol mutlak dan dalam aseton; larut dalam metanol; mudah larut dalam asetonitril dan dalam dimetilformamida; sangat mudah larut dalam dimetilasetamida.

Baku pembanding *Tiamfenikol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tiamfenikol BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l larutan dalam metanol P yang mengandung (1) 1% zat uji dan (2) *Tiamfenikol BPFI* 1%, pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi silika gel GF₂₅₄. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak etil asetat P-metanol P (97:3) hingga merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji (1) mempunyai harga R_f dan ukuran yang sama dengan bercak Larutan baku (2).

C. Pada 50 mg zat dalam krus porselen tambahkan 500 mg natrium karbonat anhidrat P dan panaskan di atas api langsung selama 10 menit. Biarkan dingin, larutkan residu dalam 5 ml asam nitrat 2 N dan saring. Pada 1 ml filtrat tambahkan 1 ml air. Larutan akhir menunjukkan reaksi Klorida cara A seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Keasaman-kebasaan Kocok 100 mg zat dengan 20 ml air bebas karbon dioksida P, tambahkan 0,1 ml biru

bromtimol LP: tidak lebih dari 0,1 ml asam klorida 0,02 N LV atau natrium hidroksida 0,02 N LV diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Suhu lebur <1021> Metode I 163° - 167°.

Rotasi jenis <1081> -21° - -24°; lakukan penetapan menggunakan larutan 5% dalam dimetilformamida P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1,0 g zat.

Sisa pemijaran <301> Metode II tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 200 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada Uji Batas Klorida dalam Klorokuin Sulfat menggunakan Larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Kocok 500 mg zat dengan 30 ml air selama 5 menit, saring. Pada 15 ml larutan ini tambahkan 1 ml asam asetat 2 N, campur.

Logam berat <371> Metode IV tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan 1 ml Larutan baku timbal (10 bpj) sebagai larutan baku.

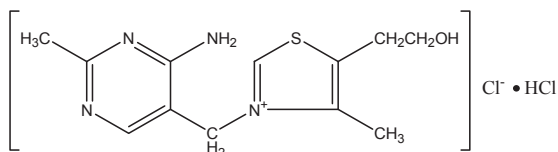
Serapan cahaya Serapan cahaya larutan 0,020%, yang dibuat dengan pemanasan pada suhu 40°, pada daerah 240 nm sampai 300 nm menunjukkan dua maksimum, pada 266 nm dan 273 nm. Serapan jenis pada 266 nm adalah 25 sampai 28 dan pada 273 nm adalah 21,5 sampai 23,5. Encerkan larutan di atas dengan air (1:20), serapan cahaya larutan ini pada daerah 200 nm sampai 240 nm menunjukkan maksimum hanya pada 224 nm. Serapan jenis pada 224 nm adalah 370 sampai 400.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 30 ml etanol P, tambahkan 20 ml larutan kalium hidroksida P 50%, kocok dan refluks selama 4 jam. Dinginkan, encerkan dengan 100 ml air dan netralkan dengan asam nitrat 2 N, tambahkan lagi 5 ml asam nitrat 2 N dan titrasi dengan perak nitrat 0,1 M LV, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml perak nitrat 0,1M
setara dengan 0,01781g $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya dan kelembaban.

TIAMIN HIDROKLORIDA Thiamine Hydrochloride



Tiamin monohidroklorida[67-03-8]

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS} \cdot \text{HCl}$

BM 337,27

Tiamin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS} \cdot \text{HCl}$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih; bau khas lemah. Jika bentuk anhidrat terpapar udara dengan cepat menyerap air lebih kurang 4%. Melebur pada suhu lebih kurang 248° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam gliserin; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Tiamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tiamin Hidroklorida BPFI*. Jika terdapat perbedaan, larutkan masing-masing zat uji dan baku pembanding dalam air, uapkan sampai kering, dan ulangi penetapan menggunakan sisa.

B. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 2,7 dan 3,4; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Serapan larutan Tidak lebih dari 0,025. Larutkan 1,0 g zat dalam air hingga 10 ml, saring melalui penyaring kaca masir porositas halus. Ukur serapan pada panjang gelombang 400 nm, menggunakan air sebagai blangko.

Nitrat Pada 2 ml larutan (1 dalam 50) tambahkan 2 ml *asam sulfat P*, dinginkan, teteskan lewat dinding tabung 2 ml *besi(II) sulfat LP*; tidak terjadi cincin cokelat pada bidang batas kedua lapisan.

Kemurnian kromatografi Respons puncak sekunder tidak lebih besar dari 1,0% dari total respons puncak. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,75 ml per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 μl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* selama tidak kurang dari tiga kali waktu retensi puncak utama, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan natrium *1-oktansulfonat* 0,005 M dalam larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100).

Larutan B Buat campuran *metanol P*-asetonitril *P* (3:2).

Fase gerak Buat campuran *Larutan A*-*Larutan B* (60:40), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 2 ml *metilbenzoat P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 20 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh kadar 400 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. [Catatan Laju alir dapat disesuaikan untuk mendapatkan waktu retensi tiamin hidroklorida lebih kurang 12 menit.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak tiamin dan puncak metilbenzoat tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan untuk puncak tiamin tidak lebih dari 1,5; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak

tiamin tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tiamin hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,5C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Tiamin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tiamin terhadap metilbenzoat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI TIAMIN HIDROKLORIDA

Injeksi Vitamin B1

Thiamine Hydrochloride Injection

Injeksi Tiamin Hidroklorida adalah larutan steril tiamin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Tiamin Hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tiamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penangan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Terbentuk endapan putih dengan *raksa(II) klorida LP*; dengan *iodum LP* terbentuk endapan cokelat merah; dengan *kalium raksa(II) iodida LP* dan dengan *trinitrofenol LP* terbentuk endapan.

B. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Ke dalam 0,5 ml larutan tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 0,5 N* kemudian tambahkan 0,5 ml *kalium heksasianoferat(III) LP* dan 5 ml *isobutanol P*, kocok kuat selama 2 menit, biarkan memisah. Sinari permukaan cairan dengan cahaya ultraviolet, tegak lurus dan amati cairan pada sudut 90°; meniskus udara-cairan berfluoresensi biru terang, yang akan hilang jika sedikit diasamkan, dan berfluoresensi kembali jika dibasakan.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 3,5 unit Endotoksin FI per mg tiamin hidroklorida.

pH <1071> Antara 2,5 dan 4,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kalium fosfat monobasa 0,04 M-metanol P* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan metilparaben dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml. Pipet 10 ml larutan dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml. Pipet 10 ml larutan dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif tiamin dan metil paraben berturut-turut adalah lebih kurang 0,35 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak tiamin dan metilparaben tidak kurang dari 6,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tiamin hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Tiamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah kadar tiamin hidroklorida dalam mg per ml injeksi seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar tiamin hidroklorida dalam mg per ml

Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tiamin terhadap metil paraben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

TABLET TIAMIN HIDROKLORIDA

Tablet Vitamin B1

Thiamine Hydrochloride Tablet

Tablet Tiamin Hidroklorida mengandung Tiamin Hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tiamin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg zat, dengan 10 ml *natrium hidroksida 0,5 N*, saring. Gunakan 5 ml filtrat dan lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Identifikasi B* dalam *Injeksi Tiamin Hidroklorida*, mulai dengan "kemudian tambahkan 0,5 ml kalium heksasianoferat(III) LP": terjadi reaksi spesifik.

B. Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg zat, dengan 10 ml air, saring. Filtrat memenuhi pengujian berikut:

- Pada 2 ml tambahkan *iodum LP*: terbentuk endapan cokelat merah.
- Pada 2 ml tambahkan *raksa(II) klorida LP*: terbentuk endapan putih.
- Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

C. Pada sisa filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi B*, tambahkan 1 ml *timbal(II) asetat LP* dan 1 ml *natrium hidroksida 2,5 N*: terjadi warna kuning. Panaskan campuran di atas tangas uap selama beberapa menit: warna berubah menjadi cokelat, dan jika dibiarkan, terbentuk endapan *timbal(II) sulfida* yang memisah.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*.

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P-asam asetat glasial P-air (27:1:73) yang mengandung 140 mg natrium 1-heksansulfonat tiap 100 ml. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama *Tiamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tiamin hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, yang terlarut dengan rumus:

$$100C_S D \left(\frac{V}{L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Tiamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; V adalah volume media disolusi (900 ml); L adalah jumlah tiamin hidroklorida yang tertera pada etiket (dalam mg per tablet); r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak tiamin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar Tiamin* <651>.

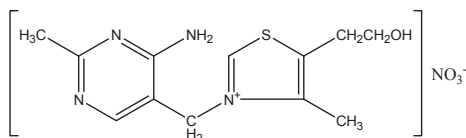
Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu yang sesuai, isi separuh labu dengan *asam klorida 0,2 N*, panaskan di atas tangas uap sambil sering dikocok, hingga larut atau hancur. Dinginkan, pindahkan isi labu ke dalam yang sesuai, encerkan dengan *asam klorida 0,2 N* sampai tanda. Jika campuran tidak jernih, sentrifus atau saring melalui kertas saring yang tidak menyerap tiamin. Encerkan sejumlah filtrat secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam klorida 0,2 N* hingga kadar tiamin 0,2 μ g per ml.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar Tiamin* <651>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIAMIN MONONITRAT

Thiamine Mononitrate



Tiamin nitrat (garam) [532-43-4]

$C_{12}H_{17}N_5O_4S$

BM 327,36

Tiamin mononitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{17}N_5O_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih; biasanya mempunyai bau khas lemah.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding Tiamin Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Pada 2 ml larutan (1 dalam 50) tambahkan 2 ml asam sulfat P, dinginkan secara hati-hati, tambahkan 2 ml besi(II) sulfat LP: terbentuk cincin berwarna cokelat pada batas kedua cairan.

B. Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam campuran 1 ml timbal(II) asetat LP dan 1 ml natrium hidroksida 2,5 N: terjadi warna kuning. Panaskan campuran selama beberapa menit di atas tangas uap; warna berubah menjadi cokelat dan diamkan: terbentuk endapan timbal(II) sulfida yang memisah.

C. Larutan memenuhi Identifikasi A seperti tertera pada Injeksi Tiamin Hidroklorida.

D. Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam 5 ml natrium hidroksida 0,5 N, lakukan pengujian seperti tertera pada Identifikasi B dalam Injeksi Tiamin Hidroklorida mulai dari "kemudian tambahkan 0,5 ml kalium heksasianoferat(III) LP": terjadi reaksi spesifik.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 500 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,06%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,40 ml asam klorida 0,020 N.

Kemurnian kromatografi Respons puncak sekunder tidak lebih besar dari 1,0% dari jumlah semua respons puncak. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A, Larutan B, dan Fase gerak Lakukan seperti pada Penetapan kadar dalam Tiamin Hidroklorida.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada Kemurnian kromatografi dalam Tiamin Hidroklorida.

Penetapan kadar

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Tiamin Hidroklorida.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam Fase gerak, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tiamin mononitrat, $C_{12}H_{17}N_5O_4S$, dalam jumlah zat yang digunakan dengan rumus:

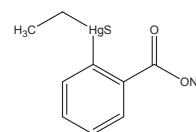
$$0,5C \left(\frac{327,36}{337,27} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

327,36 dan 337,27 berturut-turut adalah bobot molekul tiamin mononitrat dan tiamin hidroklorida; C adalah kadar Tiamin Hidroklorida BPFI μ g per ml Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tiamin terhadap metilbenzoat dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIMEROSAL

Thimerosal



Etil (natrium o-merkaptobenzoato) merkuri [54-64-8]

$C_9H_9HgNaO_2S$

BM 404,81

Timerosal mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_9H_9HgNaO_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; krim muda; berbau khas lemah; dipengaruhi oleh cahaya; pH larutan (1 dalam 100) lebih kurang 6,7.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam eter; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Timerosal BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Timerosal BPFI*.

B. Pada larutan (1 dalam 100) tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*: terbentuk endapan kuning pucat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap.

Zat larut dalam eter Residu tidak lebih dari 4 mg (0,8%); lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama 500 mg zat, kocok dengan 20 ml *etil eter anhidrat P* selama 10 menit. Saring, uapkan eter dalam wadah yang telah ditara, keringkan residu dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* dan timbang.

Ion raksa Tidak lebih dari 0,70%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut:

Pereaksi iodida [Catatan Buat larutan segar setiap hari, simpan dalam wadah bersumbat dan terlindung cahaya.] Larutkan 33,20 g *kalium iodida P* dalam 75 ml air di dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 190 mg *raksa(II) klorida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 100 ml air dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar *raksa(II) klorida* dalam *Larutan baku* lebih kurang 95 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 1 Pipet 10 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 10 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur [Catatan Lindungi larutan dari cahaya sebelum pengukuran serapan.] Tandai 5 labu tentukur

10-ml dengan C, D, E, F dan R. Pipet 5 ml *Larutan uji 1* ke dalam labu tentukur C dan D, pipet 5 ml *Larutan uji 2* ke dalam labu tentukur E dan F, dan pipet 5 ml air ke dalam labu R. Encerkan labu C dan E dengan air sampai tanda. Encerkan labu D, F dan R dengan *Pereaksi iodida* sampai tanda. Ukur serapan ion tetraiodomerkurat dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 323 nm (diperoleh dari penetapan yang serupa yang disiapkan dengan mencampur 1,0 ml *Larutan baku* dengan 5,0 ml *Pereaksi iodida*, encerkan dengan air hingga 10 ml), gunakan air sebagai blangko. Rekam serapan larutan yang ada dalam labu C, D, E, F dan R berturut-turut sebagai A_C , A_D , A_E , A_F dan A_R . Hitung persentase ion raksa dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{200,59}{271,50}\right)\left(\frac{5C}{W}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

200,59 adalah bobot atom raksa; 271,50 adalah bobot molekul *raksa(II) klorida*; A_U adalah serapan zat yang diperoleh dari persamaan:

$$A_u = (A_D - A_R - A_C)$$

A_S adalah serapan baku yang diperoleh dari persamaan :

$$A_S = (A_F - A_R - A_E - A_U)$$

C adalah kadar *raksa(II) klorida* dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot zat dalam mg.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih tua dari warna *Larutan padanan J*.

Penetapan kadar [Catatan Jika perlu *Larutan baku* dan *Larutan uji* dapat diencerkan secara kuantitatif dengan air, hingga diperoleh kadar yang sesuai, sehingga dapat memenuhi syarat linieritas atau daerah kerja alat.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Timerosal BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, kocok hingga larut dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan spektrofotometer serapan atom yang sesuai seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> yang dilengkapi dengan lampu tabung katode raksa dan nyala udara-asetilen pada garis resonansi raksa panjang gelombang 254 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg *timerosal*, $C_9H_9HgNaO_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

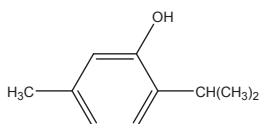
$$100C\left(\frac{A_u}{A_s}\right)$$

C adalah kadar *Timerosal BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIMOL

Thymol



p-Simen-3-ol [89-83-8]

C₁₀H₁₄O

BM 150,22

Timol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₀H₁₄O.

Pemerian Hablur tidak berwarna kadang-kadang berbentuk besar-besar, atau serbuk hablur putih; bau aromatis seperti bau timi; rasa pedas. Dipengaruhi cahaya. Larutan dalam etanol netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter dan dalam minyak zaitun; larut dalam asam asetat glasial dan dalam minyak atsiri tertentu.

Identifikasi

A. Gerus dengan kamfer atau mentol dalam jumlah yang sama: campuran mencair

B. Larutkan sedikit hablur dalam 1 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 6 tetes *asam sulfat P* dan 1 tetes *asam nitrat P*: cairan menunjukkan warna hijau kebiruan bila dilihat dengan cahaya terpantul.

C. Masukkan lebih kurang 1 g ke dalam tabung reaksi, tambahkan 5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) dan panaskan dalam tangas air: larutan menjadi jernih, tidak berwarna atau berwarna merah pucat dan akan bertambah gelap bila dibiarkan, tanpa pemisahan tetesan-tetesan seperti minyak. Tambahkan beberapa tetes *kloroform P*, kocok campuran: terjadi warna lembayung.

Jarak lebur <1021> Antara 48° dan 51°, tetapi apabila dilebur, timol tetap cair pada suhu yang lebih rendah.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 0,05%, lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 2 g zat yang ditimbang saksama, uapkan di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu iodum 250 ml dan larutkan dalam 25 ml *natrium hidroksida 1 N*.

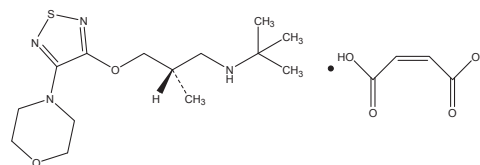
Tambahkan 20 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 2) panas dan segera titrasi dengan *brom 0,1 N LV* hingga 1-2 ml sebelum titik akhir yang telah diperhitungkan. Panaskan larutan hingga suhu antara 70° dan 80°, tambahkan 2 tetes *jingga metil LP* dan lanjutkan titrasi secara perlahan, goyang kuat-kuat setelah setiap penambahan. Jika warna jingga metil menjadi pucat, tambahkan 2 tetes *brom 0,1 N LV*, kocok selama 10 detik, tambahkan 1 tetes *jingga metil LP*, kocok kuat-kuat. Bila larutan menjadi merah lanjutkan titrasi tetes demi tetes sambil dikocok, hingga warna hilang. Ulangi penambahan titran dan *jingga metil LP* bergantian hingga warna merah hilang setelah penambahan *jingga metil LP*.

Tiap ml brom 0,1 N
setara dengan 3,755 mg C₁₀H₁₄O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIMOLOL MALEAT

Timolol Maleate



Garam (-)-1-(*tert*-butilamino)-3-[4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il]oksi]-2-propanolmaleat (1:1) [26921-17-5]
C₁₃H₂₄N₄O₃S.C₄H₄O₄ BM 432,49

Timolol Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₃H₂₄N₄O₃S.C₄H₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih hingga praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam metanol; agak sukar larut dalam kloroform dan dalam propilen glikol; tidak larut dalam eter dan dalam sikloheksan.

Baku pembeding *Timolol Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Timolol Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg per ml dalam *asam klorida* 0,12 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Timolol Maleat BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara -11,7° dan -12,5°, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per ml dalam *asam klorida* 1,0 N dengan menggunakan sumber cahaya lampu raksa pada 405 nm.

pH <1071> Antara 3,8 dan 4,3; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 20 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Timolol Maleat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang sebagai berikut: 200 µg per ml (*Larutan baku A* = 0,4% dari zat uji); 100 µg per ml (*Larutan baku B* = 0,2% dari zat uji) dan 50 µg per ml (*Larutan baku C* = 0,1% dari zat uji).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 10,0 ml *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, enceran *Larutan baku* (A, B dan C) pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan totolan mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi uap iodum selama 2 jam dan amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas bercak selain bercak utama *Larutan uji*, kecuali bercak anion maleat, dengan bercak utama *Larutan baku*: tidak ada bercak lain yang intensitasnya lebih kuat dari bercak utama *Larutan baku A* (0,4%), dan jumlah intensitas semua bercak lain, kecuali bercak lain yang intensitasnya lebih lemah dari bercak utama *Larutan baku C*: tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 90 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat* 0,1 N LV,

tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode platina dan elektrode kalomel berisi *litium perklorat* 0,1 N LV dalam *asam asetanhidrat P* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 43,25 mg $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TETES MATA TIMOLOL MALEAT Timolol Maleate Ophthalmic Solution

Tetes mata timolol maleat adalah larutan steril timolol maleat dalam air. Mengandung sejumlah $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Timolol ($C_{13}H_{24}N_4O_3S$), dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Timolol Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Encerkan sejumlah volume tetes mata dengan air hingga kadar lebih kurang 20 µg timolol per ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Timolol Maleat BPFI*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,5 dan 7,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 2,8 Larutkan 11,1 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga $2,8 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-Dapar fosfat pH 2,8* (2:1).

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 2,8-metanol P* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Sedapat mungkin lindungi baku pembanding, *Larutan tetes mata*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* dari sinar matahari langsung.]

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 34 mg *Timolol Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 15 ml *Pengencer*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata setara dengan lebih kurang 5 mg timolol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 15 ml *Pengencer*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 295 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 3600 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg timolol, C₁₃H₂₄N₄O₃S, dalam tiap ml tetes mata dengan rumus:

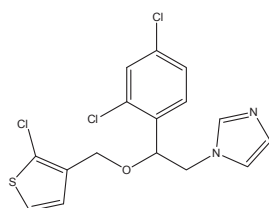
$$\left(\frac{316,43}{432,49} \right) \left(\frac{50C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

316,43 dan 432,49 berturut-turut adalah bobot molekul timolol dan timolol maleat; *C* adalah kadar *Timolol Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume tetes mata dalam ml yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak timolol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIOKONAZOL

Tioconazole



1-[2,4-Dikloro-[β-(2-kloro-3-tenil)-oksi]fenetil]
imidazol [65899-73-2]

C₁₆H₁₃Cl₃N₂OS

BM 387,71

Tiokonazol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₁₆H₁₃Cl₃N₂OS.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sangat larut dalam metil klorida; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Tiokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Tiokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya di tempat dingin. *Senyawa Sejenis B Tiokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis C Tiokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tiokonazol BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P*-metanol *P*-asam asetat glasial *P* (40:5:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiokonazol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Penampak bercak Larutkan 850 mg *bismut subnitrat P* dalam 10 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 50 ml. Campur 10 ml larutan, 50 ml larutan *kaliun iodida P* (2 dalam 25) dan 20 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Panaskan lempeng pada suhu 80° selama 5 menit dan amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, diamkan di udara selama 2 menit, kemudian semprot lagi dengan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 20). Keringkan lempeng di udara selama 5 menit, dan amati bercak berwarna cokelat pada latar belakang kuning pucat. Harga *R_f* bercak utama dari *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Waktu retensi puncak utama tiokonazol dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05%; larutan 700 mg zat dalam *metanol P* tidak lebih keruh dari 0,50 ml asam klorida 0,020 N.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0% untuk masing-masing senyawa sejenis. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing lebih kurang 1 mg *Senyawa Sejenis A Tiokonazol BPFI*, *Senyawa Sejenis B Tiokonazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Tiokonazol BPFI*, larutkan dalam 15,0 ml *metanol P* dan kocok hingga larut sempurna.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 15,0 ml *metanol P*, kocok hingga larut sempurna.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis A Tiokonazol, senyawa sejenis B Tiokonazol dan senyawa sejenis C Tiokonazol dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{W_i}{W_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

W_i adalah bobot dalam mg masing-masing *Baku pembanding senyawa sejenis FI* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; W_U adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P*-air (44:40:28). Saring dan awaudarkan. Tambahkan 2,0 ml *amonium hidroksida P*, campur. [Catatan Buat *Fase gerak segar setiap hari*.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiokonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 219 nm, pra-kolom berisi bahan pengisi L4 yang dipasang di antara pompa dan injektor, dan kolom 25 cm x 5 mm berisi bahan pengisi L1. [Catatan Ganti pra-kolom setiap hari.] Atur laju alir

hingga diperoleh waktu retensi untuk tiokonazol antara 12 menit dan 17 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tiokonazol, $C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$, dalam zat dengan rumus:

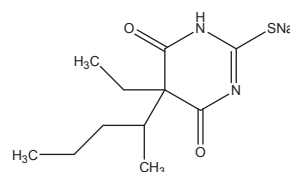
$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Tiokonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar tiokonazol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TIOPENTAL NATRIUM

Thiopental Sodium



Natrium (±)-5-etil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbiturat
[71-73-8]

$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$

BM 264,32

Tiopental Natrium mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih atau putih kekuningan sampai kuning kehijauan pucat; higroskopis; berbau tidak enak. Larutan bereaksi basa terhadap kertas lakmus, terurai jika dibiarkan, jika dididihkan terbentuk endapan.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; tidak larut dalam benzen, dalam eter mutlak dan dalam heksan.

Baku pembanding *Tiopental BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 10 ml air di dalam corong pisah, tambahkan 10 ml *asam klorida*

3 N dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak kloroform hingga kering. Tambahkan 10 ml *eter P*, uapkan dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tiopental BPFI*.

B. Pijarkan lebih kurang 500 mg zat: residu menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan tambahkan 2 ml *timbal(II) asetat LP*: terbentuk endapan putih dan perlahan bertambah gelap jika campuran ini dididihkan. Asamkan campuran ini dengan *asam klorida P* terbentuk uap hidrogen sulfida yang menghitamkan kertas *timbal(II) asetat LP*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan larutan 9,2 mg per ml *Tiopental BPFI* dalam *metanol P*.

Larutan uji Gunakan larutan 10 mg zat per ml dalam *metanol P*.

Volume penotolan : 40 µl.

Fase gerak Buat campuran *toluen P*-*metanol P* (85:15).

Penampak bercak Gunakan teknik *penampak bercak nomor 1*.

Penetapan kadar

Pelarut Buat larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiopental BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan larutan hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 304 nm, gunakan *Pelarut* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg tiopental natrium, $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20C \left(1,091 \frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Tiopental BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; 1,091 adalah perbandingan bobot molekul

tiopental natrium dengan tiopental; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TIOPENTAL NATRIUM UNTUK INJEKSI Thiopental Sodium for Injection

Tiopental Natrium untuk Injeksi adalah campuran steril tiopental natrium dan natrium karbonat anhidrat sebagai dapar. Mengandung $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$ tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tiopental BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Kesempurnaan melarut <901> Campur 800 mg zat dengan 10 ml *air bebas karbondioksida P*: setelah 1 menit, larutan jernih dan bebas dari zat padat yang tidak terlarut.

Larutan terkonstitusi Pada saat akan digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 1,0 Unit Endotoksin FI per mg tiopental natrium.

pH <1071> Antara 10,2 dan 11,2; lakukan penetapan menggunakan larutan yang digunakan untuk uji *Kesempurnaan melarut*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi* dan *Logam berat* dalam *Tiopental Natrium*. Juga memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Larutkan isi dari 10 wadah dalam air secukupnya, encerkan secara saksama hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tiopental Natrium*, mulai dari "Timbang saksama sejumlah *Tiopental BPFI*" Hitung jumlah rata-rata dalam mg tiopental natrium, $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, dalam tiap wadah dengan rumus:

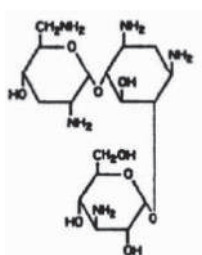
$$V C \left(1,091 \frac{A_U}{A_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml larutan yang dibuat hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml; C adalah kadar *Tiopental BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; 1,091 adalah perbandingan bobot molekul natrium tiopental dan tiopental; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, sebaiknya dari kaca Tipe III.

TOBRAMISIN

Tobramycin



O-3-Amino-3-deoksi- α -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-[2,3,6-trideoksi- α -D-ribo-heksopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-2-deoksi-L-streptamina [32986-56-4]

$\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9$

BM 467,52

Tobramisin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 μg per mg $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk higroskopis, putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran metanol *P*-amonium hidroksida *P*-kloroform *P* (60:30:25).

Larutan baku Timbang sejumlah *Tobramisin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar 6 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar 6 mg per ml.

Larutan resolusi Campuran sama banyak *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan masing-masing 3 μl *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, eluasi dengan aliran berlanjut selama 5,5 jam. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 menit. Segera tentukan lokasi bercak, semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* 1% dalam campuran *butil alkohol P*-*piridin P* (100:1): tobramisin memberikan bercak merah muda dan harga R_f , *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* sama dengan harga R_f , *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji terderivatisasi* sesuai dengan *Larutan baku terderivatisasi* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 9,0 dan 11,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan dengan membasahkan sisa pengarangan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *natrium klorida P* (29,2 dalam 100)-*etanol P*-*air* (50:30:20).

Larutan natrium hipoklorit encer Encerkan 20 ml *natrium hipoklorit P* dengan air hingga 100 ml.

Pereaksi kanji-kalium iodida LP Larutkan 1,1 g *kalium iodida P* dalam 60 ml air, dididihkan selama 15 menit, dan tambahkan suspensi 1,5 g *kanji larut P* dalam 10 ml air secara perlahan. Tambahkan 25 ml air dan dididihkan selama 10 menit. Biarkan dingin, lalu encerkan dengan 100 ml air.

Larutan uji Timbang saksama 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dengan 7 ml air, atur pH hingga 5,5 $\pm$ 0,4 dengan penambahan *asam sulfat I N*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan uji* dengan air secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 1 μl larutan pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan hingga *Fase gerak* mencapai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat. Biarkan *Fase gerak* menguap, kemudian panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 10 menit. Semprot lempeng yang masih panas dengan *Larutan natrium hipoklorit encer*. Keringkan lempeng hingga bagian lempeng yang disemprot memberikan warna biru pucat setelah diberi

1 tetes *pereaksi kanji-kalium iodida LP*, semprot lempeng dengan *pereaksi kanji-kalium iodida LP* sampai muncul bercak ungu kebiruan. Selain bercak utama tobramisin, tidak ada bercak dari *Larutan uji* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku* (1,0%).

Syarat lain Jika pada etiket tertera tobramisin steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tobramisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera tobramisin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tobramisin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 2,0 g *tris(hidroksimetil)aminometana P* dalam lebih kurang 800 ml air, tambahkan 20 ml *asam sulfat 1 N*, encerkan dengan *asetonitril P* hingga 2000 ml, Diamkan sampai dingin, saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,2 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pereaksi 2,4-dinitrofluorobenzen Larutkan sejumlah 2,4-dinitrofluorobenzen *P* dalam *etanol P* hingga kadar 10 mg per ml. Larutan ini dapat digunakan selama 5 hari, jika disimpan dalam lemari pendingin pada saat tidak digunakan.

Larutan persediaan tris(hidroksimetil) aminometana Buat larutan persediaan *tris(hidroksimetil) aminometana P* dalam air hingga kadar 15 mg per ml. *Larutan persediaan tris(hidroksimetil)aminometana* ini dapat digunakan selama 1 bulan, jika disimpan dalam lemari pendingin pada saat tidak digunakan.

Pereaksi tris(hidroksimetil)aminometana Pindahkan 40 ml *Larutan persediaan tris(hidroksimetil)aminometana* ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *dimetil sulfoksida P*, campur dan encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* sampai tanda. Gunakan pereaksi ini selama 4 jam [*Catatan Jika disimpan terendam dalam tangas air es suhu di bawah 10° pereaksi dapat digunakan sampai 8 jam.*]

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 55 mg *Tobramisin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 1 ml *asam sulfat 1 N* dan air secukupnya hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan air sampai tanda dan campurkan. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,22 mg *Tobramisin BPFI* per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 55 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 1 ml *asam sulfat 1 N* dan air secukupnya sampai larut, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur derivatisasi [*Catatan Panaskan semua larutan pada suhu dan lama waktu pemanasan yang sama. Angkat dan letakkan pada tangas seluruh labu secara bersama-sama pada suhu konstan 60°.*] Masukkan masing-masing 4,0 ml *Larutan baku*, *Larutan uji* dan air ke dalam labu tentukur 50-ml yang terpisah. Ke dalam masing-masing labu tentukur tambahkan 10 ml *Pereaksi 2,4-dinitrofluorobenzen* dan 10 ml *Pereaksi tris(hidroksimetil)aminometana*, kocok dan tutup. Letakkan labu ke dalam tangas dengan suhu konstan 60±2° dan panaskan selama 50 menit ± 5 menit. Angkat labu dari tangas dan diamkan selama 10 menit. Tambahkan *asetonitril P* ke dalam masing-masing labu hingga lebih kurang 2 ml di bawah tanda 50-ml, diamkan dingin sampai suhu ruang, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan tersebut adalah *Larutan baku terderivatisasi*, *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan blangko*.

Larutan resolusi Buat larutan segar *p-naftolbenzein P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml. Masukkan 2,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Larutan baku terderivatisasi* sampai tanda dan segera gunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 365 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan blangko*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak pelarut dan pereaksi. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *p-naftolbenzein* dan tobramisin 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku terderivatisasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur [*Catatan Gunakan respons puncak.*] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku terderivatisasi* dan *Larutan uji terderivatisasi* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg tobramisin, C₁₈H₃₇N₅O₉, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan tobramisin dari *Tobramisin BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah bobot zat uji yang ditimbang dalam mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan baku terderivatisasi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI TOBRAMISIN

Tobramycin Injection

Injeksi Tobramisin adalah larutan steril Tobramisin Sulfat dalam air untuk injeksi, atau Tobramisin dalam air untuk injeksi yang dibuat dengan bantuan asam sulfat. Mengandung Tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar tobramisin 6 mg per ml dan lanjutkan seperti uji A yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Tobramisin*, mulai dari “Totolkan masing-masing 3 μ l larutan uji”.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji terderivatisasi* sesuai dengan *Larutan baku terderivatisasi* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,00 unit Endotoksin FI per mg tobramisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam uji *Sterilitas*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pereaksi 2,4-dinitrofluorobenzen, Pereaksi tris (hidroksimetil)aminometana, Larutan baku, Prosedur derivatisasi, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*. Hitung jumlah dalam mg tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah tobramisin yang tertera pada etiket, dalam mg per ml; *D* adalah kadar tobramisin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket, volume yang digunakan dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan baku terderivatisasi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I.

SALEP MATA TOBRAMISIN

Tobramycin Ophthalmic Ointment

Salep mata Tobramisin mengandung Tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis.

Identifikasi Kocok kuat secara mekanik sejumlah salep mata setara dengan lebih kurang 3 mg tobramisin dengan 2 ml *kloroform P*. Tambahkan 1 ml air, kocok kuat secara mekanik selama 1 menit dan sentrifus selama 15 menit: lapisan atas jernih, lapisan air memenuhi *Identifikasi A* seperti tertera pada *Tobramisin*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam uji *Sterilitas*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam labu titrasi.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pereaksi 2,4-dinitrofluorobenzen, Pereaksi tris(hidroksimetil)aminometan, Larutan baku, Larutan resolusi, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep mata setara dengan lebih kurang 4,5 mg tobramisin, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 50 ml *eter P* dan ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 hingga 25 ml air.

Kumpulkan ekstrak air dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur derivatisasi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*, kecuali gunakan 15,0 ml *Larutan uji* sebagai pengganti 4,0 ml *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*. Hitung jumlah dalam mg tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dalam salep mata yang digunakan dengan rumus:

$$CE \left(\frac{4}{150} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan tobramisin dari *Tobramisin BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* terderivatisasi dan *Larutan baku* terderivatisasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube salep mata yang sesuai.

TETES MATA TOBRAMISIN Tobramycin Ophthalmic Solution

Tetes Mata Tobramisin mengandung Tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih dapar, pendispersi, pengawet dan pengisotonis yang sesuai.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan baku Timbang sejumlah *Tobramisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml.

Larutan uji Gunakan tetes mata tobramisin.

Campuran larutan baku dan larutan uji Buat campuran sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan masing-masing 6 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, *campuran larutan baku dan larutan uji* pada lempeng kromatografi. Lakukan penetapan seperti uji *A* yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Tobramisin*, dimulai dari “masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang sesuai”.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* terderivatisasi sesuai dengan *Larutan baku* terderivatisasi seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam uji *Sterilitas*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, **Pereaksi** 2,4-dinitrofluorobenzen, **Pereaksi tris**(hidroksi-metil)aminometan dan **Larutan resolusi** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 33 mg *Tobramisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20 ml air dan 1 ml *asam sulfat P 1 N* dan goyang hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung *Tobramisin BPFI* lebih kurang 0,132 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata setara dengan lebih kurang 6 mg tobramisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur derivatisasi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*, kecuali gunakan masing-masing 5,0 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*, sebagai pengganti masing-masing 4,0 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*, kecuali gunakan kolom 15 cm x 4 mm dan pertahankan suhu kolom pada 40°.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*. Hitung jumlah dalam mg tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dalam tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$0,05 \left(\frac{CE}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan tobramisin dalam *Tobramisin BPFI* dalam µg per mg; *V* adalah volume tetes mata dalam ml yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* terderivatisasi dan *Larutan baku* terderivatisasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari panas berlebihan.

TOBRAMISIN UNTUK INJEKSI Tobramycin for Injection

Tobramisin untuk Injeksi mengandung Tobramisin Sulfat setara dengan Tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, tidak

kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Tobramisin*.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*, pada saat akan digunakan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,00 unit Endotoksin FI per mg tobramisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam uji *Sterilitas*. Gunakan 6 g jika tidak dikemas untuk pembuatan.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 40 mg per ml (jika dikemas untuk pembuatan, dalam larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Sisa pemijaran* dan *Logam berat* seperti tertera pada *Tobramisin*. Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pereaksi 2,4-dinitrofluorobenzen, Pereaksi tris(hidroksimetil)aminometan, Larutan baku, Prosedur derivatisasi, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*.

Larutan uji 1 (jika dinyatakan sebagai wadah dosis tunggal) Konstitusikan satu wadah tobramisin untuk injeksi dalam sejumlah volume air yang telah diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Ke luaran dengan saksama semua volume larutan, menggunakan dengan jarum hipodermik, dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar tobramisin lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji 2 (jika pada etiket tertera jumlah tobramisin dalam volume larutan terkonstitusi) Konstitusikan satu wadah tobramisin untuk injeksi dalam sejumlah volume air yang telah diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi, dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar tobramisin lebih kurang 0,2 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*. Hitung jumlah dalam mg tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dalam larutan yang dikeluarkan dari wadah atau dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

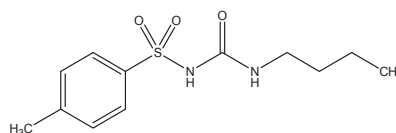
$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CE}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah tobramisin yang tertera pada etiket, dalam mg atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar tobramisin dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket, atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan dan pengenceran yang dilakukan; *C* adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan tobramisin dalam *Tobramisin BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan baku terderivatisasi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

TOLBUTAMID

Tolbutamide



1-Butil-3-(p-tolilsulfonil)urea [64-77-7]

$C_{12}H_{18}N_2O_3S$

BM 270,35

Tolbutamid mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih, atau praktis putih; rasa agak pahit dan praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Tolbutamid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik,

penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tolbutamid BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 126° dan 130°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat, campur dengan 100 mg *magnesium oksida P*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Urea non-sulfonil Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml *amonium hidroksida 0,5 N*; kekeruhan tidak lebih dari opalesens lemah.

Syarat lain Jika pada etiket tertera tolbutamid steril, maka memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Tolbutamid*. Jika pada etiket tertera bahwa tolbutamid perlu diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Tolbutamid*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *heksan P-air jenuh heksan-tetrahidrofuran P-etanol P-asam asetat glasial P* (475:475:20:15:9), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan sejumlah tolazamida, dalam *kloroform bebas etanol P* hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tolbutamid BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal*, hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara tolbutamid dan tolazamida tidak kurang dari 2,0 dan

simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif tolbutamid dan tolazamida berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Tolbutamid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tolbutamid terhadap tolazamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut.

TABLET TOLBUTAMID Tolbutamide Tablet

Tablet Tolbutamid mengandung tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tolbutamid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg tolbutamid, gerus dengan 50 ml *kloroform P* dan saring. Uapkan filtrat pada tangas uap hingga kering: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tolbutamid BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml *Dapar fosfat pH 7,4* seperti tertera pada *Larutan dapar* dalam *Pereaksi, Indikator dan Larutan*.

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, yang telarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan air dan serapan larutan baku *Tolbutamid BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 226 nm. Jumlah *etanol P* yang digunakan untuk melarutkan *Tolbutamid BPFI* sebelum diencerkan dengan *Media*

disolusi tidak lebih dari 1% dari jumlah total volume larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada **Penetapan kadar** dalam *Tolbutamid*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg tolbutamid, masukkan dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 100,0 ml *Larutan baku internal* dan lebih kurang 20 butiran kaca. Tutup wadah dengan rapat dan kocok kuat secara mekanik selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus dan gunakan beningan.

Prosedur Lakukan seperti tertera *Prosedur* pada **Penetapan kadar** dalam *Tolbutamid*. Hitung jumlah dalam mg tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Tolbutamid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tolbutamid terhadap tolazamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TRAGAKAN Tragacanth

Gom tragakan [9000-65-1]

Tragakan adalah eksudat kering gom dari *Astragalus gummifer* Labillardiere atau spesies Asiatic lain dari *Astragalus* (Familia *Leguminosae*).

Pemerian Tidak berbau; tawar; seperti lendir.

Karakteristik botani

Tragakan Fragmen, datar, lamela, kadang-kadang melengkung atau helaian lurus atau spiral melengkung dengan ketebalan dari 0,5 mm sampai 2,5 mm; warna putih hingga kuning muda, bening dan susunannya bertonjolan, patahannya pendek. Lebih mudah diserbukkan apabila dipanaskan pada suhu hingga 50°: tidak berbau, rasa tawar seperti lendir.

Jaringan Helaian tragakan menjadi lunak dalam air dan menjadi lengket dalam air atau *gliserin P*, terbentuk banyak lamela dan sedikit butiran-butiran tepung.

Serbuk tragakan Putih hingga putih kekuningan. Bila diamati di dalam tetesan air, menunjukkan sejumlah fragmen angular dari musilago dengan lamela melingkar atau tidak beraturan, kadang-kadang butiran tepung berdiameter sampai 25 μ m sebagian besar sederhana, sferis hingga elip, kadang-kadang berkumpul 2 butir sampai 4 butir, beberapa butir mengembang dan beberapa diantaranya berubah. Serbuk menunjukkan beberapa atau tidak ada fragmen jaringan tanaman berlignin (Gom India).

Identifikasi Tambahkan 1 g zat ke dalam 50 ml air: akan mengembang dan terbentuk musilago yang halus, hampir serba sama, kental dan tembus cahaya, bebas dari fragmen-fragmen sel.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

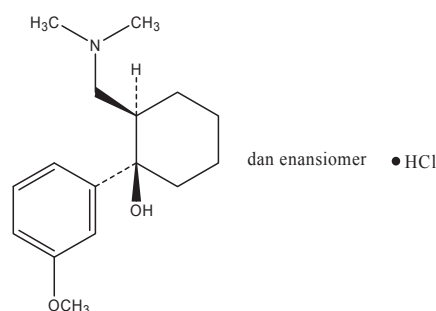
Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj.

Gom karaya Didihkan 1 g zat dengan 20 ml air hingga terbentuk musilago, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan didihkan kembali campuran selama 5 menit: tidak terjadi warna merah muda atau merah.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TRAMADOL HIDROKLORIDA Tramadol Hydrochloride



(±)-*cis*-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil) sikloheksanol hidroklorida[36282-47-0]
 $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ BM 299,84

Tramadol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk kristal; putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam metanol; sangat tidak larut dalam aseton.

Baku pembanding *Tramadol Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis A Tramadol BPFI*, *Senyawa sejenis B Tramadol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tramadol Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan dalam air (1:100) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam air dan encerkan hingga 10 ml. Tambahkan 0,2 ml *merah metil LP* dan 0,2 ml *asam klorida 0,01 N LV* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,4 ml *natrium hidroksida 0,01 N* untuk membentuk warna kuning.

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Klorida Tidak kurang dari 11,6% dan tidak lebih dari 12,1%; timbang saksama 150 mg zat, larutkan dalam 40 ml air, tambahkan dengan pengadukan 7,5 ml *asam nitrat 4 N* dan 15,0 ml *perak nitrat 0,1 N* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektroda kaca-perak.

Tiap ml amonium tiosianat 0,1 N setara dengan 3,545 mg klorida.

2-(dimetilaminometil)-1-sikloheksanon hidroklorida Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-isopropil-alkohol P-amonium P* 25% dalam air (80:19:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 2-(dimetilaminometil)-1-sikloheksanon hidroklorida *BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan natrium nitrit Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *natrium nitrit P*, larutkan dalam 50 ml air.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Masukkan lempeng dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat sampai 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, semprot dengan *Dragendorff LP*, dan keringkan di udara selama 5 menit. Semprot lempeng yang telah kering dengan *Larutan natrium nitrit* sampai terlihat bercak 2 (dimetilaminometil)-1-siklo heksanon hidroklorida dari *Larutan baku*. Bercak lain pada kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan 2 (dimetilaminometil)-1-siklo heksanon hidroklorida, tidak lebih intensif dari bercak pada kromatogram *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A tramadol tidak lebih dari 0,2%; Masing-masing cemaran selain senyawa sejenis A tramadol tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,4%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam trifluoroasetat Larutkan 0,5 ml *asam trifluoroasetat P* dalam 1000 ml air.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam trifluoroasetat P-asetonitril P* (700:300). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Tramadol Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Tramadol Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tramadol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel

5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A tramadol dan tramadol berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A tramadol dan tramadol tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tramadol hidroklorida, C₁₆H₂₅NO₂.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

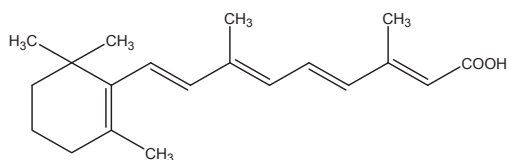
C adalah kadar *Tramadol hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan pada suhu ruang terkendali.

TRETINOIN

Asam Retinoat

Tretinoin



Trans-asam retinoat [302-79-4]

C₂₀H₂₈O₂

BM 300,44

Tretinoin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₀H₂₈O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, kuning sampai jingga terang.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sedikit larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol.

Baku pembanding *Isotretinoin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan vial pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah wadah dibuka. Pada vial yang telah dibuka, lindungi dari udara dan cahaya. *Tretinoin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah wadah dibuka. [Catatan Hindari kontak

dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tretinoin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 4 µg per ml dalam *isopropil alkohol P* yang diasamkan, yang dibuat dengan mengencerkan 1 ml *asam klorida 0,01 N* dengan *isopropil alkohol P* hingga 1000 ml, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Tretinoin BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 352 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu ruang selama 16 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Isotretinoin Tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *isooktan P-isopropil alkohol P-asam asetat glasial P* (99,65:0,25:0,1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama sejumlah *Tretinoin BPFI*, larutkan dalam sedikit *metilen klorida P*, tambahkan sejumlah *isooktan P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isotretinoin BPFI*, larutkan dengan sedikit *metilen klorida P*, tambahkan *isooktan P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem 2 Pipet 5 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Larutan kesesuaian sistem 1* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 5 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *isooktan P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam sedikit *metilen klorida P*, tambahkan *isooktan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 352 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isotretinoin dan tretinoin masing-masing lebih kurang 0,84 dan 1,00; resolusi, R , antara isotretinoin dan tretinoin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif respons puncak isotretinoin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase isotretinoin dalam zat dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Isotretinoin BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isotretinoin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat, larutkan dalam 50 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 100), titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV* hingga warna kehijauan. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 N setara dengan 30,04 mg C₂₀H₂₈O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, lebih baik di dalam gas inert, terlindung cahaya.

GEL TRETINOIN

Tretinoin Gel

Gel Tretinoin mengandung Tretinoin, $C_{20}H_{28}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tretinoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya. Biarkan wadah pada suhu ruang sebelum dibuka, gunakan isi wadah segera setelah dibuka.

Identifikasi Spektrum serapan yang diperoleh antara panjang gelombang 300 nm dan 450 nm dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tretinoin BPFI*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [Catatan Hindari paparan cahaya kuat dan gunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tretinoin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 3,75 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 375 μ g tretinoin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 70 ml *kloroform P*, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 365 nm dalam sel 1-cm, menggunakan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam μ g tretinoin, $C_{20}H_{28}O_2$, dalam gel yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Tretinoin BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

KRIM TRETINOIN

Tretinoin Cream

Krim Tretinoin mengandung Tretinoin, $C_{20}H_{28}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tretinoin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya. Biarkan wadah pada suhu ruang sebelum dibuka, gunakan isi wadah segera setelah dibuka.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Hindari paparan cahaya kuat dan gunakan peralatan kaca aktinik rendah. Gunakan penstabil tetrahidrofur dalam penyiapan *Larutan baku* dan *Larutan uji*.]

Asam fosfat encer Encerkan 10 ml *asam fosfat P* dengan air hingga 100 ml.

Dapar fosfat Larutkan 1,38 mg *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *Asam fosfat encer*. Saring dan awadaurakan.

Pengencer Buat campuran air-*Asam fosfat encer* (9:1).

Fase gerak [Catatan Dapar fosfat dan tetrahidrofuran disaring dan diawaudarakan secara terpisah sebelum dicampur.] Buat campuran Dapar fosfat-tetrahidrofuran P (58:42). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tretinoin BPFI*, larutkan dalam *tetrahidrofuran P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan campuran *tetrahidrofuran P-Pengencer* (3:2) hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 1,0 mg tretinoin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20,0 ml *tetrahidrofuran P*. Kocok labu, encerkan dengan *tetrahidrofuran P* sampai tanda, saring. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan campuran *tetrahidrofuran P-Pengencer* (3:2) sampai tanda, campur dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 365 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tretinoin, C₂₀H₂₈O₂, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

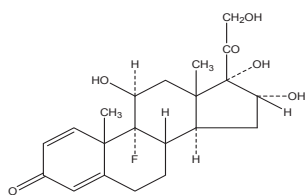
$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tretinoin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

TRIAMSINOLON

Triamcinolone



9-Fluoro-11β,16α,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion [124-94-7]
C₂₁H₂₇FO₆

BM 394,43

Triamsinolon mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₁H₂₇FO₆, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol.

Baku pembanding *Triamsinolon BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Bahan ini bersifat higroskopis.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +65° dan +72°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 2 mg per ml dalam *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 25 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (lebih kurang 40:60), awaudarakan sehingga waktu retensi triamsinolon dan hidrokortison berturut-turut lebih kurang 5 menit dan 10 menit.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *hidrokortison P*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Triamsinolon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam *Larutan baku internal*, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat; lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara triamsinolon dan hidrokortison tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg triamsinolon, C₂₁H₂₇FO₆, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

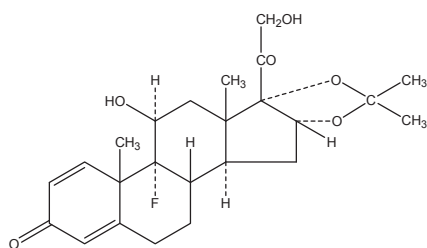
$$50C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Triamsinolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak triamsinolon terhadap hidrokortison dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TRIAMSIKOLON ASETONIDA

Triamcinolone Acetonide



9-Fluoro-11β,16α,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion siklik 16,17-asetal dengan aseton [76-25-5]
C₂₄H₃₁FO₆ BM 434,51

Triamsinolon Asetonida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₄H₃₁FO₆, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai krim; berbau sangat lemah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol mutlak, dalam kloroform dan metanol.

Baku pembanding *Triamsinolon Asetonida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Untuk analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fluoksimesteron BPFI*; lakukan pengeringan pada

suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dihablurkan kembali dari *metanol P* dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon Asetonida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon Asetonida BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +118° dan +130°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml dalam *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 25 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat dalam krus, pijarkan hati-hati dalam tanur pada suhu lebih kurang 550° hingga mengarang. Dinginkan, tambahkan 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 ml *asam nitrat P*, panaskan hati-hati hingga reaksi selesai, kemudian pijarkan dalam tanur pada suhu 500° sampai 600° hingga semua arang terbakar sempurna. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan uapkan perlahan-lahan di atas uap hingga kering. Basahi residu dengan 1 tetes *asam klorida P* dan 5 ml air panas dan digesti selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP*, kemudian tambahkan *amonium hidroksida 6 N* tetes demi tetes hingga bereaksi basa. Asamkan larutan dengan *asam asetat 1 N*, tambahkan 1 ml berlebih, pindahkan ke dalam gelas piala dan tambahkan air hingga 10 ml. Pipet 2,5 ml (setara dengan 25 µg Pb) *Larutan baku timbal* seperti tertera pada *Uji Batas Timbal* <401> ke dalam gelas piala kedua, tambahkan 3 ml air dan 1 tetes *fenolftalein LP*, basakan larutan dengan *amonium hidroksida 6 N*, kemudian asamkan dengan *asam asetat 1 N*, dan tambahkan 1 ml berlebih. Encerkan dengan air hingga 10 ml. Pada tiap gelas piala tambahkan 5 ml *hidrogen sulfida LP* segar, campur dan biarkan selama 5 menit. Saring tiap larutan secara terpisah melalui penyaring membran datar tahan asam berwarna putih dengan porositas 0,22 µm dan diameter 25 mm, kumpulkan endapan pada cakram penyaring; warna endapan dari larutan uji tidak lebih gelap dari larutan pembanding.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 0,8%.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (17:8). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 25 ml *metanol P*, kocok kuat, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara triamsinolon asetonida dan puncak cemaran tidak kurang dari 1,0.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi triamsinolon asetonida dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (70:30) dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *Fluoksimesteron BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triamsinolon Asetonida BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 75 µg per ml. Campur sejumlah volume sama larutan dan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 37,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 37 mg zat; lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Atur laju alir hingga waktu retensi triamsinolon asetonida lebih kurang 14,5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara triamsinolon asetonida dan fluoksimesteron tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (15 µl sampai 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

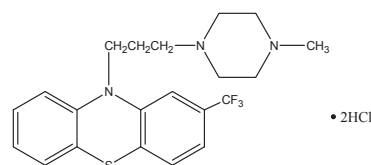
respons puncak baku internal dan triamsinolon asetonida. Hitung jumlah dalam mg triamsinolon asetonida, $C_{24}H_{31}FO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Triamsinolon Asetonida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak triamsinolon asetonida terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

TRIFLUOPERAZIN HIDROKLORIDA Trifluoperazine Hydrochloride



10-[3-(4-Metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazin dihidroklorida [440-17-5]
 $C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$ BM 480,42

Trifluoperazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai kuning pucat; praktis tidak berbau; rasa pahit; melebur pada suhu lebih kurang 242° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan.

[Catatan Lakukan seluruh prosedur pengujian terhadap zat atau baku pembanding tanpa penundaan, lindungi terhadap cahaya langsung atau gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan

gelombang yang sama seperti pada *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet dari larutan 10 µg per ml dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm, berbeda tidak lebih dari 2,0%.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-amonium hidroksida P* (200:1).

Penampak bercak Larutkan 100 mg *asam kloroplatinat P* dalam 1 ml *asam klorida 1 N*, dan tambahkan 25 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 25), encerkan dengan air hingga 100 ml, kemudian tambahkan 0,5 ml *asam format P*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 nm. Biarkan bercak kering, dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: harga *R_f* bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan dari *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 1,7 dan 2,6; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

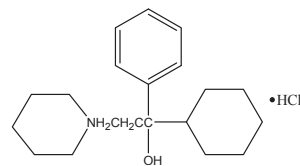
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P* dan tambahkan *kristal violet LP* dan 15 ml *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir hijau-biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 24,02 mg $C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

TRIEKSIFENIDIL HIDROKLORIDA Trihexiphenidyl Hydrochloride



(±)-α-Sikloheksil-α-fenil-1-piperidinpropanol
hidroklorida [52-49-3]

$C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$

BM 337,93

Triheksifenidil Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; bau lemah; melebur pada suhu lebih kurang 250°.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi triheksifenidil hidroklorida kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Klorida Tidak kurang dari 10,3% dan tidak lebih dari 10,7% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1,2 g zat, larutkan dalam campuran 50 ml *metanol P*, 5 ml *asam asetat glasial P* dan 5 ml air. Tambahkan 3 tetes kuning *eosin Y LP*. Aduk dengan pengaduk magnetik dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga suspensi berwarna jingga kekuningan yang terjadi selama titrasi berubah dengan tajam menjadi merah.

Tiap ml *perak nitrat 0,1 N*
setara dengan 3,545 mg *Cl*

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *heksan P-isopropilamin P* (98:2).

Penampak bercak Larutkan 800 mg *bismut subnitrat P* dalam campuran 40 ml air dan 10 ml *asam asetat glasial P* (larutan A). Larutkan 8 g *kalium iodida P* dalam 20 ml air (larutan B). Campur sejumlah volume sama larutan A dan larutan B.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam campuran *kloroform P-isopropilamin P* (98:2) hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan campuran *kloroform P-isopropilamin P* (98:2) hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml (*Larutan baku A*) dan 250 µg per ml (*Larutan baku B*).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam campuran *kloroform P-isopropilamin P* (98:2) hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah berisi dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak* kemudian dengan larutan *natrium nitrit P* (4 dalam 100). Bandingkan intensitas bercak lain kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*. Tidak ada bercak sekunder kromatogram *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku B* (0,5%) dan jumlah intensitas seluruh bercak selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-trietilamin P* (920:80:0,2), atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triheksifenidil BPFI* larutkan dalam *asetonitril P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 8 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1300 lempeng teoritis: faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg triheksifenidil hidroklorida, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET TRIHEKSIFENIDIL HIDROKLORIDA **Trihexiphenidyl Hydrochloride Tablet**

Tablet *Triheksifenidil Hidroklorida* mengandung *Triheksifenidil Hidroklorida*, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Gerus sejumlah tablet setara dengan 20 mg triheksifenidil hidroklorida hingga halus kemudian gerus dengan 25 ml *kloroform P*. Saring dan uapkan filtrat dengan pemanasan sedang hingga lebih kurang 10 ml. Pindahkan larutan ke dalam 100 ml *n-heksan P*: terbentuk endapan putih. Diamkan campuran selama 30 menit, saring endapan melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm. Cuci hablur dengan sedikit *n-heksan P*, biarkan kering di udara: serapan spektrum inframerah hablur yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI*.

B. Endapan yang diperoleh dari *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi relatif triheksifenidil hidroklorida kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml; dapar asetat pH 4,50±0,05 dibuat dengan mencampurkan 2,99 g *natrium asetat trihidrat P* dan 1,66 ml *asam asetat glasial P*, dengan air hingga 1000 ml.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan hijau bromokresol Larutkan 250 mg *hijau bromokresol P* dalam campuran 15 ml air dan 5 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga 500 ml, campur. Ekstraksi 250 ml larutan dua kali, tiap kali dengan 100 ml *kloroform P*, buang ekstrak kloroform.

Prosedur

Larutan uji Pipet sejumlah alikuot setara dengan lebih kurang 50 µg triheksifenidil hidroklorida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml.

Larutan baku Ukur sejumlah volume sama larutan baku *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI* yang diketahui kadarnya dalam *Media disolusi* ke dalam tabung sentrifuga 50 ml. Masukkan sejumlah volume sama *Media disolusi* ke dalam tabung sentrifuga 50 ml ketiga sebagai blangko. Tambahkan 5 ml *hijau bromokresol LP* dan 10,0 ml *kloroform P* ke masing-masing tabung, sumbat tabung, kocok kuat tidak kurang dari 20 detik. Sentrifus, pisahkan campuran, dan buang lapisan bagian atas. Saring masing-masing lapisan kloroform melalui kertas saring. Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{31}NO.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 415 nm. Blangko digunakan untuk men-set alat (membuat nol). Hitung jumlah $C_{20}H_{31}NO.HCl$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{20}H_{31}NO.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Triheksifenidil Hidroklorida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triheksifenidil BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai (hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml). Tambahkan sejumlah volume *asam klorida 0,1 N* hingga 10% dari volume labu tentukur, sonikasi dan kadang-kadang dikocok hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah volume *Fase gerak* setara dengan lebih kurang setengah volume labu tentukur, sonikasi sambil dikocok sering selama 10 menit dan kocok dengan pengaduk mekanik selama 10 menit. Dinginkan,

encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

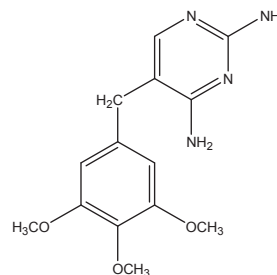
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Triheksifenidil Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg triheksifenidil hidroklorida, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{20} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V adalah volume *Larutan uji* dalam ml; *C* adalah kadar *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TRIMETOPRIM Trimethoprim



2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimetoksibenzil) pirimidina
[738-70-5]

$C_{14}H_{18}N_4O_3$

BM 290,32

Trimetoprim mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih sampai krim; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam benzil alkohol; agak sukar larut dalam kloroform dan dalam metanol; sangat sukar larut dalam air, dalam etanol dan dalam aseton; praktis tidak larut dalam eter dan dalam karbon tetraklorida.

Baku pembanding *Trimetoprim BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 100) menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Trimetoprim BPFI*.

B. Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml kemudian

larutkan dalam 25 ml *etanol P*. Encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) hingga diperoleh larutan (1 dalam 50.000); spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Trimetoprim BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 287 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 199° dan 203°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *natrium perklorat 10 M*, atur pH 3,6 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *dapar-metanol P* (7:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI* dan diaveridin, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 10 µg dan 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara trimetoprim dan diaveridin tidak kurang dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari 11 kali waktu retensi trimetoprim, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam trimetoprim yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{Fr_i}{\sum (Fr_i) + Fr_U} \right)$$

F adalah faktor respons relatif, yang bernilai 0,5 untuk puncak-puncak dengan waktu retensi relatif 0,9; 2,3; 2,7; atau 10,3 dan 1,0 untuk puncak-puncak yang lain; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan *r_U* respons puncak utama trimetoprim dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 60 ml *asam asetat glasial P*; titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 29,03 mg C₁₄H₁₈N₄O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET TRIMETOPRIM Trimethoprim Tablet

Tablet Trimetoprim mengandung Trimetoprim, C₁₄H₁₈N₄O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Trimetoprim BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (95:7,5:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Trimetoprim BPFI* dalam campuran *metanol P-kloroform P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg trimetoprim, dengan 2,5 ml *metanol P*. Tambahkan 2,5 ml *kloroform P*, gerus kembali dan sentrifus. Gunakan beningan.

Prosedur Totolkan masing-masing 25 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng di bawah cahaya UV 254 nm: harga *R_f* bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₄H₁₈N₄O₃, yang larut dengan mengukur serapan filtrat alikuot, yang jika perlu diencerkan dengan *asam klorida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml, dan serapan

larutan baku *Trimetoprim BPFI* dalam media yang sama pada serapan maksimum lebih kurang 271 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan *asam asetat glasial* 1% dalam air (v/v) dan *asetonitril P* (21:4). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg trimetoprim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *metanol P*, sonikasi selama 5 menit, dengan goyang sesekali. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus, pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,2 mm yang berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* sebanyak lima kali penyuntikan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Trimetoprim BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TRIPLEENAMIN HIDROKLORIDA

Tripelenamin Hydrochloride

2-[Benzil[2-(dimetilamino)etil]amino]piridin monohidroklorida [154-69-8]

$C_{16}H_{21}N_3.HCl$

BM 291,82

Tripelenamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{21}N_3.HCl$, dihitug terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih. Secara perlahan menjadi gelap pada pemaparan cahaya. Larutan praktis netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam aseton; tidak larut dalam benzen, dalam eter dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Tripelenamin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 188° dan 192°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion, Fase gerak, Larutan benzaldehid, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Untuk mengevaluasi persyaratan kesesuaian sistem, gunakan *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion Buat larutan natrium 1-oktansulfonat 0,029 M.

Fase gerak Masukkan 530 ml metanol P ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1,0 ml *N,N*-dimetiloktilamin P, dan campur. Tambahkan 430 ml Larutan pasangan ion, campur, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan benzaldehid Pipet 1 ml benzaldehid P ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 50 mg 2-benzilaminopiridin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml metanol P, sonikasi hingga larut, kemudian encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml Larutan benzaldehid, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Tripelenamin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam Fase gerak, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 242 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. [Catatan Kolom baru dikondisikan dengan Fase gerak selama 1 malam sebelum digunakan dan setelah itu jika perlu dapat juga direkondisi.] Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif benzaldehid dan 2-benzilaminopiridin berturut-turut 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak benzaldehid dan 2-benzilaminopiridin tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tripelenamin hidroklorida, C₁₆H₂₁N₃.HCl dalam zat dengan rumus:

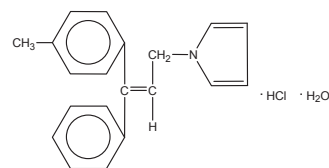
$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar Tripelenamin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; *C_U* adalah kadar tripelenamin hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TRIPROLIDIN HIDROKLORIDA

Triprolidine Hydrochloride



(E)-2[3-(1-Pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]piridin monohidroklorida monohidrat [6138-79-0]

C₁₉H₂₂N₂.HCl.H₂O BM 332,87

Anhidrat [550-70-9] BM 314,86

Triprolidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₉H₂₂N₂.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih, ringan; berbau tidak enak. Larutan bersifat basa; melebur pada suhu lebih kurang 115°.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding Triprolidin Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Triprolidin Hidroklorida isomer-Z BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Triprolidin Hidroklorida BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam asam klorida 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Triprolidin Hidroklorida BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Air <1031> Metode I Antara 4,0% dan 6,0%

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Arsen <321> Metode II Tidak lebih dari 4 bpi.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi

Fase gerak Campuran kloroform *P*-dietilamin *P* (95:5)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tripolidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam kloroform *P* hingga kadar 0,2 mg; 0,15 mg; 0,1 mg dan 0,05 mg per ml setara dengan 2,0%; 1,5%; 1,0% dan 0,5% terhadap cemaran uji.

Larutan baku isomer-Z Buat larutan baku *Tripolidin Hidroklorida isomer-Z BPFI* seperti tertera pada *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* untuk *Tripolidin Hidroklorida BPFI*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 10 mg per ml.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan delapan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi terlindung cahaya, dengan *Fase gerak* yang merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 366 nm dan 254 nm. Bandingkan bercak lain dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku*: intensitas bercak *tripolidin hidroklorida isomer-Z* (harga R_f , lebih kurang 1,2 kali R_f *tripolidin hidroklorida*) pada *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0%, dan jumlah intensitas seluruh bercak lain *Larutan uji* tidak lebih dari 3,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

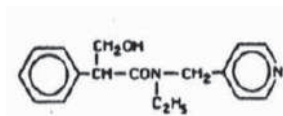
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 80 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan. Tambahkan 15 ml *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 15,74 mg C₁₉H₂₂N₂.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TROPIKAMID

Tropicamide



(±)-*N*-Etil-2-fenil-*N*-(4-piridilmetil) hidrakilamida
[1508-75-4]

C₁₇H₂₀N₂O₂

BM 284,36

Tropikamid mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₇H₂₀N₂O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hablur putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam kloroform dan dalam asam kuat.

Baku pembanding *Tropikamid BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tropikamid BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg per ml dalam *asam klorida 3 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tropikamid BPFI*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 96° dan 100°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam, menggunakan 500 mg zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam 80 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 4 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna hijau biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 28,44 mg C₁₇H₂₀N₂O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETES MATA TROPIKAMID

Tropicamide Ophthalmic Solution

Tetes Mata Tropicamid adalah larutan steril Tropicamid dalam cairan, mengandung $C_{17}H_{20}N_2O_2$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung bahan antimikroba yang sesuai dan dapat mengandung bahan yang dapat meningkatkan kekentalan.

Baku pembeding *Tropicamid BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Ekstraksi 10 ml larutan tetes mata dengan 25 ml *kloroform P*, saring ekstrak kloroform melalui kertas saring berlipat yang kering dan uapkan filtrat hingga kering; residu yang diperoleh memenuhi *Identifikasi A* dalam *Tropicamid*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tropicamid BPFI*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,8.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tropicamid BPFI* larutan dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6) dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan pelarut yang sama hingga kadar lebih kurang 30 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata setara dengan lebih kurang 30 mg Tropicamid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 2 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10). Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform dalam corong pisah lain. Cuci kumpulan ekstrak dengan 25 ml *Dapar fosfat* pH 6,5, pindahkan ke dalam corong pisah lain. Cuci lapisan air dengan 10 ml *kloroform P* dan gabungkan dengan ekstrak kloroform. Ekstraksi larutan kloroform 4 kali, tiap kali dengan 20 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6). Kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6) sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 253 nm menggunakan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg Tropicamid, $C_{17}H_{20}N_2O_2$, per ml tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Tropicamid BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume tetes mata yang digunakan dalam ml; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari pembekuan.

TUBERKULIN PPD

Tuberculine Purified Protein Derivative

Tuberkulin PPD adalah sediaan yang dibuat dari pemanasan hasil pertumbuhan dan lisis dari satu atau lebih galur *Mycobacterium tuberculosis* yang menunjukkan hipersensitivitas terlambat pada hewan uji yang disensitisasi dengan mikroorganisme jenis yang sama.

Tuberkulin PPD dibuat dari fraksi larut air dari biakan mikobakteri yang tumbuh dalam medium pembenihan cair sintetik dengan cara pemanasan dalam uap bebas mengalir atau dalam otoklaf dan disaring. Fraksi aktif dalam filtrat yang terutama terdiri dari protein diisolasi dengan cara pengendapan, dicuci dan dilarutkan kembali. Sediaan ini bebas mikobakteri. Dapat ditambahkan pengawet anti mikroba yang tidak memberikan reaksi positif semu (seperti 0,5% fenol) dan stabilisator lain yang sesuai. Fenol tidak boleh ditambahkan dalam sediaan beku kering. Sediaan dapat diberikan dalam bentuk pekat atau encer sebagai cairan steril; bentuk encer dapat dibeku keringkan.

Pemerian Cairan agak keruh dan tidak berwarna atau kuning pucat, atau serbuk kering berwarna krim, berbentuk seperti jarum-jarum.

Baku pembeding *Tuberkulin PPD BPFI*.

Identifikasi Suntikkan dosis bertingkat sediaan uji secara intradermal pada marmut yang telah disensitisasi, pada tempat penyuntikan terbentuk reaksi yang bervariasi dari eritema hingga nekrosis. Bila penyuntikan yang sama dilakukan pada marmut yang tidak disensitisasi tidak terbentuk reaksi seperti tersebut di atas.

pH <1071> Antara 6,5 dan 7,5.

Fenol Tuberkulin PPD cair mengandung tidak lebih dari 0,5%: lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Imunosera* <731>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Potensi Tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari jumlah yang tertera pada etiket. Batas kesalahan fidusial tidak kurang dari 64% dan tidak lebih dari 156% dari potensi yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dan dosis sediaan baku yang dapat menunjukkan hipersensitivitas terlambat yang sama pada marmut atau hewan lain yang telah disensitisasi dengan mikobakteri dengan tipe yang sama seperti yang digunakan dalam pembuatan Tuberkulin PPD. Gunakan *dapar fosfat salin pH 7,4* mengandung 0,005% *polisorbat 80 P* untuk mengencerkan sediaan baku. Sediaan uji dan untuk rekonstitusi sediaan beku kering tanpa stabilisator.

Prosedur Sensitisasi tidak kurang dari 6 ekor marmut, bobot tubuh tidak kurang dari 400 g, dengan menyuntikkan secara intramuskular atau intradermal dosis yang sesuai suspensi mikobakteri tipe yang sama dalam pembuatan Tuberkulin PPD yang mengandung 0,1 mg per ml dalam *minyak mineral P* yang sesuai dengan atau tanpa bahan pengemulsi. Tidak kurang dari 1 bulan dan tidak lebih dari 6 bulan kemudian lakukan uji sebagai berikut: Depilasi marmut pada bagian punggung secukupnya untuk 6 penyuntikan tiap sisi atau 12 penyuntikan tiap hewan. Gunakan tiga dosis sediaan baku dan tiga dosis sediaan uji sehingga dosis tertinggi 10 kali dosis terendah. Encerkan sediaan secukupnya hingga menimbulkan lesi dengan diameter 8-25 mm. Suntikkan secara intradermal pada tempat penyuntikan yang tersedia dengan pola kuadrat latin sejumlah volume sama (0,1 atau 0,2 ml). Ukur diameter lesi setelah 24 jam hingga 48 jam dan hitung potensi dalam log dosis sediaan uji dan sediaan baku dengan cara statistik berdasarkan diameter lesi.

Mikobakteri hidup [*Catatan Uji ini berlaku untuk Tuberkulin PPD pekat.*] Suntikkan secara intraperitoneal atau subkutan 5,0 ml sediaan uji pada dua ekor marmut bobot tubuh 300 sampai 400 g. Amati hewan uji selama tidak kurang dari 42 hari. Bunuh hewan uji dan lakukan otopsi, tidak seekor hewan pun menunjukkan gejala infeksi mikobakteri. Lakukan uji mikobakteri hidup dalam sediaan uji menggunakan media biakan yang sesuai tidak terjadi pertumbuhan mikobakteri.

Efek sensitisasi [*Catatan Uji ini berlaku untuk Tuberkulin PPD pekat.*] Suntikkan secara intradermal dosis sediaan uji yang sesuai (misalnya 500 unit per 0,1 ml) tiga kali dengan selang waktu 5 hari pada masing-masing kelompok marmut terdiri dari tiga ekor. Setelah 15 hari hingga 21 hari dari penyuntikan ketiga, suntikkan secara intradermal dosis yang sama sediaan uji pada kelompok marmut di atas dan pada kelompok marmut kontrol dengan bobot tubuh sama yang sebelumnya tidak disuntikkan tuberkulin: reaksi dari dua kelompok hewan tidak berbeda secara signifikan setelah 48 jam sampai 72 jam.

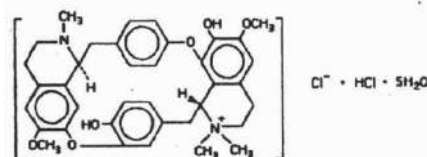
Toksitas [*Catatan Uji ini berlaku untuk Tuberkulin PPD pekat.*] Suntikkan secara subkutan 0,5 ml larutan

mengandung 100.000 unit per ml pada 2 ekor marmut: tidak terbentuk efek yang berbahaya dalam waktu 7 hari.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca steril terhindar cahaya, tertutup rapat untuk mencegah kontaminasi mikroba, simpan pada suhu 2° hingga 8°, tidak boleh dibekukan.

TUBOKURARIN KLORIDA

Tubocurarine Chloride



(+)-Tubokurarin klorida hidroklorida pentahidrat [6989-98-6]

$C_{37}H_{41}ClN_2O_6 \cdot HCl \cdot 5H_2O$

BM 771,72

Anhidrat [57-94-3]

BM 681,66

Tubokurarin Klorida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{37}H_{41}ClN_2O_6 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih kekuningan sampai putih kelabu. Melebur pada suhu lebih kurang 270° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Tubokurarin Klorida BPFI*. Tidak boleh di keringkan sebelum digunakan. Dalam wadah tertutup rapat. Gunakan seperti tertera pada etiket.

Kejernihan larutan dalam etanol Larutan 100 mg zat uji dalam 10 ml *etanol P*: jernih.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tubokurarin Klorida BPFI*.

B. Kromatogram dari *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* memberikan puncak utama dengan waktu retensi yang sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +210° dan +224°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per 10 ml yang telah dibiarkan selama 3 jam.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 12,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Senyawa sejenis Dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*, jumlah respons puncak selain puncak tubokurarin, tidak lebih dari 5,0% dari jumlah semua respons puncak.

Klorida Tidak kurang dari 9,9% dan tidak lebih dari 10,7% dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 5 ml air, hangatkan sedikit hingga larut. Tambahkan 5 ml *asam asetat glasial P* dan 50 ml *metanol P*, dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 1 tetes *eosin Y LP* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P* (3:2), diamkan pada suhu ruang. Masukkan 270 ml larutan ini ke dalam gelas ukur 1000 ml, tambahkan 20,0 ml larutan *tetrametilamonium hidroksida P 25%* dalam *metanol P*, tambahkan air hingga 1 liter. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat LP*, saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tubokurarin Klorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah tubokurarin klorida dan *fenol P* dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,30 mg dan 0,50 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 2,0 dan faktor ikutan untuk tubokurarin klorida tidak lebih dari 2,0. Waktu retensi relatif untuk tubokurarin klorida dan fenol berturut-turut lebih kurang 0,50 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tubokurarin klorida, $C_{37}H_{41}ClN_2O_6 \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Tubokurarin Klorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

VAKSIN BASIL CALMETTE-GUERIN BEKU KERING *Bacillus Calmette-Guerin Vaccine*

Vaksin Basil Calmette-Guerin adalah sediaan yang mengandung bakteri hidup yang diperoleh dari galur berasal dari basil *Calmette* dan *Guerin* dan diketahui dapat melindungi manusia terhadap tuberkulosis. Vaksin beku kering direkonstitusi dengan cara steril yang sesuai, segera sebelum digunakan.

Vaksin dibuat dengan sistem lot benih. Galur dipilih dan dipelihara sedemikian rupa sehingga dapat mempertahankan stabilitas; mempunyai kemampuan membuat manusia dan marmut peka terhadap tuberkulin dan melindungi hewan uji terhadap tuberkulosis; serta relatif bebas dari patogenitas terhadap manusia dan hewan uji. Bets vaksin yang sesuai dibuat dari lot benih dan disimpan untuk digunakan sebagai vaksin baku dalam pengujian.

Vaksin dibuat dari biakan yang terpisah dari lot benih, tidak lebih dari 12 pasase. Selama berlangsungnya pasase sediaan tidak boleh dibekukeringkan lebih dari satu kali. Basil dibiakkan di permukaan media biakan tidak lebih dari 10 hari atau dibiarkan di dalam media yang sesuai tidak lebih dari 14 hari. Biakan dipanen dan disuspensikan di dalam media cair steril yang dapat melindungi viabilitas vaksin yang ditetapkan dengan metode perhitungan angka viabel yang sesuai. Sediaan vaksin dibekukeringkan sehingga kandungan air sesuai untuk stabilitas vaksin.

Pada uji hipersensitivitas diperlambat yang sesuai menggunakan marmut, aktivitas vaksin uji tidak berbeda dengan vaksin baku.

Baku pembanding Vaksin Basil *Calmette-Guerin Beku Kering BPFI*.

Identifikasi Lakukan identifikasi secara mikroskopik dengan membuat pewarnaan sediaan apus atau dengan penampilan koloni khas yang tumbuh pada media padat dan dengan uji hayati yang sesuai.

Toksisitas abnormal Syarat uji *Toksisitas Abnormal* seperti tertera pada *Uji Reaktivitas Biologi secara In-vivo <251>* tidak berlaku pada Vaksin Basil Calmette-Guerin.

Mikobakteri virulen Suntikkan secara subkutan atau intramuskular pada 6 ekor marmut berbobot tubuh 250 g sampai 400 g, sejumlah vaksin kering setara dengan 50 dosis yang disuspensikan dalam sejumlah volume pengencer yang sesuai seperti tertera pada etiket. Tidak seekor hewan pun mati dalam waktu 42 hari setelah penyuntikan, atau bila seekor hewan mati, pemeriksaan setelah mati tidak menunjukkan gejala tuberkulosis. Bila dua ekor hewan mati selama periode pengamatan dan tidak menunjukkan gejala tuberkulosis, ulangi pengujian dengan menggunakan 6 ekor marmut lain. Pada pengujian kedua, tidak seekor hewan pun mati selama 42 hari setelah penyuntikkan, atau bila seekor hewan mati, pemeriksaan setelah mati tidak menunjukkan gejala tuberkulosis.

Reaktivitas berlebih Suntikkan secara intradermal pada 4 ekor marmut, bobot tubuh tidak kurang dari 250 g, masing-masing dengan dosis 100 µl, 10 µl dan 1 µl vaksin uji dan vaksin baku dengan dosis yang sama. Amati selama 4 minggu: reaksi kulit yang disebabkan oleh vaksin uji dan vaksin baku tidak berbeda secara bermakna.

Syarat lain Vaksin setelah direkonstitusi, memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Angka viabel Lakukan penetapan jumlah unit bakteri hidup dalam vaksin yang telah direkonstitusi, dengan menghitung jumlah koloni pada media padat menggunakan metode yang sesuai untuk vaksin uji: jumlah unit bakteri hidup tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket, serta efektif dan dapat diterima oleh kelompok umur yang divaksinasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, terhindar dari kontaminasi, terutama basil tuberkel yang virulen. Bila disimpan pada kondisi seperti tertera pada etiket, potensi vaksin beku kering diharapkan dapat bertahan selama tidak kurang dari 2 tahun. Jika sudah direkonstitusi, vaksin harus segera digunakan, jika ada yang tersisa harus dibuang.

VAKSIN CAMPAK, HIDUP

Morbilla Vaccine, Live

Vaksin Campak, Hidup adalah sediaan yang mengandung galur modifikasi yang sesuai dari virus campak hidup yang ditumbuhkan dalam biakan sel embrio ayam atau biakan sel lain yang memenuhi syarat. Vaksin kering yang direkonstitusi dengan cairan seperti tertera pada etiket, dibuat segera sebelum digunakan.

Vaksin campak tidak boleh mengandung zat pengawet antimikroba.

Pembuatan berdasarkan sistem lot benih dari virus bebas neurovirulen. Vaksin berasal dari lebih 10 subkultur dari lot benih yang pada uji laboratorium dan uji klinis menunjukkan galur sesuai.

Vaksin kering dapat dibuat dengan cara sebagai berikut: Virus dibiakkan secara aseptik dalam biakan primer sel embrio ayam atau sel lain yang sesuai. Embrio ayam berasal dari kelompok ayam sehat, bebas dari leukosis unggas (avian) dan biakan sel tidak mengandung mikroorganisme asing. Media untuk pertumbuhan awal sel dapat ditambah serum hewan, tetapi media untuk pemeliharaan biakan sel selama pengembangbiakan virus tidak boleh mengandung protein. Media biakan sel dapat mengandung indikator pH yang sesuai seperti merah fenol dan antibiotik yang sesuai dengan kadar efektif terkecil. Suhu inkubasi dikendalikan dengan saksama selama pembiakan virus.

Suspensi virus dipanen pada waktu yang sesuai dengan galur virus yang digunakan, kemudian dilakukan uji identifikasi, sterilitas dan bebas virus asing. Virus hasil panen yang telah memenuhi uji tersebut dikumpulkan dan dijernihkan untuk menghilangkan sel-sel. Pada vaksin yang telah jernih ditambahkan bahan stabilisator yang sesuai, kemudian dibekukeringkan hingga kandungan air sesuai untuk stabilitas vaksin.

Uji degradasi dipercepat dilakukan terhadap vaksin beku kering dengan memanaskan pada suhu 37° selama 7 hari. Penurunan titer virus setelah dipanaskan tidak lebih dari 1log₁₀ lebih rendah dari titer awal dan tidak kurang dari 3,0 log₁₀ DIK50 per dosis.

Identifikasi Setelah dinetralkan dengan antiserum virus campak spesifik, vaksin tidak lagi menginfeksi biakan sel yang peka.

Syarat lain Vaksin setelah direkonstitusi memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Titer virus Lakukan titrasi virus dalam biakan sel menggunakan 5 tabung untuk masing-masing pengenceran 0,5 log₁₀, atau dengan metode lain dengan kepekaan sama. Titer virus tidak kurang dari titer yang tertera pada etiket dan tidak kurang dari 3,0 log₁₀ DIK50 per dosis.

Wadah dan penyimpanan Bila disimpan pada kondisi yang ditentukan, potensi vaksin kering diharapkan dapat bertahan selama tidak kurang dari 12 bulan sejak tanggal penetapan titer virus. Setelah direkonstitusi vaksin harus segera digunakan.

VAKSIN DEMAM KUNING, HIDUP

Yellow Fever Vaccine, Live

Vaksin Demam Kuning, Hidup adalah suspensi virus demam kuning galur 17D dalam air yang dibiakkan

dalam embrio telur ayam. Vaksin kering direkonstitusi dengan cairan yang tertera pada etiket, segera sebelum digunakan.

Pembuatan vaksin berdasarkan sistem lot benih. Vaksin merupakan hasil tidak lebih dari 3 subkultur benih vaksin asal, yang uji laboratorium dan uji kliniknya menunjukkan galur sesuai persetujuan instansi yang berwenang. Virus dibiarkan dalam embrio telur ayam berasal dari kelompok ayam yang sesuai, bebas dari mikroba patogen spesifik. Setelah inkubasi, ekstraksi virus dari fase air telur yang telah terinfeksi, dan jernihkan. Dapat ditambahkan antibiotik yang sesuai. Suspensi yang telah jernih diuji terhadap identifikasi sterilitas dan bebas dari zat asing. Virus hasil panen yang memenuhi syarat dikumpulkan, campur dengan stabilisator yang sesuai, dibagi secara aseptik ke dalam wadah steril dan dibekukeringkan hingga mengandung air yang sesuai untuk stabilitas vaksin. Kemudian tutup untuk mencegah kontaminasi dan kelembaban.

Uji penurunan dipercepat dilakukan pada suhu 37° selama 7 hari. Titer virus setelah dipanaskan tidak lebih dari 1 log₁₀ lebih rendah dari nilai titer awal dan tidak kurang dari jumlah unit pembentuk plak setara dengan 3,0 log₁₀ DL50 mencit.

Syarat lain Vaksin setelah direkonstitusi memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Identifikasi Jika dicampur dengan imunoserum demam kuning spesifik, kemampuan untuk menginfeksi biakan sel yang peka akan berkurang secara signifikan.

Nitrogen protein Tidak lebih dari 0,25 mg per dosis.

Toksisitas abnormal Memenuhi syarat uji *Toksisitas Abnormal* seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi In-vivo* <251>. Lakukan penetapan menggunakan 10 dosis (sebagai ganti 1 dosis) untuk tiap marmut dan amati selama 21 hari (sebagai ganti 7 hari).

Titer virus Lakukan penetapan kandungan virus dalam vaksin yang telah direkonstitusi dan dibiarkan pada suhu 20° hingga 30° selama 20 menit, dengan metode pembentuk plak dalam biakan sel yang sesuai (seperti sel Vero) menggunakan satu seri pengenceran vaksin berkelipatan 4 dalam media yang sesuai.

Dosis yang tertera pada etiket mengandung tidak kurang dari jumlah unit pembentukan plak setara dengan 1000 DL50 mencit. Kesetaraan unit pembentuk plak dengan DL50 telah ditetapkan sebelumnya atas persetujuan instansi yang berwenang.

Wadah dan penyimpanan Jika disimpan pada kondisi yang telah ditentukan, dapat bertahan tidak kurang dari 2 tahun. Setelah direkonstitusi vaksin harus segera digunakan.

WAKSIN DIFTERI DAN TETANUS JERAP Diphtheria and Tetanus Vaccine, Adsorbed

Vaksin Difteri dan Tetanus Jerap dibuat dari toksoid formol difteri yang mengandung tidak kurang dari 1500 Limes flocculationis (Lf) per mg nitrogen protein, toksoid formor tetanus tidak kurang dari 1000 Limes flocculationis (Lf) per mg nitrogen protein dan zat pembawa mineral aluminium hidroksida hidrat, aluminium fosfat atau kalsium fosfat, dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% atau larutan isotonik lain. Toksoid formol dibuat dari toksin yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Corynebacterium diphtheriae* dan *Clostridium tetani* berturut-turut dalam media yang sesuai. Antigenisitas vaksin Difteri dan Tetanus Jerap sangat dipengaruhi oleh zat pengawet antimikroba, terutama golongan fenol, sehingga zat tersebut tidak boleh ditambahkan pada Vaksin Difteri dan Tetanus Jerap.

Baku pembeding *Vaksin Difteri Jerap BPFI* dan *Vaksin Tetanus Jerap BPFI*.

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah *natrium sitrat P* dalam sediaan uji hingga diperoleh larutan 10%. Simpan pada suhu 37° selama 16 jam dan sentrifus hingga diperoleh cairan jernih. Beningan bereaksi dengan imunoserum difteri yang sesuai: terbentuk endapan.

B. Beningan yang diperoleh pada uji A, bereaksi dengan imunoserum tetanus yang sesuai: terbentuk endapan.

Toksisitas spesifik Suntikkan secara subkutan sejumlah 5 kali dosis sediaan uji seperti tertera pada etiket pada masing-masing 5 ekor marmut. Tidak seekor hewan pun menunjukkan gejala atau mati karena keracunan toksin difteri atau tetanus selama 42 hari. Jika selama periode pengamatan, lebih dari satu hewan mati karena penyebab tidak spesifik, ulangi pengujian. Pada pengujian kedua tidak seekor hewan pun menunjukkan gejala atau mati karena keracunan toksin difteri atau tetanus atau karena sebab lain dalam waktu 42 hari.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Penetapan potensi

A. Potensi vaksin difteri tidak kurang dari 30 unit per dosis. Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dan dosis sediaan baku yang memberikan perlindungan sama bagi marmut terhadap efek eritrogenik toksin difteri yang diberikan secara intradermal.

Hewan uji Gunakan marmut dari asal yang sama, kelompokkan menjadi 6 kelompok masing-masing 16 ekor dan 1 kelompok terdiri dari 4 ekor, dari jenis kelamin yang sama atau jenis kelamin berbeda yang dibagi merata di antara kelompok.

Pemilihan toksin tantang Gunakan toksin difteri yang mengandung sejumlah toksin bebas, encerkan hingga 0,00025 Lf per ml, dan suntikkan sejumlah 0,2 ml (0,00005 Lf) secara intradermal pada punggung marmut yang telah dicukur: timbul reaksi eritema yang nyata setelah 48 jam.

Larutan toksin tantang Segera sebelum digunakan encerkan toksin tantang dengan pengencer yang sesuai hingga diperoleh larutan toksin tantang yang mengandung 0,005 Lf per 0,2 ml. Encerkan sebagai larutan toksin tantang 100 kali, menggunakan dapar yang sama.

Prosedur Buat seri pengenceran sediaan uji dan sediaan baku dalam larutan *natrium klorida* P 0,9%, masing-masing 3 pengenceran dengan kelipatan tidak lebih dari 2,5. Kadar dipilih sedemikian sehingga bila sejumlah 1,0 ml kadar tengah disuntikkan secara subkutan pada marmut, akan melindungi lebih kurang 50% hewan uji terhadap efek eritrogenik dari sejumlah tertentu toksin difteri yang disuntikkan secara intradermal. Alokasikan tiap encerkan pada masing-masing kelompok marmut yang terdiri dari 16 ekor. Suntikkan secara subkutan 1,0 ml tiap encerkan pada tiap marmut dalam masing-masing kelompok yang dialokasikan. Setelah 28 hari suntikkan secara intradermal sejumlah 0,2 ml larutan toksin tantang (0,005 Lf) pada tiap marmut yang telah dicukur punggungnya. Pada tiap marmut dari kelompok yang terdiri dari 4 ekor, suntikkan larutan toksin tantang dengan cara yang sama sebanyak 0,2 ml. Pada tempat yang berdekatan suntikkan juga 0,2 ml larutan toksin tantang yang telah diencerkan 100 kali. Setelah 2 hari amati adanya reaksi eritema pada semua marmut. Hitung potensi relatif vaksin uji terhadap potensi sediaan baku berdasarkan jumlah hewan yang menunjukkan reaksi eritema yang bermakna, menggunakan metode statistik yang sesuai. Uji tidak absah kecuali jika dosis sediaan uji maupun sediaan baku yang dapat melindungi 50% hewan uji terletak di antara dosis terendah dan tertinggi; marmut yang disuntik secara intradermal dengan larutan toksin tantang dan larutan toksin tantang yang telah diencerkan 100 kali, menunjukkan reaksi eritema pada tempat penyuntikan; dan analisis statistik tidak menunjukkan adanya perbedaan linieritas atau kesejajaran. Pengujian dapat diulang beberapa kali; jika dilakukan beberapa kali pengujian, potensi dihitung berdasarkan semua hasil uji yang absah.

[Catatan Sebagai metode alternatif untuk menetapkan potensi dapat digunakan metode lain yang mempunyai ketelitian sama.]

B. Potensi vaksin tetanus tidak kurang dari 40 unit per dosis. Lakukan penetapan seperti tertera pada Penetapan potensi dalam Vaksin Tetanus Jerap.

Wadah dan penyimpanan Bila disimpan pada kondisi yang ditentukan, potensi vaksin diharapkan dapat bertahan tidak kurang dari 5 tahun sejak tanggal potensi ditetapkan.

WAKSIN DIFTERI, TETANUS DAN PERTUSIS JERAP

Diphtheria, Tetanus and Pertusis Vaccine, Adsorbed

Vaksin Difteri, Tetanus dan Pertusis Jerap dibuat dari toksoid formol difteri yang mengandung tidak kurang dari 1500 Limes flocculationis (Lf) per mg nitrogen protein, toksoid formol tetanus yang mengandung tidak kurang dari 1000 Lf per mg nitrogen protein, suspensi *Bordetella pertussis* mati dan zat pembawa mineral aluminium hidroksida hidrat atau aluminium fosfat atau kalsium fosfat, dalam larutan *natrium klorida* P 0,9% atau larutan isotonik lain yang sesuai. Toksoid formol difteri dibuat dari toksin yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Corynebacterium diphtheriae*, dan toksoid formol tetanus dibuat dari toksin yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Clostridium tetani* masing-masing dalam media yang sesuai dengan darah. Suspensi *Bordetella pertussis* mati dibuat dengan cara: Satu atau lebih galur *Bordetella pertussis* yang sesuai dibiakkan secara terpisah selama 24 sampai 72 jam, menggunakan media biakan cair atau padat yang sesuai dan tidak mengandung darah. Bakteri dipanen dan disuspensikan dalam larutan *natrium klorida* P 0,9% atau larutan isotonik lain yang sesuai, dan opasitas suspensi diukur. Hasil penetapan opasitas digunakan sebagai dasar perhitungan untuk pembuatan vaksin pada semua tahap berikutnya. Bakteri diinaktifkan dengan zat kimia yang sesuai atau dengan pemanasan pada suhu 56°. Suspensi disimpan pada suhu 2° sampai 8° hingga 3 bulan untuk mengurangi toksisitasnya. Antigenitas Vaksin Difteri, Tetanus dan Pertusis Jerap sangat dipengaruhi oleh zat pengawet antimikroba, terutama golongan fenol dan beberapa golongan amonium kuaterner, sehingga zat tersebut tidak boleh ditambahkan pada Vaksin Difteri, Tetanus dan Pertusis Jerap.

Baku pembandingan Vaksin Difteri Jerap BPFI; Vaksin Tetanus Jerap BPFI dan Vaksin Pertusis BPFI.

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah *natrium sitrat* P dalam sediaan uji hingga diperoleh larutan 10%. Simpan pada suhu 37° selama lebih kurang 16 jam dan sentrifus hingga diperoleh cairan jernih. Beningan bereaksi dengan imunoserum difteri yang sesuai: terbentuk endapan.

B. Beningan yang diperoleh pada uji A bereaksi dengan imunoserum tetanus yang sesuai: terbentuk endapan.

C. Tambahkan antiserum *Bordetella pertussis* yang sesuai pada sediaan uji: terbentuk aglutinasi.

Toksisitas Spesifik Suntikkan secara subkutan sejumlah 5 kali dosis sediaan uji seperti tertera pada etiket pada masing-masing 5 ekor marmut. Tidak seekor hewan pun menunjukkan gejala, atau mati karena keracunan toksin difteri atau tetanus selama 42 hari. Jika selama periode

pengamatan lebih dari satu hewan mati karena penyebab yang tidak spesifik, ulangi pengujian. Pada pengujian kedua tidak seekor hewan pun menunjukkan gejala atau mati karena keracunan toksin difteri atau tetanus, atau karena sebab lain dalam waktu 42 hari.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Penetapan potensi

A. Potensi vaksin difteri tidak kurang dari 30 unit per dosis. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi A* dalam *Vaksin Difteri dan Tetanus Jerap*.

B. Potensi vaksin tetanus tidak kurang dari 40 unit per dosis, atau jika pengujian dilakukan pada mencit, tidak kurang dari 60 unit per dosis. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Vaksin Tetanus Jerap*.

C. Potensi vaksin pertusis tidak kurang dari 4 unit per dosis dan batas kesalahan fidusial terendah tidak kurang dari 2 unit per dosis, yang tidak lebih dari 1 ml. Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dan dosis sediaan *Baku Pembanding Vaksin Pertusis BPFI* yang dapat memberikan perlindungan yang sama bagi mencit terhadap dosis letal intraserebral *Bordetella pertussis*.

Pemilihan galurantang dan pembuatan suspensi tantang Gunakan *Bordetella pertussis* yang sesuai dan dapat menyebabkan kematian mencit dalam waktu 14 hari setelah penyuntikan secara intraserebral. Jika dalam waktu 48 jam setelah penyuntikan, lebih dari 20% hewan mati, galur dianggap tidak sesuai. Buat satu subkultur dari galur di atas dan suspensikan hasil panen *Bordetella pertussis* dalam larutan yang mengandung *kasein hidrolisat P 1%* dan *natrium klorida P 0,6%*, pH 7,0 - 7,2 atau dalam larutan lain yang sesuai. Tetapkan opasitas suspensi. Buat satu seri pengenceran pada larutan yang sama, alokasikan tiap enceran pada masing-masing kelompok mencit yang terdiri dari 10 ekor. Suntikkan secara intraserebral 0,02 ml atau 0,03 ml tiap enceran pada tiap mencit dalam masing-masing kelompok yang dialokasikan. Setelah 14 hari hitung jumlah mencit yang hidup dari masing-masing kelompok. Dari hasil tersebut hitung opasitas suspensi yang mengandung 100 DL50 dalam setiap dosis tantang. Untuk penetapan potensi vaksin, buat subkultur segar dari galur *Bordetella pertussis* yang sama, dan dari panen bakteri buat suspensi dengan opasitas yang setara dengan lebih kurang 100 DL50 dalam setiap dosis tantang. Buat tiga pengenceran suspensi tantang.

Hewan uji Gunakan mencit putih dari galur yang sesuai dari sumber yang seragam, umur kurang dari 5 minggu, perbedaan bobot tubuh tidak lebih dari 5 gram. Kelompokkan menjadi 6 kelompok masing-masing terdiri dari 16 ekor dan 4 kelompok masing-masing terdiri dari 10 ekor; dari jenis kelamin yang sama atau jenis kelamin berbeda yang dibagi merata di antara kelompok. Untuk 3 kelompok yang terdiri dari 16 ekor

menerima sediaan baku dan 3 kelompok lainnya menerima sediaan uji, sedang 4 kelompok yang terdiri dari 10 ekor digunakan untuk penetapan DL50 suspensi tantang.

Prosedur Gunakan 3 dosis sediaan baku dalam pelarut yang sesuai dan 3 dosis sediaan uji yang disuspensikan dengan larutan yang sesuai. Ketiga dosis diatur sedemikian sehingga dosis yang melindungi 50% mencit mendekati dosis tengah. Umumnya digunakan dosis 0,5 unit; 0,1 unit dan 0,02 unit sediaan baku dan (1 dalam 8); (1 dalam 40) dan (1 dalam 200) enceran sediaan uji, masing-masing dosis tidak lebih dari 0,5 ml. Suntikkan setiap mencit satu dosis secara intraperitoneal. Setelah 14 hingga 17 hari, suntikkan mencit secara intraserebral satu dosis suspensi tantang *Bordetella pertussis*. Pada saat yang sama suntikkan secara intraserebral pada 4 kelompok mencit terdiri dari 10 ekor suspensi tantang dengan enceran yang sesuai untuk menetapkan DL50 dalam dosis yang diberikan pada mencit yang telah diinokulasi. Amati mencit tiap hari selama 14 hari setelah penyuntikan dengan suspensi tantang. Hitung potensi vaksin menggunakan metode statistik baku, berdasarkan jumlah mencit yang hidup, tidak termasuk mencit yang mati dalam waktu 48 jam setelah penyuntikan suspensi tantang. Jika perlu, ulangi pengujian, jika dilakukan lebih dari satu kali pengujian, potensi dan batas keyakinan dihitung berdasarkan semua hasil uji yang absah. Uji tidak absah kecuali jika dosis sediaan uji dan sediaan baku yang dapat melindungi 50% hewan uji terletak diantara dosis tertinggi dan terendah yang diberikan pada mencit, kurva dosis respons menunjukkan kemiringan yang bermakna dengan deviasi yang tidak bermakna, terhadap kesejajaran atau linieritas dan dosis tantang lebih kurang 100 DL50.

Wadah dan penyimpanan Bila disimpan pada kondisi yang ditentukan, potensi vaksin diharapkan dapat bertahan selama tidak kurang dari 2 tahun sejak tanggal potensi ditetapkan.

VAKSIN HEPATITIS B ASAL PLASMA MANUSIA

Hepatitis B Vaccine Human Plasma Origin

Vaksin Hepatitis B asal Plasma Manusia adalah sediaan yang mengandung antigen permukaan Hepatitis B (HbsAg), diperoleh dari plasma yang telah mengalami inaktivasi terhadap virus Hepatitis B dan virus lain yang terdapat dalam darah manusia.

Baku pembanding *Vaksin Hepatitis B BPFI*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan menggunakan metode kuantitatif yang sesuai dengan cara sebagai berikut: Kepada tiap kelompok mencit tidak kurang dari 20 ekor, berumur 5 minggu, suntikkan secara intraperitoneal vaksin Hepatitis B mengandung ajuvan dengan dosis vaksin bertingkat. Vaksin diencerkan dengan pelarut mengandung ajuvan yang digunakan dalam vaksin. Pada kelompok mencit lain yang serupa suntikkan sediaan baku mengandung ajuvan. Ambil darah setelah 28 hari dan pisahkan serum. Lakukan penetapan antibodi menggunakan metode kuantitatif yang peka seperti Penetapan Imuno Radio (RIA) atau Penetapan Imuno Enzim (EIA). Lakukan analisis data menurut serokonversi dan titer anti HBs rata-rata geometrik, untuk tiap dosis antigen. Galur mencit yang digunakan harus memberi ketajaman kurva dosis respons terhadap antigen baku. Potensi dihitung dalam 50% respons antibodi hewan uji (DE50).

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu seperti tertera pada etiket.

WAKSIN KOLERA

Cholera Vaccine

Vaksin Kolera adalah suspensi homogen beberapa galur *Vibrio cholerae* atau galur lain yang sesuai, mengandung tidak kurang dari 8000 juta bakteri perdosisi, yang tidak lebih dari 1 ml.

Pembuatan berdasarkan sistem lot benih. Vaksin terdiri dari bagian yang sama, vaksin yang dibuat dari galur halus dari dua tipe serologik utama, Inaba dan Ogawa, dapat berupa biotipe klasik dengan atau tanpa biotipe El-Tor. Dapat berupa galur tunggal atau beberapa galur dari tiap tipe. Sebagai tambahan terhadap tipe antigen-O, semua galur harus mengandung antigen-O tahan panas yang biasa terdapat pada Inaba dan Ogawa. Bila digunakan lebih dari satu galur untuk masing-masing Inaba dan Ogawa, harus dipilih sedemikian rupa sehingga mengandung antigen-O lain sebagai tambahan. Masing-masing dibiakkan secara terpisah. Bakteri dimatikan dengan memanaskan suspensi (misalnya pada suhu 56° selama 1 jam); atau dengan penambahan bakterisida yang sesuai seperti formaldehida atau fenol; atau dengan kombinasi cara fisika dan kimia.

Vaksin kolera tersedia dalam bentuk cair atau beku kering yang direkonstitusi dulu dengan pelarut steril yang sesuai segera sebelum digunakan. Sediaan vaksin beku kering tidak boleh ditambah fenol.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara aglutinasi khas.

Antigenisitas Lakukan uji kemampuan vaksin untuk menginduksi antibodi (seperti aglutinasi, vibriosida atau hemaglutinasi antibodi) pada marmut, kelinci, atau mencit dengan cara sebagai berikut: Suntikkan sejumlah vaksin kepada satu kelompok terdiri dari paling sedikit

6 ekor hewan uji. Pada akhir waktu yang diperlukan untuk pembentukan antibodi maksimum, berdasarkan hasil uji pendahuluan, kumpulkan serum dari masing-masing hewan uji, tetapkan titer antibodi yang sesuai dari masing-masing serum menggunakan metode yang sesuai: masing-masing tipe serologi menunjukkan respons antibodi yang bermakna.

Fenol Vaksin kolera cair mengandung tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Vaksin*.

Toksisitas abnormal Memenuhi syarat; lakukan uji *Toksisitas Abnormal* seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>, menggunakan dosis uji 0,5 ml pada masing-masing mencit dan 1 ml pada masing-masing marmut.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Wadah dan penyimpanan Potensi vaksin cair diharapkan dapat bertahan selama tidak kurang dari 18 bulan jika disimpan pada kondisi yang ditentukan. Untuk vaksin kering, potensi diharapkan dapat bertahan tidak kurang dari 5 tahun jika disimpan pada kondisi yang ditentukan. Jika telah direkonstitusi, vaksin harus segera digunakan.

WAKSIN POLIO ORAL, HIDUP

Poliomyelitis Vaccine, Live (Oral)

Vaksin Polio Oral, Hidup adalah suspensi dalam air dari galur pilihan virus *Poliomyelitis* tipe 1, tipe 2 atau tipe 3 hidup yang dilemahkan, ditumbuhkan dalam biakan sel yang memenuhi syarat. Sediaan dapat mengandung satu tipe virus atau campuran dari dua atau tiga tipe virus. Sediaan berupa cairan jernih dan stabil.

Pembuatan berdasarkan sistem lot benih. Vaksin berasal dari tidak lebih 3 subkultur dari lot benih yang pada uji laboratorium dan uji klinis menunjukkan galur sesuai yang telah diakui oleh instansi yang berwenang. Masing-masing tipe virus dibiakkan dalam biakan sel yang telah bebas dari cemaran mikroorganisme asing. Media untuk pertumbuhan awal sel dapat ditambahkan serum hewan, tetapi media untuk pemeliharaan biakan sel selama pengembangbiakan virus, tidak boleh mengandung protein. Media biakan sel dapat mengandung indikator pH yang sesuai, seperti merah fenol dan antibiotik yang sesuai dengan kadar efektif terkecil.

Suspensi virus dipanen dan dilakukan uji identifikasi, sterilitas dan bebas virus asing. Kumpulkan virus yang telah memenuhi syarat dan saring melalui penyaring bakteri. Pada virus yang telah disaring, dilakukan uji identifikasi, kemampuan tumbuh pada suhu yang berbeda dan penetapan konsentrasi virus dalam biakan sel. Uji neurovalen dilakukan dengan penyuntikkan secara intraspinal pada *Macaca irus* (kera *Cynomolgus*)

atau hewan sejenis yang peka. Uji secara bersamaan vaksin uji dan vaksin homotipik pembanding menggunakan kera yang berasal dari satu betis karantina.

Identifikasi Setelah dinetralkan dengan antiserum polio spesifik, vaksin tidak lagi menginfeksi biakan sel yang peka.

Toksitas abnormal Memenuhi syarat uji *Toksitas abnormal* seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>. Lakukan penetapan menggunakan marmut.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Titer virus Lakukan titrasi virus dalam biakan sel, menggunakan 5 tabung biakan sel untuk masing-masing pengenceran $0,5 \log_{10}$, atau dengan metode tipe lain dengan kepekaan sama. Titer virus tipe 1 dan tipe 3 tidak kurang dari $5,5 \log_{10}$ DIK50 per dosis tunggal manusia.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu seperti tertera pada etiket (misalnya -25°), mengingat sifat stabilisator yang digunakan. Bila telah dicairkan, harus disimpan pada suhu 2° sampai 8° dan digunakan dalam waktu 6 bulan. Bila disimpan pada suhu yang lebih tinggi, harus segera digunakan dalam beberapa jam.

VAKSIN POLISAKARIDA MENINGOKOKUS **Meningococcal Polysaccharide Vaccine**

Vaksin Polisakarida Meningokokus terdiri dari satu atau lebih polisakarida murni yang diperoleh dari galur yang sesuai *Neisseria meningitidis* kelompok A, C, Y dan W135 yang telah terbukti mampu menghasilkan polisakarida yang aman dan dapat menginduksi antibodi spesifik pada manusia. Vaksin kering yang stabil direkonstitusi dengan cairan steril yang sesuai segera sebelum digunakan. Vaksin dapat mengandung satu tipe polisakarida atau campuran dari beberapa tipe.

Polisakarida *N.meningitidis* kelompok A sebagian terdiri dari unit berulang N-asetilmanosamina terasetilasi pada O, terikat dengan $1\alpha \rightarrow 6$ fosfodiester.

Polisakarida *N.meningitidis* kelompok C sebagian terdiri dari unit berulang asam sialat yang terasetilasi pada O, terikat dengan $2\alpha \rightarrow 9$ glikosidik.

Polisakarida *N.meningitidis* kelompok Y sebagian terdiri dari unit yang menggantikan asam sialat dan D-glukosa yang terasetilasi pada O, terikat dengan $2\alpha \rightarrow 6$ glikosidik dan $1\alpha \rightarrow 4$ glikosidik.

Polisakarida *N.meningitidis* kelompok W135 sebagian terdiri dari unit berulang asam sialat dan D-glukosa yang terasetilasi pada O, terikat dengan $2\alpha \rightarrow 6$ glikosidik dan $1\alpha \rightarrow 4$ glikosidik.

Komponen polisakarida atau komponen yang tertera pada etiket bersama dengan ion kalsium dan kandungan air tidak kurang dari 90% dari bobot sediaan.

Pembuatan vaksin berdasarkan sistem lot benih. Pada tiap lot benih dilakukan uji mikrobiologi dengan biakan dalam media yang sesuai dan pemeriksaan mikroskopik sediaan apus dengan pewarnaan Gram. Polisakarida yang telah bebas dari kontaminasi bakteri diendapkan dengan penambahan setrimonium bromida, kemudian dimurnikan.

Masing-masing polisakarida dilarutkan secara aseptik dalam larutan steril yang mengandung laktosa atau stabilisator lain yang sesuai untuk beku kering. Bila perlu larutan diblender dengan larutan polisakarida atau seluruh kelompok lain dan disaring melalui penyaring bakteri. Filtrat dibekukeringkan hingga mengandung air sesuai untuk stabilitas vaksin.

Pemerian Vaksin kering berbentuk serbuk putih atau pelet.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Identifikasi Lakukan penetapan menggunakan metode imunokimia yang sesuai.

Ukuran molekul Lakukan dengan cara *Kromatografi eksklusi* berdasarkan ukuran seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, menggunakan sejumlah vaksin yang mengandung lebih kurang 2,5 mg tiap polisakarida dalam volume lebih kurang 1,5 ml; kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor serapan ultraviolet dan kolom lebih kurang 90 cm x 16 mm berisi Agarosa FC atau Agarosa FC sambung silang. Fase gerak mempunyai kekuatan ion 0,2 molal dan pH 7,0 - 7,5 dengan laju alir lebih kurang 20 ml per jam.

Kumpulkan fraksi lebih kurang 3 ml dan tetapkan kandungan masing-masing polisakarida dengan metode yang sesuai: tidak kurang dari 65% polisakarida kelompok A; 75% polisakarida kelompok C; 80% polisakarida kelompok Y dan 80% polisakarida kelompok W135 tereluasi sebelum koefisien distribusi (K_p) 0,50 dicapai. Bahan untuk kalibrasi dapat ditambahkan secukupnya ke dalam vaksin, seperti *dekstran biru 2000 P* untuk penetapan V_o dan *natrium azida P* untuk penetapan V_r .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3%. Lakukan penetapan dengan cara memanaskan 10 mg pada suhu 56° di atas *fosfor pentoksida P*, tekanan 0,007 mmHg hingga 0,03 mmHg hingga bobot tetap; tetapkan harga rata-rata dari tiga kali pengujian.

Toksitas abnormal Memenuhi syarat *Uji toksitas abnormal* seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>. Lakukan penetapan menggunakan 2 dosis untuk tiap ekor mencit, dan 10 dosis untuk tiap ekor marmut.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml larutan per kg bobot kelinci

yang mengandung sejumlah vaksin setara dengan 0,025 µg masing-masing polisakarida.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Penetapan kadar

Vaksin monospesifik Untuk vaksin kelompok A, tetapkan kadar fosfor per wadah. Untuk vaksin kelompok C, kelompok Y dan kelompok W135, tetapkan kadar asam sialat (dihitung sebagai asam N-asetilneuraminat) per wadah.

Fosfor Tidak kurang dari 75 mg fosfor per gram polisakarida kelompok A seperti tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara spektrofotometri ultraviolet dan cahaya tampak seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Pindahkan semua isi dari satu atau beberapa wadah ke dalam labu ukur yang sesuai hingga diperoleh larutan yang mengandung polisakarida kelompok A lebih kurang 80 µg per ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 1,0 ml ke dalam tabung pemijar 10 ml, tambahkan 0,2 ml *asam sulfat P*. Panaskan dalam tangas minyak pada suhu 160° hingga terlihat asap putih (lebih kurang 1 jam). Tambahkan 0,1 ml *asam perklorat P*, panaskan pada suhu 160° hingga warna hilang sempurna (lebih kurang 90 menit). Dinginkan dan tambahkan 4 ml air dan 4 ml *amonium molibdat LP (I)*. Panaskan dalam tangas air pada suhu 37° selama 90 menit, dinginkan. Tambahkan air hingga 10 ml, terjadi warna biru yang stabil selama beberapa jam. Ukur serapan pada 820 nm. Lakukan penetapan blangko, menggunakan 2,0 ml air dengan cara yang sama.

Tetapkan kadar fosfor menggunakan kurva kalibrasi yang diperoleh dengan mengukur serapan larutan baku sejumlah 0,5 ml; 1,0 ml dan 2,0 ml. Larutan baku dibuat dengan cara melarutkan 0,2194 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 500 ml air hingga kandungan setara dengan 0,1 mg fosfor per ml, kemudian encerkan 5 ml larutan dengan air hingga 100 ml.

Asam sialat Tidak kurang dari 750 mg asam sialat per gram polisakarida kelompok C dan tidak kurang dari 520 mg untuk kelompok Y dan W135. Lakukan penetapan dengan cara spektrofotometri ultraviolet dan cahaya tampak seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Pindahkan semua isi dari satu atau beberapa wadah ke dalam labu tentukur yang sesuai hingga diperoleh larutan yang mengandung polisakarida kelompok C, kelompok Y dan kelompok W135 lebih kurang 250 µg per ml, encerkan dengan air sampai tanda. Ambil 4 ml larutan menggunakan alat suntik, masukkan ke dalam sel ultrafiltrasi 10 ml yang sesuai untuk dilalui molekul dengan bobot molekul relatif kurang dari 50.000. Bilas alat suntik dua kali dengan air dan bilasan disaring melalui sel ultrafiltrasi. Lakukan ultrafiltrasi dengan pengadukan tetap, dengan dialiri *nitrogen P* pada tekanan lebih kurang 987 mmHg. Isi kembali sel dengan air setiap pengurangan cairan dalam tabung berkurang 1 ml, teruskan penyaringan

hingga 200 ml dan volume residu dalam sel lebih kurang 2 ml. Pindahkan cairan residu ke dalam labu tentukur 10-ml menggunakan alat suntik. Cuci sel tiga kali, tiap kali dengan 2 ml air, masukkan cucian ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda. Ambil 2 ml larutan yang diperoleh, masukkan masing-masing ke dalam 2 tabung reaksi. Pada masing-masing tabung tambahkan 5 ml *resorsinol LP (A)*, panaskan dalam tangas minyak pada suhu 105° selama 15 menit, dinginkan dalam air dingin, kemudian pindahkan tabung ke dalam tangas es. Pada masing-masing tabung tambahkan 5 ml *3-metilbutan-1-ol P*, campur saksama dan letakkan ke dalam tangas es selama 15 menit. Sentrifus tabung dan tetap simpan dalam tangas es. Ukur serapan masing-masing beningan pada 580 nm dan 450 nm menggunakan *3-metilbutan-1-ol P* sebagai blangko. Buat kurva kalibrasi menggunakan perbedaan antara serapan rata-rata pada 580 nm dan 450 nm, sebagai kandungan *asam N-asetilneuraminat*.

Untuk vaksin kelompok C, gunakan larutan acuan larutan *asam N-asetilneuraminat P* 0,015%, untuk vaksin kelompok Y gunakan larutan yang mengandung *asam N-asetilneuraminat P* 0,0095% dan *glukosa P* 0,0055%. Untuk vaksin kelompok W135 gunakan larutan yang mengandung *asam N-asetilneuraminat P* 0,0095% dan *galaktosa P* 0,0055%.

Vaksin multispesifik Vaksin mengandung 70% hingga 130% masing-masing polisakarida dari jumlah yang tertera pada etiket. Tetapkan jumlah masing-masing komponen polisakarida dengan metode imunokimia kuantitatif yang sesuai, menggunakan bahan pembanding polisakarida yang dimurnikan dari kelompok yang digunakan dalam vaksin.

Wadah dan penyimpanan Bila disimpan pada kondisi yang ditentukan, potensi vaksin kering diharapkan dapat bertahan selama tidak kurang dari 2 tahun.

WAKSIN RABIES

Rabies Vaccine

Vaksin Rabies adalah suspensi galur virus rabies terolah yang sesuai dan yang ditumbuhkan dalam biakan sel yang memenuhi syarat dan diinaktivasi dengan metode yang sesuai. Vaksin kering yang direkonstitusi dengan cairan steril yang sesuai, dibuat segera sebelum digunakan.

Pembuatan berdasarkan sistem lot benih dan virus yang digunakan dalam vaksin berasal dari tidak lebih 5 subkultur dari lot benih yang pada uji laboratorium dan uji klinis menunjukkan galur sesuai. Media untuk pertumbuhan awal sel dapat ditambahkan serum hewan, tetapi media untuk pemeliharaan biakan sel selama pengembangbiakan virus tidak boleh mengandung protein. Serum yang terikut dalam vaksin tidak lebih 1 bpj. Media biakan sel dapat mengandung indikator pH yang sesuai seperti merah fenol, dan antibiotik yang sesuai dengan kadar efektif terkecil.

Suspensi virus dipanen satu kali atau lebih selama inkubasi. Hasil beberapa kali panen yang berasal dari lot sel tunggal dikumpulkan dan dianggap sebagai suspensi virus tunggal. Terhadap suspensi yang diperoleh dilakukan uji identifikasi, sterilitas dan bebas virus asing. Suspensi yang telah memenuhi uji tersebut diinaktivasi, dan dapat dimurnikan dan dipekatkan. Uji amplifikasi terhadap residu virus rabies infeksi dilakukan dalam biakan sel dari jenis yang sama seperti pada pembuatan vaksin untuk menentukan efektivitas inaktivasi virus rabies. Jumlah virus yang digunakan dalam pengujian setara dengan tidak kurang dari 25 dosis manusia. Contoh cairan biakan sel diinokulasikan ke dalam mencit: tidak terdeteksi virus hidup.

Vaksin dimasukkan ke dalam wadah steril secara aseptik dan dibekukeringkan. Wadah ditutup secara kedap udara. Kandungan air cukup rendah untuk mempertahankan stabilitas vaksin. Stabilitas potensi dibuktikan dengan uji penurunan dipercepat terhadap vaksin yang disimpan pada suhu 37°C selama 4 minggu.

Baku pembanding *Vaksin Rabies BPFI.*

Identifikasi Jika disuntikkan pada hewan yang peka: merangsang pembentukan antibodi rabies.

Syarat lain Vaksin setelah direkonstitusi memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaccina*.

Penetapan potensi Potensi vaksin rabies tidak kurang dari 2,5 unit per dosis dan batas kesalahan fidusial tidak kurang dari 25% dan tidak lebih dari 400%. Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dan sediaan baku yang memberikan perlindungan sama bagi mencit terhadap efek virus rabies dosis tertentu yang diberikan secara intraserebral.

Hewan uji Gunakan mencit sehat dari asal yang sama, umur lebih kurang 4 minggu dan bobot tubuh antara 11 g dan 15 g. Kelompokkan menjadi 6 kelompok masing-masing terdiri dari 16 ekor (untuk penetapan potensi) dan 4 kelompok masing-masing terdiri dari 10 ekor (untuk penetapan titer virusantang). Gunakan mencit dengan jenis kelamin sama atau jenis kelamin berbeda yang dibagi secara merata diantara kelompok. Selama pengujian, hitung mencit yang mati atau menunjukkan gejala rabies (paralisis atau konvulsi) antara hari kelima hingga keempat belas setelah penyuntikkan virus, mencit yang mati sebelum hari ke lima tidak dihitung.

Suspensi virusantang Tumbuhkan galur Virus Canine Street (CSV) dari virus rabies terolah dalam otak mencit. Panen virus dan buat sedemikian rupa hingga diperoleh suspensi virus yang jernih dan simpan dalam jumlah sedikit pada suhu di bawah -60°C.

Encerkan suspensi segera sebelum digunakan dengan cairan yang sesuai hingga diperoleh suspensi virusantang yang diperkirakan mengandung antara 5 dan 50 D150 per 0,03 ml berdasarkan hasil titrasi pendahuluan.

Tetapkan titer suspensi virusantang bersamaan dengan penetapan potensi vaksin.

Penetapan titer suspensi virusantang Buat tiga seri pengenceran suspensi virusantang. Alokasikan suspensi virusantang dan tiga pengencerannya pada masing-masing kelompok mencit yang terdiri dari 10 ekor. Suntikkan secara intraserebral 0,03 ml suspensi virusantang dan tiap encerannya pada tiap mencit dalam masing-masing kelompok yang dialokasikan. Amati mencit selama 14 hari. Hitung titer suspensi virusantang dalam D150 per 0,03 ml dengan metode statistik baku dari jumlah mencit yang mati atau menunjukkan gejala rabies (paralisis atau konvulsi).

Prosedur Rekonstitusi sediaan baku dengan cairan yang sesuai buat 3 seri pengenceran berkelipatan lima sediaan baku dan 3 seri pengenceran berkelipatan lima sediaan uji. Seri pengenceran sediaan uji dan sediaan baku dibuat sedemikian sehingga pengenceran terendah melindungi lebih dari 50% mencit yang telah disuntik cairanantang. Alokasikan tiap enceran sediaan baku dan sediaan uji pada masing-masing kelompok mencit yang terdiri dari 16 ekor. Suntikkan secara intra peritoneal 0,5 ml tiap enceran pada tiap mencit dalam masing-masing kelompok yang dialokasikan. Setelah 7 hari, buat 3 pengenceran yang sama masing-masing sediaan baku dan sediaan uji, ulangi penyuntikan. Setelah 7 hari kemudian, suntikkan secara intraserebral 0,03 ml suspensi virusantang pada tiap mencit yang telah divaksinasi. Amati mencit selama 14 hari. Hitung potensi sediaan uji dengan metode statistik baku dari jumlah mencit yang bertahan terhadapantang. Uji tidak absah kecuali jika dosis sediaan uji dan sediaan baku yang dapat melindungi 50% hewan uji terletak di antara dosis tertinggi dan terendah yang diberikan pada mencit, kurva dosis respons menunjukkan kemiringan yang signifikan dengan deviasi yang tidak signifikan terhadap kesejajaran atau linieritas dan titer suspensi virusantang antara 5 dan 50 D150.

Wadah dan penyimpanan Bila disimpan pada kondisi yang ditentukan, potensi vaksin kering diharapkan dapat bertahan selama tidak kurang dari 2 tahun.

WAKSIN TETANUS JERAP

Tetanus Vaccine, Adsorbed

Vaksin Tetanus Jerap dibuat dari toksoid formol tetanus yang mengandung tidak kurang dari 1000 Limes flocculationis (Lf) per mg nitrogen protein dan pembawa mineral aluminium hidroksida hidrat, aluminium fosfat atau kalsium fosfat di dalam larutan *natrium klorida* P 0,9% atau larutan isotonik lain yang sesuai dengan darah. Toksoid formol dibuat dari toksin yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Clostridium tetani* dalam media yang sesuai. Antigenitas vaksin tetanus jerap sangat dipengaruhi oleh zat pengawet anti mikroba, terutama golongan fenol, sehingga zat tersebut tidak boleh ditambahkan pada vaksin tetanus jerap.

Baku pembanding *Vaksin Tetanus Jerap BPFI.*

Identifikasi Larutkan sejumlah *natrium sitrat P* dalam sediaan uji hingga diperoleh larutan 10%. Simpan pada suhu 37° selama lebih kurang 16 jam dan sentrifus hingga diperoleh cairan jernih. Beningan bereaksi dengan imunoserum tetanus yang sesuai: terbentuk endapan.

Toksisitas spesifik Suntikkan secara subkutan sejumlah 5 kali dosis sediaan uji seperti tertera pada etiket pada masing-masing 5 ekor marmut. Tidak seekor hewan pun menunjukkan gejala tetanus atau mati karena tetanus selama 21 hari. Jika selama periode pengamatan lebih dari satu ekor hewan mati karena penyebab yang tidak spesifik, ulangi pengujian. Pada pengujian kedua tidak seekor hewan pun menunjukkan gejala tetanus atau mati karena tetanus atau sebab lain dalam waktu 21 hari.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Penetapan potensi Tidak kurang dari 40 unit per dosis. Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dan dosis sediaan baku yang memberikan perlindungan sama bagi marmut atau mencit terhadap efek paralitik toksin tetanus yang disuntikkan secara subkutan.

A. Dengan penyuntikkan marmut.

Hewan uji Gunakan marmut dari asal yang sama, kelompokkan menjadi 6 kelompok masing-masing terdiri dari 16 ekor dan 4 kelompok masing-masing terdiri dari 5 ekor, dari jenis kelamin sama atau jenis kelamin berbeda yang dibagi merata di antara kelompok.

Pemilihan toksin tantang Gunakan sediaan toksin tetanus yang mengandung tidak kurang dari 50 kali dosis paralitik 50% per ml.

Larutan toksin tantang Segera sebelum digunakan encerkan toksin tantang dengan pengencer yang sesuai hingga diperoleh larutan toksin tantang yang mengandung 50 kali dosis paralitik 50% per ml. Encerkan sebagian larutan toksin tantang 16 kali, 50 kali dan 160 kali, menggunakan pengencer yang sama.

Prosedur Buat seri pengenceran sediaan uji dan sediaan baku dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% masing-masing 3 pengenceran dengan kelipatan tidak lebih dari 2,5. Konsentrasi dipilih sedemikian sehingga bila sejumlah 1 ml konsentrasi tengah disuntikkan secara subkutan pada marmut, akan melindungi lebih kurang 50% hewan uji terhadap efek paralitik dari sejumlah tertentu toksin tetanus yang disuntikkan secara subkutan. Alokasikan tiap enceran pada masing-masing kelompok marmut yang terdiri dari 16 ekor. Suntikkan secara subkutan 1 ml tiap enceran pada tiap marmut dalam masing-masing kelompok yang dialokasikan. Setelah 28 hari, suntikkan secara subkutan 1 ml larutan toksin tantang yang mengandung 50 kali dosis paralitik 50% pada tiap marmut dalam 6 kelompok yang terdiri dari 16 ekor. Alokasikan larutan toksin tantang dan tiga

pengencerannya pada masing-masing kelompok marmut yang terdiri dari 5 ekor. Suntikkan secara subkutan 1 ml larutan toksin tantang dan tiap encerannya pada tiap marmut dalam masing-masing kelompok yang dialokasikan. Setelah 5 hari hitung jumlah marmut yang tidak mengalami paralisis. Hitung potensi relatif vaksin uji terhadap potensi sediaan baku berdasarkan jumlah hewan yang tidak mengalami paralisis pada masing-masing kelompok terdiri dari 16 ekor, menggunakan metode statistik baku. Uji tidak absah kecuali jika dosis sediaan uji dan sediaan baku yang dapat melindungi 50% hewan uji terletak di antara dosis tertinggi dan terendah yang diberikan pada marmut, jumlah hewan yang mengalami paralisis dalam 4 kelompok marmut terdiri dari 5 ekor yang disuntik dengan larutan toksin tantang dan encerannya menunjukkan bahwa dosis tantang yang digunakan lebih kurang 50 kali dosis paralitik 50% dan analisis statistik tidak menunjukkan adanya perbedaan linieritas dan kesejajaran. Pengujian dapat diulang beberapa kali; bila dilakukan beberapa kali pengujian, potensi dihitung berdasarkan semua hasil uji yang absah.

B. Dengan penyuntikkan ke mencit: Lakukan pengujian seperti tertera pada cara A dengan beberapa modifikasi.

Hewan uji Gunakan 6 kelompok mencit masing-masing terdiri dari 16 ekor dan 4 kelompok mencit masing-masing terdiri dari 6 ekor, dari jenis kelamin yang sama, atau jenis kelamin berbeda yang dibagi merata diantara kelompok.

Pemilihan toksin tantang Gunakan sediaan toksin tetanus yang mengandung tidak kurang dari 100 kali dosis paralitik 50% per ml.

Larutan toksin tantang Buat larutan toksin tantang yang mengandung 50 kali dosis paralitik 50% per 0,5 ml.

Prosedur Suntikkan enceran sediaan uji, sediaan baku dan larutan toksin tantang dan enceran larutan toksin tantang, masing-masing 0,5 ml; penyuntikkan larutan toksin tantang dan enceran larutan toksin tantang diberikan masing-masing pada kelompok mencit terdiri dari 6 ekor untuk menunjukkan keabsahan pengujian. Amati mencit selama 4 hari.

Wadah dan penyimpanan Bila disimpan pada kondisi yang ditentukan, potensi vaksin kering diharapkan dapat bertahan selama tidak kurang dari 5 tahun sejak tanggal potensi ditetapkan.

VAKSIN TIFUS **Typhoid Vaccine**

Vaksin Tifus adalah suspensi steril *Salmonella typhi* mati, mengandung tidak kurang dari 500 juta dan tidak lebih dari 1000 juta bakteri *Salmonella typhi* per dosis yang tidak lebih dari 1,0 ml.

Vaksin dibuat berdasarkan sistem lot benih dari galur *Salmonella typhi* yang sesuai seperti Ty 2. Vaksin berasal dari tidak lebih 3 subkultur dari lot benih yang

pada uji laboratorium dan uji klinis menunjukkan galur sesuai. Bakteri dimatikan dengan aseton, formaldehida atau fenol, atau dengan pemanasan suspensi (misalnya pada suhu 56° selama 1 jam), atau kombinasi dari dua cara terakhir.

Vaksin Tifus tersedia dalam bentuk cair atau kering yang segera digunakan setelah direkonstitusi dengan cairan steril yang sesuai. Vaksin kering dibuat dengan cara membekukeringkan hingga kandungan air sesuai untuk stabilitas vaksin. Sediaan vaksin kering tidak boleh ditambahkan fenol.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara aglutinasi spesifik.

Antigenisitas Setelah disuntikkan kepada hewan uji yang peka, merangsang pembentukan aglutinin anti-O, anti-H dan pada batas tertentu aglutinin anti-Vi.

Fenol Vaksin tifus cair mengandung tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Imunosera* <731>.

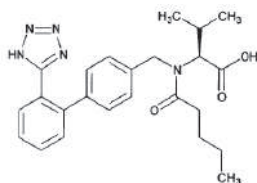
Toksisitas abnormal <251> Memenuhi syarat uji *Toksisitas Abnormal*; lakukan penetapan menggunakan dosis 0,5 ml pada masing-masing mencit dan 1 ml pada masing-masing marmut.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaksin*.

Wadah dan penyimpanan Bila disimpan pada kondisi yang ditentukan, potensi vaksin cair diharapkan dapat bertahan selama tidak kurang dari 2 tahun. Bila disimpan pada kondisi yang ditentukan, potensi vaksin kering diharapkan dapat bertahan tidak kurang dari 5 tahun.

VALSARTAN

Valsartan



N-[*p*-(0-1*H*-Tetrazol-5-ilfenil)benzil]-*N*-valeril-*L*-Valin
[137862-53-4]

C₂₄H₂₉N₅O₃

BM 435,52

Valsartan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₄H₂₉N₅O₃, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Valsartan BPFi*; tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis A Valsartan BPFi*; tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis B Valsartan BPFi*;

tidak boleh dikeringkan; *Senyawa Sejenis C Valsartan BPFi*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Valsartan BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Serapan Ukur serapan larutan zat (1 dalam 20 ml *metanol P*) pada panjang gelombang 420 nm. Serapan dibagi ketebalan sel tidak lebih dari 0,02.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

UJI 1 (untuk senyawa sejenis A Valsartan) Tidak lebih dari 1,0%.

Fase gerak Buat campuran *n* heksan *P*-isopropil alkohol *P*-asam trifloroasetat *P* (85:15:0,1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis A Valsartan BPFi* dan larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Valsartan BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 40 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L40* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A valsartan dan valsartan tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif senyawa sejenis A valsartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A valsartan dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Valsartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A valsartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

UJI 2 (Untuk senyawa sejenis B valsartan, senyawa sejenis C valsartan dan senyawa sejenis lainnya) Senyawa sejenis B valsartan tidak lebih dari 0,2%; Senyawa sejenis C valsartan tidak lebih dari 0,1%; Cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; Total cemaran tidak termasuk senyawa sejenis A valsartan tidak lebih dari 0,3%.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada **Penetapan kadar**.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI*, *Senyawa Sejenis B Valsartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan **Fase gerak** hingga kadar valsartan, senyawa sejenis B valsartan dan senyawa sejenis C valsartan masing-masing lebih kurang 0,001 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak** sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada **Kromatografi** <931>. Lakukan seperti tertera pada **Penetapan kadar** kecuali gunakan detektor 225 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis B valsartan dan valsartan tidak kurang dari 1,8; simpangan baku relatif puncak senyawa sejenis B valsartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0% dan simpangan baku relatif puncak valsartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis B valsartan dan senyawa sejenis C valsartan dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis Valsartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar valsartan dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis valsartan yang

sesuai dari *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Valsartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar valsartan dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak valsartan dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara **Kromatografi cair kinerja tinggi** seperti tertera pada **Kromatografi** <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-asam asetat glasial P* (500:500:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut **Kesesuaian sistem** seperti tertera pada **Kromatografi** <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI* dan larutkan dalam **Fase gerak**. Jika perlu encerkan secara bertahap dengan **Fase gerak** hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak** sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada **Kromatografi** <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 12,5 cm x 3,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 0,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

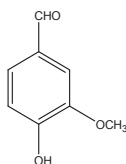
$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Valsartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°, terlindung dari panas dan kelembaban.

VANILIN

Vanillin



4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida [121-33-5]
 $C_8H_8O_3$ BM 152,15

Vanilin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0 % $C_8H_8O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur halus berbentuk jarum, putih hingga agak kuning; rasa dan bau khas. Dipengaruhi cahaya. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu; larut dalam gliserin dan dalam air panas.

Baku pembanding *Vanillin BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vanillin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 125.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Vanillin BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 81° dan 83°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda, campur. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vanillin BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 8 µg per ml. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 308 nm, terhadap blangko *metanol P*. Hitung jumlah dalam mg vanillin, $C_8H_8O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

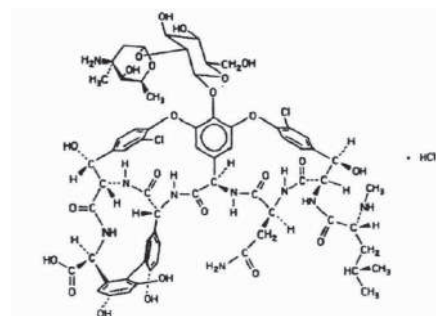
$$12,5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Vanillin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

VANKOMISIN HIDROKLORIDA

Vancomycin hydrochloride



[3*S*]-[3*R**,6*S**(*S**),7*S**,22*S**,23*R**,26*R**,36*S**,38*aS**]-3-(2-Amino-2-oksoetil)-44-[[2-O-(3-amino-2,3,6-trideoksi-3-C-metil-α-L-likso-heksopiranosil)-β-D-glukopiranosil]oksi]-10,19-dikloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tetradekahidro-7,22,28,30,32-pentahidroksi-6-[[4-metil-2-(metilamino)-1-okso-pentil]amino]-2,5,24,38,39-pentaokso-22*H*-8,11:18,21-di-eten-23,36-(iminometano)-13,16:31,35-dimeteno-1*H*,16*H*-[1,6,9]oksadiazasikloheksadesinol[4,5-*m*][10,2,16]-benzoksadiazasiklotetrakosin-26-asam-karboksilat, monohidroklorida [1404-93-9]
 $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}.HCl$ BM 1485,71

Vankomisin Hidroklorida adalah garam hidroklorida dari Vankomisin yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Streptomyces orientalis* (Familia *Streptomycetaceae*), atau campuran dua atau lebih garam. Mempunyai potensi setara tidak kurang dari 900 µg vankomisin, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk bersifat mengalir bebas, putih, hampir putih atau cokelat muda dan sampai cokelat; tidak berbau dan rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Vankomisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kadar, gunakan seluruh isi tanpa ditimbang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan di tempat dingin. *Vankomisin B* dengan monodeklorovankomisin *BPFI*.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang tidak dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama *Vankomisin Hidroklorida BPFI*.

pH <1071> Antara 2,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 9,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar trietilamin Campur 4 ml *trietilamin P* dan 2000 ml air, atur pH 3,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Buat campuran *Dapar trietilamin-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (92:7:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar trietilamin-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (70:29:1), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Ubah perbandingan *asetonitril P* dalam *Larutan A* untuk mendapatkan waktu retensi puncak utama *vankomisin* 7,5 - 10,5 menit.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Vankomisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar 0,5 mg per ml, panaskan pada suhu 65° selama 48 jam, dinginkan.

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji 2 Pipet 2 ml *Larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit, kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	<i>Larutan A</i> (%)	<i>Larutan B</i> (%)	Eluasi
0-12	100	0	isokratik
12-20	100 → 0	0 → 100	gradien linier
20-22	0	100	isokratik
22-23	0 → 100	100 → 0	gradien linier
23-30	100	0	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan eluasi adalah senyawa resolusi 1, *vankomisin B* dan senyawa resolusi 2; Resolusi, *R*, antara puncak senyawa resolusi 1 dan *vankomisin B* tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom yang dihitung dari puncak *vankomisin B* tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis. Senyawa resolusi 2 dieluasi antara 3 menit dan 6 menit setelah *Larutan B* mulai bertambah secara linear dari 0% hingga 100%.

Prosedur [Catatan Apabila garis dasar pemisahan tidak dicapai, luas puncak ditetapkan oleh garis tegak lurus yang diperpanjang dari lembah antara puncak terhadap garis dasar. Puncak komponen utama dapat terbentuk "fronting shoulder" yang dinyatakan sebagai monodeklorovankomisin. "Shoulder" ini tidak dapat dihitung secara terpisah.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons seluruh puncak. [Catatan Lakukan koreksi terhadap tiap puncak dalam kromatogram *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* dengan mengurangi luas puncak pada waktu elusi yang sama dalam kromatogram *Larutan A*.] Hitung persentase *vankomisin B* dalam zat dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{r_B}{25r_B + r_A} \right)$$

r_B adalah respons puncak utama yang telah dikoreksi dari *Larutan uji 2*; *r_A* adalah jumlah semua respons puncak yang telah dikoreksi kecuali puncak utama dari *Larutan uji 1*: *Vankomisin B* yang ditemukan tidak kurang dari 80,0%. Hitung persentase masing-masing puncak lain dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_{Ai}}{25r_B + r_A} \right)$$

r_{Ai} adalah respons masing-masing puncak yang telah dikoreksi kecuali puncak utama dari *Larutan uji 1*.

Monodeklorovankomisin Tidak lebih dari 4,7%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, dan *Larutan uji* dimasukkan ke dalam lemari pendingin segera setelah pembuatan dan selama analisis, gunakan autosampler berpendingin. *Larutan ini stabil pada lemari pendingin selama 4 hari.*]

Fase gerak Larutkan 2,2 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 500 ml air dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 125 ml *asetonitril P* dan 10 ml *asam asetat P* kemudian encerkan dengan air sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pembilas Buat larutan *asetonitril P* 10% dalam air, sebagai pembilas jarum dan kolom.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Vankomisin B* dengan *Monodeklorovankomisin BPFI* yang mengandung 50 mg *vankomisin B*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar *vankomisin B* lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Gunakan air.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, autosampler dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 60°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu autosampler pada 5°. Lakukan kromatografi terhadap *Blangko* dan *Larutan baku* selama 90 menit, serta *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan uji* selama 120 menit. [Catatan Uji ini sensitif terhadap perubahan suhu. Untuk memanaskan Fase gerak, *Larutan baku* dan *Larutan uji*, panjang selang antara injektor dan kolom tidak kurang 91 cm dan ditempatkan dalam pemanas kolom.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan blangko* dan *Larutan kesesuaian sistem*. Tidak boleh ada puncak pada kromatogram blangko yang mengganggu puncak vankomisin B dan monodeklorovankomisin. Waktu retensi puncak vankomisin B adalah antara 32 dan 42 menit. Perbandingan waktu retensi monodeklorovankomisin dan vankomisin B adalah 1,1 banding 1,0. Waktu retensi puncak monodeklorovankomisin pada kromatogram *Larutan uji* harus berada pada rentang $\pm 3,0\%$ waktu retensi rata-rata puncak monodeklorovankomisin pada kromatogram *Larutan baku*. Resolusi, *R*, antara vankomisin B dan monodeklorovankomisin tidak kurang dari 1,5 menggunakan kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Blangko*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase monodeklorovankomisin dalam zat dengan rumus:

$$100P\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

P adalah potensi vankomisin B dalam mg per mg Vankomisin B dengan *Monoklorovankomisin BPFI*; *C_S* adalah kadar Vankomisin B dengan *Monodeklorovankomisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar vankomisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* adalah respons puncak monodeklorovankomisin dalam *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak vankomisin B dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

VASELIN KUNING

Yellow Vaseline

Vaselin Kuning adalah campuran yang dimurnikan dari hidrokarbon setengah padat yang diperoleh dari minyak bumi. Dapat mengandung penstabil yang sesuai.

Pemerian Massa seperti lemak, kekuningan hingga amber lemah; berfluorensi sangat lemah walaupun setelah melebur. Dalam lapisan tipis transparan. Tidak atau hampir tidak berbau dan berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam benzen, dalam karbon disulfida, dalam kloroform, dan dalam minyak terpenin; larut dalam eter, dalam heksan, dan umumnya dalam minyak lemak dan minyak atsiri; praktis tidak larut dalam etanol dingin dan etanol panas dan dalam etanol mutlak dingin.

Bobot jenis <981> Antara 0,815 dan 0,880; lakukan penetapan pada suhu 60°.

Jarak lebur <1021> Metode V Antara 38° dan 60°.

Konsistensi

Alat Tetapkan konsistensi vaselin kuning dengan penetrometer dilengkapi pengisap dari logam bentuk kerucut mengkilap bobot 150 g, mempunyai ujung baja yang dapat dilepaskan, dengan dimensi berikut: ujung kerucut membentuk sudut 30°, diameter titik yang terpotong 0,381 $\pm$ 0,025 mm, diameter dasar ujung tip 8,38 $\pm$ 0,05 mm dan panjang ujung 14,94 $\pm$ 0,05 mm. Bagian kerucut yang tersisa mempunyai sudut 90° dengan tinggi lebih kurang 28 mm dan dasar mempunyai diameter maksimum lebih kurang 65 mm. Bejana uji terbuat dari silinder logam dengan dasar datar dengan diameter 100 $\pm$ 6 mm dan tinggi tidak kurang dari 65 mm. Alat ini terbuat dari logam tidak kurang dari 1,6 mm (16 gaus) dan dilengkapi dengan sambungan yang baik serta tutup kedap air.

Prosedur Letakkan sejumlah wadah dan vaselin kuning dalam oven dan panaskan hingga suhu 82 $\pm$ 2,5°. Tuang vaselin kuning ke dalam satu atau lebih bejana, isi hingga 6 mm dari bibir wadah. Dinginkan pada suhu 25 $\pm$ 2,5° selama waktu tidak kurang dari 16 jam, lindungi dari aliran udara. Dua jam sebelum penetapan, letakkan wadah dalam tangas air 25 $\pm$ 0,5°. Jika suhu kamar di bawah 23,5° atau di atas 26,5°, atur suhu kerucut pada 25 $\pm$ 0,5° dengan meletakkan dalam tangas air. Tanpa mengganggu permukaan senyawa yang ditetapkan, letakkan bejana pada meja penetrometer, dan rendahkan kerucut hingga ujungnya tepat menyentuh permukaan senyawa yang ditetapkan pada titik 25-38 mm dari tepi bejana. Atur pengatur pada nol dan segera lepaskan pengisap, kemudian pengisap dibiarkan bebas selama 5 detik. Kunci pengisap dan baca keseluruhan penetrasi dari skala, lakukan tiga kali atau lebih penetapan, sehingga tiap-tiap tempat tidak terjadi tumpang tindih daerah penetrasi. Jika penetrasi melebihi

20 mm, gunakan wadah terpisah dari senyawa uji untuk masing-masing penetapan. Baca penetrasi hingga mendekati 0,1 mm. Hitung rata-rata tiga kali atau lebih pembacaan dan lakukan penetapan lebih lanjut hingga keseluruhan 10 kali jika hasil tiap penetapan berbeda dari hasil rata-rata lebih dari $\pm 3\%$ hasil rata-rata akhir penetapan tidak kurang dari 10,0 mm dan tidak lebih dari 30,0 mm, menunjukkan bilangan konsistensi antara 100 dan 300.

Kebasaan Masukkan 35 g zat ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 100 ml air mendidih, tutup dan letakkan di atas lempeng pemanas berpengaduk yang suhunya di jaga sama dengan titik didih air. Setelah 5 menit, biarkan fase memisah. Alirkan air yang memisah ke dalam wadah, cuci vaselin kuning dua kali, tiap kali dengan 50 ml air mendidih, dan kumpulkan air cucian menjadi satu dalam wadah. Pada kumpulan air cucian tambahkan satu tetes *fenolftalein LP* dan didihkan: larutan tidak menjadi merah muda.

Keasaman Jika penambahan *fenolftalein LP* pada penetapan *Kebasaan* tidak menghasilkan warna merah muda, tambahkan 0,1 ml *jingga metil LP*: tidak menghasilkan warna merah atau merah muda.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1 %; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 2 g zat dalam cawan porselen terbuka atau platina terbuka di atas api Bunsen; zat menguap tanpa memancarkan bau tajam dan pijarkan.

Asam organik Timbang 20,0 g zat, tambah 100 ml campuran *etanol P* yang sudah dinetralkan dan air (1 dalam 2), kocok terus menerus, dan panaskan hingga mendidih. Tambahkan 1 ml *fenolftalein LP*, dan titrasi segera menggunakan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, dengan pengocokan kuat hingga titik akhir merah muda tajam, catat perubahan warna dalam lapisan etanol-air; tidak lebih dari 400 μ l *natrium hidroksida 0,100 N LV* yang diperlukan.

Minyak lemak, lemak, dan resin Ekstraksi 10 g zat dengan 50 ml *natrium hidroksida 5 N* pada suhu 100° selama 30 menit. Pisahkan lapisan air dan asamkan dengan *asam sulfat 5 N*: tidak terjadi pemisahan minyak atau bahan padat.

Warna Leburkan lebih kurang 10 g zat di atas tangas uap, dan tuangkan lebih kurang 5 ml cairan ke dalam tabung reaksi kaca jernih 150 mm x 15 mm, pertahankan vaselin kuning meleleh: vaselin kuning tidak lebih gelap dari pada larutan yang dibuat dengan mencampur 3,8 ml *besi(III) klorida LK* dan 1,2 ml *kobalt(II) klorida LK* dalam tabung yang sama, perbandingan keduanya dilakukan dalam pantulan cahaya dengan latar belakang putih; tabung yang berisi vaselin kuning diamati langsung dengan latar belakang putih pada sudut tertentu yang tidak memperlihatkan fluoresensi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

VASELIN PUTIH

White Vaseline

Vaselin Putih adalah campuran yang dimurnikan dari hidrokarbon setengah padat, diperoleh dari minyak bumi dan keseluruhan atau hampir keseluruhan dihilangkan warnanya. Dapat mengandung stabilisator yang sesuai.

Pemerian Massa seperti lemak; putih atau kekuningan pucat, massa berminyak transparan dalam lapisan tipis setelah didinginkan pada suhu 0°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dingin atau panas dan dalam etanol mutlak dingin; mudah larut dalam benzen, dalam karbon disulfida, dalam kloroform; larut dalam heksan, dan dalam sebagian besar minyak lemak dan minyak atsiri.

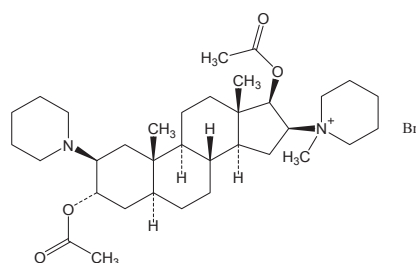
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05 %; lakukan penetapan dengan menggunakan 2 g zat dalam cawan porselen terbuka atau cawan platina terbuka di atas api bebas; menguap tanpa memancarkan bau tajam.

Warna Lakukan peleburan lebih kurang 10 g zat di atas tangas uap. Tuang 5 ml leburan cair ke dalam tabung uji bakteriologi terbuat dari kaca transparan 150 mm x 16 mm: leburan cair hangat tidak lebih gelap dari larutan campuran 1,6 ml *besi(III) klorida LK* dengan 3,4 ml air pada tabung sejenis, bandingkan menggunakan cahaya yang dipantulkan pada sudut sedemikian rupa dengan latar belakang putih sehingga tidak terjadi fluoresensi.

Syarat lain Bobot jenis; Jarak lebur; Konsistensi; Kebasaan; Keasaman; Asam organik; Minyak lemak; Lemak dan resin; Wadah dan penyimpanan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaselin Kuning*.

VEKURONIUM BROMIDA

Vecuronium Bromide



1-(3 α ,17 β -Dihidroksi-2 β -piperidino-5 α -androstan 16 β , 5 α -il)-1-metilpiperidinium bromida, diasetat [50700-72-6]
 $C_{34}H_{57}BrN_2O_4$ BM 637,73

Vekuronium Bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{34}H_{57}BrN_2O_4$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih atau putih krim.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam aseton; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Pankuronium Bromida BPFI*. *Vekuronium Bromida BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P selama 3 jam sebelum digunakan. Zat ini bersifat sangat higroskopis, timbang dengan kondisi kelembaban relatif kurang dari 10%. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Vekuronium Bromida BPFI*. *Senyawa Sejenis B Vekuronium Bromida BPFI*. *Senyawa Sejenis C Vekuronium Bromida BPFI*. *Senyawa Sejenis F Vekuronium Bromida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vekuronium Bromida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -16° dan -20° ; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam etanol mutlak P pada suhu 20° .

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10 unit Endotoksin FI per mg vekuronium bromida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel		
Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Pankuronium bromida	Lebih kurang 0,5	0,5
Senyawa sejenis F vekuronium bromida ¹	Lebih kurang 0,6	0,5
Senyawa sejenis C vekuronium bromida ²	Lebih kurang 0,86	0,5
Vekuronium bromida	1,0	-

Senyawa sejenis A vekuronium bromida ³	Lebih kurang 2,0	0,3
Senyawa sejenis B vekuronium bromida ⁴	Lebih kurang 2,6	0,5
Senyawa yang tidak diketahui	-	0,1
Jumlah cemaran	-	1,0
¹ 3-Deasetil vekurinium bromida; (Piperidinium,1-[(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-17-asetiloksi-3-hidroksi-2-(1-piperidinil) androstan-16-il]-1-metil bromida)		
² 3,17-Bis deasetil vekurinium bromida; (Piperidinium,1-[(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-3,17-dihidroksi-2-(1-piperidinil) androstan-16-il]-1-metil bromida)		
³ Dipiperidino diol diasetat; (3 α ,17 β -asetil-oksi-2 β ,16 β -bispiperidinil-5 α -androstan)		
⁴ 17-deasetil vekurinium bromida; (Piperidinium,1-[(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-3-asetiloksi-17-hidroksi-2-(1-piperidinil) androstan-16-il]-1-metil bromida)		

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan regenerasi penekan kation Buat larutan *tetrahidramonium hidroksida* 0,02 M.

Fase gerak Masukkan 1500 ml air, 250 ml metanol P, 45 ml *tetrahidrofuran* P dan 1 ml asam klorida P ke dalam labu tentukur 2000-ml. Biarkan pada suhu ruang selama beberapa menit dan encerkan dengan air sampai tanda. Campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Hindari penguapan *tetrahidrofuran* selama proses awaudara.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vekuronium Bromida BPFI*, larutkan dalam asam klorida 0,0025 N, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang $5 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Vekuronium Bromida BPFI*, *Pankuronium Bromida BPFI*, *Senyawa sejenis A Vekuronium Bromida BPFI*, *Senyawa sejenis B Vekuronium Bromida BPFI*, *Senyawa sejenis C Vekuronium Bromida BPFI*, *Senyawa sejenis F Vekuronium Bromida BPFI*, dalam asam klorida 0,0025 N, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang $5 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 0,5 ml *asetonitril* P, sonikasi untuk membantu kelarutan dan encerkan dengan asam klorida 0,0025 N sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas, penekan kation 4 mm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Laju alir untuk penekan kation lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif tertera pada Tabel; perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis F vekuronium bromida terhadap tinggi lembah antara puncak senyawa sejenis F vekuronium bromida dan pankuronium bromida tidak kurang dari 2,0; simpangan

baku relatif masing-masing komponen pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. [Catatan Sistem memerlukan kesetimbangan selama 4 jam.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase dari masing-masing senyawa sejenis vekuronium bromida dalam zat dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar masing-masing komponen dalam mg per ml *Larutan kesesuaian sistem*; *W* adalah bobot zat uji dalam mg *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak vekuronium bromida dalam *Larutan baku*. [Catatan Gunakan luas puncak vekuronium bromida dalam *Larutan baku* sebagai *r_s* untuk menghitung cemaran yang tidak diketahui.]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang 8 g natrium perklorat *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 6 ml air, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring dan awaudarakan.

Larutan B Timbang 3,2 g amonium klorida *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dalam 16 ml amonium hidroksida *LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring dan awaudarakan. [Catatan Hindari awaudara berlebihan untuk mencegah hilangnya amonium hidroksida.]

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (3:2). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Pipet 1 ml asam klorida 1 *N* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vekuronium Bromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg vekuronium bromida, C₃₄H₅₇BrN₂O₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

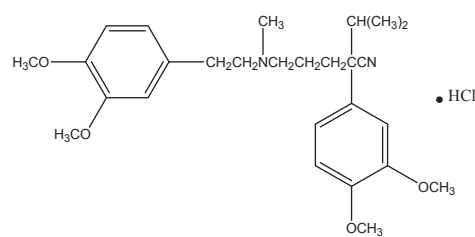
$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Vekuronium Bromida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

VERAPAMIL HIDROKLORIDA

Verapamil Hydrochloride



(±)-5-[(3,4-Dimetoksifenil)metilamino]-2-(3,4-dimetoksifenil)-2-isopropilvaleronitril monohidroklorida [152-11-4]

C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl

BM 491,07

Verapamil Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; praktis tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Verapamil Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI* [Benzenasetoniril, α-[2-[[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]metilamino]etil]3,4-dimetoksi-α-(1-metiletil)-monohidroklorida] *BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Verapamil Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama verapamil hidroklorida yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada uji *Kemurnian kromatografi*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan pemanasan hati-hati, mengandung 50 mg per ml.

Jarak lebur <1021> Antara 140° dan 144°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut mengandung air Buat larutan *natrium asetat 0,015 N* yang mengandung lebih kurang 33 ml *asam asetat glasial P* per liter.

Fase gerak Buat *Campuran pelarut mengandung airasetonitril P-2-aminoheptan P* (70:30:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* berturut-turut lebih kurang 5,6 µg dan 9,4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,9 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,9 mg per ml dan 1,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm sampai 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis *B* verapamil hidroklorida dan verapamil berturut-turut lebih kurang 0,88 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *B* verapamil hidroklorida dan verapamil

tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku A*, *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Jumlah semua respons puncak *Larutan uji* kecuali puncak verapamil tidak lebih besar dari respons puncak verapamil dari *Larutan baku B* (0,5%) dan tidak satupun respons puncak lebih besar dari respons puncak verapamil yang diperoleh dari *Larutan baku A* (0,3%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 40 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan 5 ml *anhidrida asetat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,10 N LV*; tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,10 N setara dengan 49,11 mg C₂₇H₃₈N₂O₄. HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI VERAPAMIL HIDROKLORIDA Verapamil Hydrochloride Injection

Injeksi Verapamil Hidroklorida adalah larutan steril Verapamil Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung verapamil hidroklorida, C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Verapamil Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI* [3,4-dimetoksi-α-[3-(metilamino)propil]-α-(1-metiletil)-benzenasetonitril-monohidroklorida] (C₁₇H₂₆N₂O₂.HCl BM 326,87), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI*; [Benzenasetonitril, α-[2-[[2-(3,4dimetoksifenil) etil]metilamino]etil]3,4-dimetoksi-α-(1-metiletil) monohidroklorida] (C₂₆H₃₆N₂O₄.HCl BM 477,05); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI*. *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI*. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>; lakukan penetapan menggunakan sejumlah volume injeksi setara dengan 100 mg verapamil hidroklorida, menggunakan *kloroform P* sebagai pengganti *karbon disulfida P* dan sel 0,1 mm sebagai pengganti sel 1-mm.

B. Waktu retensi puncak utama yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A,B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 16,7 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut mengandung air, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* 2,5 mg per ml; kadar *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI* masing-masing 0,0075 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil hidroklorida, dan ukur semua respon puncak yang terjadi. Waktu retensi senyawa sejenis F verapamil hidroklorida, senyawa sejenis A verapamil hidroklorida, senyawa sejenis E verapamil hidroklorida dan verapamil hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,4;0,5; 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, masing-masing cemaran per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar dalam mg per ml *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida* dalam mg per ml *Larutan baku* [Catatan Untuk menghitung cemaran lain, *C* adalah kadar dalam mg per ml *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam *Larutan baku*]; *L* adalah jumlah verapamil hidroklorida dalam mg per ml yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar verapamil hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per ml dan besarnya faktor pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak cemaran dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut mengandung air Buat larutan *natrium asetat 0,015 N* yang mengandung lebih kurang 33 ml *asam asetat glasial P* per liter.

Fase gerak Buat campuran *Campuran pelarut mengandung air-asetonitril P-2 aminoheptan P* (70:30:0,5), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar verapamil hidroklorida tidak lebih dari 2,5 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,9 mg per ml dan 1,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf *cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm sampai 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil berturut-turut lebih kurang 0,88 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg verapamil hidroklorida, $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah verapamil hidroklorida dalam mg per ml yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar verapamil hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per ml dan besarnya faktor pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak verapamil hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

TABLET VERAPAMIL HIDROKLORIDA

Verapamil Hydrochloride Tablet

Tablet Verapamil Hidroklorida mengandung Verapamil Hidroklorida, C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Verapamil Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI* [3,4-dimetoksi-α-[3-(metilamino)propil]-α-(1-metiletil)-benzenasetonitril monohidroklorida] (C₁₇H₂₆N₂O₂.HCl BM 326,87), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI*; [Benzenasetonitril, α-[2-[(3,4dimetoksifenil)etil] metilamino]etil] 3,4-dimetoksi-α-(1-metiletil) monohidroklorida] (C₂₆H₃₆N₂O₄.HCl BM 477,05); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI*. *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 25 mg verapamil hidroklorida, ke dalam corong pisah. Tambahkan 25 ml air, kocok secara mekanik selama 30 menit. Tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 1 N* dan ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*, kocok secara mekanik selama 10 menit. Saring ekstrak kloroform melalui kertas saring yang berisi *natrium sulfat anhidrat P*. Gerus ekstrak kloroform dengan 400 mg *kalium bromida P* dan uapkan hingga kering. Keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Verapamil Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N

Alat tipe: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm dan 300 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), verapamil hidroklorida, C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml asam klorida 0,01 N dan panaskan di atas tangas uap selama lebih kurang 50 menit, kemudian sonikasi larutan panas selama lebih kurang 10 menit, diinginkan. Encerkan dengan asam klorida 0,01 N sampai tanda, campur dan saring. Encerkan sejumlah filtrat yang diukur saksama dengan asam klorida 0,01 N hingga kadar lebih kurang 48 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam asam klorida 0,01 N hingga kadar lebih kurang 48 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum 278 nm dan serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang 300 nm terhadap blangko asam klorida 0,01 N. Hitung jumlah dalam mg verapamil, C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{TD} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah dalam mg verapamil hidroklorida dalam tablet yang tertera dalam etiket; *C* adalah kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar verapamil hidroklorida dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; *A_U* adalah perbedaan serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang 278 nm dan 300 nm; *A_S* adalah serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang 278 nm.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Campuran pelarut mengandung air, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, dan Sistem

kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* lebih kurang 1,6 mg per ml; kadar *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI* masing-masing lebih kurang 0,0048 mg per ml.

Larutan uji Gunakan seperti pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil hidroklorida, dan ukur semua respons puncak. [Catatan Waktu retensi *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida*, *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida* dan verapamil hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,5; 0,7 dan 1,0.] Hitung jumlah mg masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida* dalam mg per ml *Larutan baku* [Catatan Untuk menghitung kadar cemaran lain, *C* adalah kadar dalam mg per ml *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam *Larutan baku*]; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Campuran pelarut mengandung air Buat larutan natrium asetat 0,015 N yang mengandung lebih kurang 33 ml asam asetat glasial P per liter.

Fase gerak Buat campuran *Campuran pelarut mengandung air-asetonitril P-2aminoheptan P* (70:30:0,5), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg verapamil hidroklorida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan 25 ml *Fase gerak*. Kocok selama 15 menit menggunakan pengocok mekanik, sentrifus dan jika perlu saring.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,9 mg per ml dan 1,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm sampai 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil berturut-turut lebih kurang 0,88 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil. Ukur semua respons puncak yang terjadi. Hitung jumlah dalam mg verapamil hidroklorida, $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$, dalam bagian serbuk yang digunakan, dengan rumus:

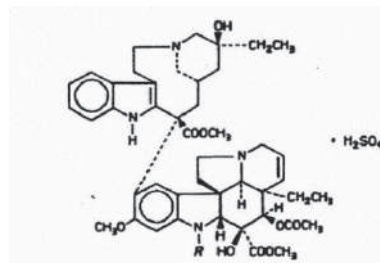
$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak verapamil hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

VINBLASTIN SULFAT

Vinblastine Sulfate



Garam vinkaleukoblastin sulfat (1:1) [143-67-9]
 $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ BM 909,06

Vinblastin Sulfat mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ lakukan koreksi terhadap susut bobotnya.

[Perhatian Perlakukan vinblastin sulfat dengan hati-hati karena merupakan zat sitotoksik yang kuat.]

Pemerian Serbuk hablur atau amorf; putih atau agak kuning; tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Vinblastin Sulfat BPFI*; Sebelum ampul dibuka, diamkan pada suhu ruang. Setelah ampul dibuka, diamkan selama 30 menit agar disamakan dengan kelembaban ruang sebelum ditimbang. Lakukan penetapan menurut *Analisis Termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>, menggunakan sejumlah 10 mg baku pembanding yang disetarakan dengan kelembaban ruang. Panaskan mulai dari suhu ruang hingga 200° dengan kecepatan 5° per menit dan dialiri gas *nitrogen P* 40 ml per menit. Dari termogram tentukan jumlah kehilangan bobot antara suhu ruang dan sebuah titik pada plato sebelum terjadi peruraian (pada suhu lebih kurang 160°). Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. [Catatan Buat pengenceran dengan air pada waktu akan digunakan; larutan untuk penetapan kadar disimpan dalam lemari pendingin dan harus digunakan dalam 7 hari.] *Vinkristin Sulfat BPFI* [Catatan Tidak diperlukan penetapan Susut pengeringan.] *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dalam hampa udara pada 60° selama 16 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vinblastin Sulfat BPFI*.

B. Larutkan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,0; lakukan penetapan dengan melarutkan 3 mg zat dalam 2 ml air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>. [Catatan Pada prosedur ini, lakukan penimbangan dengan cepat dan sesedikit mungkin pemaparan terhadap udara.] Tentukan persentase zat mudah menguap secara termogravimetri menggunakan alat yang telah dikalibrasi. Timbang saksama lebih kurang 10 mg, panaskan mulai suhu ruang hingga 200° dengan kecepatan 5° per menit, dengan dialiri gas *nitrogen P* 40 ml per menit. Dari termogram tentukan jumlah kehilangan bobot antara suhu ruang dan sebuah titik pada plato sebelum terjadi peruraian (lebih kurang pada suhu 160°).

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis tidak lebih dari 1,0%; jumlah semua senyawa sejenis tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Enceran larutan uji Pipet 1 ml *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µl) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf. Ukur respon senyawa sejenis yang tampak setelah puncak pelarut dari *Larutan uji*, r_i . Hitung persentase jumlah semua senyawa sejenis dengan rumus:

$$\frac{100r_T}{(r_T + 25r_V)}$$

r_T adalah jumlah semua respons; r_V adalah respons puncak vinblastin dari *Enceran larutan uji*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dengan rumus:

$$\frac{100r_i}{(r_T + 25r_V)}$$

Sterilitas <71> Jika pada etiket tertera vinblastin sulfat steril, memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera vinblastin sulfat steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per mg vinblastin sulfat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campur 14 ml *dietilamin P* dengan 986 ml air, atur hingga pH 7,5 menggunakan *asam fosfat P* (*Larutan A*). Campur 200 ml *asetonitril P* dan 800 ml *metanol P* (*Larutan B*). Campur 380 ml *Larutan A* dan 620 ml *Larutan B*, saring melalui saringan berpori 0,5 µm dan awaudarkan pada hampa udara. Perbandingan *Larutan A* dan *Larutan B* dapat bervariasi untuk memenuhi persyaratan kesesuaian sistem dan untuk mendapatkan waktu eluasi vinblastin sulfat yang sesuai.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vinblastin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Vinkristin Sulfat BPFI* dalam *Larutan baku* hingga kadar

vinkristin sulfat dan vinblastin sulfat masing-masing lebih kurang 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 262 nm, pra kolom berisi silika gel berpori yang dipasang antara pompa injektor dan kolom analitik 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit, hingga diperoleh resolusi dan waktu eluasi yang sesuai. Lakukan penyuntikan ulang *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. Dengan cara yang sama, lakukan kromatografi menggunakan 20 µl *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara vinkristin dan vinblastin tidak kurang dari 4,0. [Catatan untuk kolom tertentu, resolusi dapat ditingkatkan dengan bertambahnya jumlah *Larutan A* dalam Fase gerak.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Vinblastin Sulfat BPFI* yang telah dikoreksi terhadap susut bobotnya dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pembeku.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan injeksi, etiket menyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

VINKRISTIN SULFAT

Vincristine Sulfate

$C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ BM 923,04
Garam leurokristin sulfat (1:1) [2068-78-2]

Vinkristin Sulfat mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ yang telah dikoreksi terhadap susut bobot.

[Perhatian Penanganan vinkristin sulfat harus sangat hati-hati karena merupakan zat sitotoksik kuat.]

Pemerian Serbuk hablur atau amorf, putih hingga agak kuning; tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Vinkristin Sulfat BPFI*; Simpan ampul yang belum dibuka di tempat dingin. Setelah ampul dibuka, diamkan selama 30 menit untuk disamakan dengan kelembaban ruang sebelum ditimbang. Panaskan zat dengan cara *Analisis Termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>, menggunakan 10 mg zat, pada suhu antara suhu ruang dan 200°, kenaikan suhu 5° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 40 ml per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan jumlah susut bobot antara suhu ruang dan satu titik pada plato sebelum terjadi penguraian (pada suhu lebih kurang 160°). Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. [Catatan Buat larutan dalam air pada saat akan digunakan; larutan untuk pengujian yang disimpan dalam lemari pendingin dapat digunakan dalam waktu 15 hari.] *Vinblastin Sulfat BPFI* [Catatan Tidak diperlukan penetapan Susut Pengeringan.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 40° selama 16 jam dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vinkristin Sulfat BPFI*.

B. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 1000).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 12,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>. [Catatan Pada prosedur ini, lakukan penimbangan dengan cepat dan sesedikit mungkin pemaparan terhadap udara.] Tetapkan persentase zat mudah menguap dengan analisis termogravimetri pada alat yang telah dikalibrasi, menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama antara suhu ruang dan 200°, kenaikan suhu 5° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 40 ml per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan jumlah susut bobot antara suhu ruang dan suatu titik pada plato sebelum terjadi penguraian (pada suhu lebih kurang 160°).

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0% untuk masing-masing senyawa sejenis dan tidak lebih dari 4,0% untuk total senyawa sejenis. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut A Buat campuran air-dietilamin *P* (985:15), saring dan awaudarakan, atur hingga pH 7,5 menggunakan asam fosfat *P*.

Pelarut B Gunakan metanol *P*.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Enceran Larutan uji Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Gunakan kromatograf cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit dengan gradien awal *Pelarut B* 62% dan *Pelarut A* 38% selama 12 menit, kemudian diubah dengan menaikkan proporsi *Pelarut B* 2% per menit, sehingga setelah 15 menit mencapai 92% dalam campuran; kemudian kurangi proporsi *Pelarut B* dengan kecepatan 15% per menit, sehingga setelah 2 menit mencapai 62% dalam campuran, dan pertahankan perbandingan ini selama 5 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µl) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respon puncak (r_i) dari masing-masing senyawa sejenis yang tampak setelah puncak pelarut pada kromatogram *Larutan uji*. Hitung persentase total seluruh senyawa sejenis dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_i + 25r_v} \right)$$

r_i adalah jumlah respons puncak masing masing cemaran (r_i); r_v adalah respons puncak vinkristin dalam *Enceran larutan uji*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_i + 25r_v} \right)$$

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan dietilamin Buat campuran 5 ml dietilamin *P* dengan 295 ml air, atur pH hingga 7,5 dengan asam fosfat *P*.

Fase gerak Buat campuran metanol *P* dan *Larutan dietilamin* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vinkristin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Diamkan sejumlah zat selama 30 menit agar sesuai dengan kelembaban ruang. Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Lakukan penetapan susut bobot menurut *Vinkristin Sulfat BPFI* seperti tertera pada *Baku Pembanding*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Vinkristin Sulfat BPFI* dan 5 mg *Vinblastin Sulfat BPFI*, masukan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 297 nm, pra-kolom berisi silika gel berpori, kolom pelindung 2 cm hingga 5 cm

berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor resolusi antara vinkristin sulfat dan vinblastin sulfat tidak kurang dari 4,0. [Catatan Untuk kolom tertentu, resolusi dapat naik dengan bertambahnya proporsi air dalam *Fase gerak*.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg vinkristin, $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$, dalam zat yang digunakan yang sudah dikoreksi terhadap susut bobot dengan rumus:

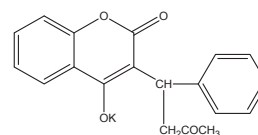
$$10C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Vinkristin Sulfat BPFI* yang telah dikoreksi terhadap susut bobot dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pembeku.

WARFARIN KALIUM

Warfarin Pottasium



Garam kalium 3-(α-asetonil benzil)-4-hidroksikumarin [81-81-2]

$C_{19}H_{15}KO_4$

BM 346,42

Warfarin Kalium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{15}KO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa agak pahit; terpengaruh oleh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 25 ml air, tambahkan 3 tetes asam klorida encer *P*, kumpulkan endapan yang terbentuk, cuci 4 kali, tiap kali dengan 5 ml air,

keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: senyawa melebur pada suhu antara 157° dan 167°.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *kalium hidroksida* 0,02 N (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum antara 306 nm dan 310 nm dan minimum antara 258 nm dan 262 nm. Spektrum serapan zat uji dalam *asam klorida* 0,02 N (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum antara 281 nm dan 285 nm serta antara 303 nm dan 307 nm dan minimum antara 243 nm dan 247 nm.

C. Filtrat yang diperoleh pada penetapan A menunjukkan reaksi Kalium seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 7,2 dan 8,3; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat dalam 100 ml air.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml air: larutan jernih dan tidak berwarna.

Senyawa alkali berwarna Lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 1,0 g zat dalam larutan *natrium hidroksida* P (1 dalam 20) hingga 10,0 ml, dan ukur serapan pada panjang gelombang 385 nm dalam waktu tidak lebih dari 15 menit menggunakan larutan *natrium hidroksida* P (1 dalam 20) sebagai blangko. Serapan tidak lebih dari 0,20.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam menggunakan 1 g.

Sisa pemijaran <301> Antara 24,3% dan 25,7%; lakukan pemijaran pada suhu 700°, menggunakan 400 mg zat yang telah dikeringkan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 30 ml *etanol* P, tambahkan 2 ml *asam asetat encer* P dan *etanol* P hingga 50 ml. Sebagai larutan pembanding gunakan 2,0 ml *Larutan baku timbal*, yang ditambah 2 ml *asam asetat encer* P dan *etanol* P hingga 50 ml.

Arsen <321> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan dengan alat B, menggunakan 1,0 g.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *kalium hidroksida* 0,02 N sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, tambahkan larutan *kalium hidroksida* 0,02 N hingga 1000,0 ml. Ukur serapan larutan (A) pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 308 nm. Hitung jumlah dalam mg warfarin kalium, C₁₉H₁₅KO₄, dengan rumus:

$$100.000 \left(\frac{A}{405} \right)$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

WARFARIN NATRIUM

Warfarin Sodium

Garam natrium 3-(α -asetonilbenzil)-4-hidroksikumarin [129-06-6]

C₁₉H₁₅NaO₄

BM 330,31

Warfarin Natrium adalah zat padat amorf atau klatrat hablur. Bentuk klatrat terutama terdiri dari warfarin natrium dan isopropil alkohol, dalam perbandingan molekul (2:1); mengandung tidak kurang dari 8,0% dan tidak lebih dari 8,5% isopropil alkohol. Warfarin Natrium mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₉H₁₅NaO₄, dihitung terhadap zat anhidrat untuk bentuk amorf atau terhadap zat anhidrat dan bebas isopropil alkohol untuk bentuk hablur.

Pemerian Bentuk amorf atau serbuk hablur; putih; tidak berbau; agak pahit. Warna berubah oleh pengaruh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan eter.

Baku pembanding *Warfarin BPFI*; merupakan bentuk asam dari Warfarin. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida* P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Warfarin BPFI*; [3-(o-Hidroksifenil)-5-fenil-2-sikloheksen-1-on] (C₁₈H₁₆O₂ BM 264,33). Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 25 ml air, atur pH hingga kurang dari 3,0 dengan *asam klorida* P, gunakan indikator kertas pH. Aduk campuran dan biarkan terbentuk endapan. Saring campuran dan simpan filtrat untuk uji *Identifikasi C*. Cuci endapan empat kali dengan 5 ml air. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida* P selama 4 jam. Gunakan warfarin yang diperoleh sebagai zat uji. Spektrum serapan inframerah zat uji yang didispersikan dalam *Kalium bromida* P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Warfarin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Filtrat yang diperoleh dalam uji *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Natrium* cara A seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

pH <1071> Antara 7,2 dan 8,3; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,5% untuk bentuk amorf; dan tidak lebih dari 0,3% untuk bentuk hablur klatrat.

Serapan dalam larutan basa Serapan tidak lebih dari 0,1; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1,25 g zat, larutkan dalam 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 20), saring melalui penyaring membran, ukur serapan dalam waktu 15 menit pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 385 nm menggunakan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 20) sebagai blangko.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g zat dalam 45 ml air, tambahkan 5 ml *asam asetat glasial P*, aduk hingga endapan menggumpal, saring dan gunakan 25 ml filtrat, jika perlu gunakan *asam asetat glasial P* untuk mengatur pH.

Kandungan isopropil alkohol (bentuk hablur klatrat)

Larutan baku internal Encerkan 2 ml larutan *n-propil alkohol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 1,6 g *isopropil alkohol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml ke dalam labu tentukur 100-ml tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini mengandung isopropil alkohol lebih kurang 1,6 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,85 g zat, larutkan dengan lebih kurang 50 ml air dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 4 mm berisi bahan pengisi dengan penyangga *S2*, dengan ukuran partikel 80 - 100 mesh. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 140°, 200° dan 250°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Suhu kolom dapat disesuaikan sehingga kriteria kesesuaian sistem dapat dipenuhi yaitu: Resolusi, *R*, antara *n-propil alkohol* dan *isopropil alkohol* tidak kurang dari 2,0. Faktor ikutan, *T*, untuk puncak *isopropil alkohol* tidak lebih dari 1,5 dan perbandingan simpangan baku relatif dari luas *isopropil alkohol* terhadap luas *n-propil alkohol* pada lima kali penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama yang diperoleh. Hitung bobot dalam mg puncak utama. Hitung bobot dalam mg *isopropil alkohol* dalam *warfarin natrium* yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *isopropil alkohol* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan antara luas puncak *isopropil alkohol* terhadap *n-propil alkohol* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut Campuran air-metanol *P* (75:25).

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-asam asetat glasial P* (68:32:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 24 mg *Warfarin BPFI*, dan lebih kurang 24 mg *Senyawa sejenis A Warfarin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dengan 4 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan 50 ml *metanol P*. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *warfarin* dan *senyawa sejenis A warfarin* tidak kurang dari 3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Waktu retensi relatif *warfarin* dan *senyawa sejenis A warfarin* berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam *Warfarin Natrium* yang digunakan dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{M} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *warfarin natrium* dalam mg per ml *Larutan baku*; *M* adalah jumlah *warfarin natrium* dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_i* adalah respons

puncak dari masing-masing cemaran, dan r_s adalah respons puncak utama warfarin dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7,4 Masukkan 1,36 g kalium fosfat monobasa P ke dalam labu tentukur 200-ml, dan larutkan dengan 50 ml air. Tambahkan 39,1 ml natrium hidroksida 0,2 N, dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga $7,4 \pm 0,1$ dengan penambahan natrium hidroksida P atau asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran metanol P-air-asam asetat glasial P (64:36:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Atur perbandingan bila perlu.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 94 mg Warfarin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam 97,8 ml natrium hidroksida 0,1 N, tambahkan 62,5 ml kalium fosfat monobasa 0,2 M, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini dan 15 ml *Dapar pH 7,4* ke dalam labu Erlenmeyer.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* sebanyak 5 kali penyuntikan dan rekam kromatogram. Ukur respons puncak yang dihasilkan seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif warfarin tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg warfarin natrium, $C_{19}H_{15}Cl_2NaO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{330,31}{308,34} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

330,31 dan 308,34 berturut-turut adalah bobot molekul warfarin natrium dan warfarin; C adalah kadar Warfarin BPFI dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas respons warfarin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Etiket menunjukkan bentuk amorf atau hablur.

TABLET WARFARIN NATRIUM Warfarin Sodium Tablet

Tablet Warfarin Natrium mengandung Warfarin Natrium, $C_{19}H_{15}NaO_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Warfarin BPFI; Merupakan bentuk asam dari warfarin. Lakukan pengeringan di atas fosfor pentoksida P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg warfarin natrium dengan 50 ml air, sentrifus dan saring beningan. Ekstraksi dengan 50 ml eter P, pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah kedua dan buang lapisan eter. Atur pH hingga kurang dari 3 dengan penambahan asam klorida P menggunakan kertas pH indikator, ekstraksi dengan 50 ml kloroform P. Pindahkan lapisan kloroform ke dalam corong pisah yang lain, ekstraksi dengan 50 ml larutan natrium hidroksida P (1 dalam 250) dan buang lapisan kloroform. Pindahkan lapisan air ke dalam gelas piala dan atur pH hingga kurang dari 3 dengan penambahan asam klorida P (menggunakan kertas indikator pH), untuk mengendapkan warfarin, biarkan endapan menggumpal. Saring dan cuci endapan empat kali, setiap kali dengan 5 ml air. Jika endapan tidak putih, larutkan dengan sejumlah kecil larutan natrium hidroksida P (1 dalam 250), encerkan dengan air hingga 50 ml, ulangi prosedur mulai dari "ekstraksi dengan 50 ml eter P". Keringkan warfarin yang diperoleh di atas fosfor pentoksida P dalam vakum selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Warfarin BPFI.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah warfarin natrium, $C_{19}H_{15}NaO_4$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Warfarin BPFI, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,0008 L mg per ml. L adalah jumlah dalam mg warfarin natrium dalam tablet seperti tertera pada etiket [Catatan Gunakan sejumlah kecil natrium hidroksida 0,1 N untuk membantu kelarutan.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 μ l) *Larutan baku* dan alikuot

yang telah disaring ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg warfarin natrium, $C_{19}H_{15}NaO_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$900C \left(\frac{330,32}{308,34} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Warfarin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 330,32 dan 308,34 berturut-turut adalah bobot molekul warfarin natrium dan warfarin; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak warfarin dari alikuot yang telah disaring dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), warfarin natrium, $C_{19}H_{15}NaO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7,4 dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Warfarin natrium*.

Campuran pelarut Campuran *Dapar pH 7,4-asetonitril P* (85:15).

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air-asam asetat glasial P* (68:32:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 62,5 mg *Warfarin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml dan larutkan dalam 78 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Tambahkan 50 ml *kalium fosfat monobasa 0,2 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg warfarin natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30 ml *Campuran pelarut*, sonikasi selama 10 menit, aduk secara mekanik selama 60 menit, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg warfarin natrium, $C_{19}H_{15}NaO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

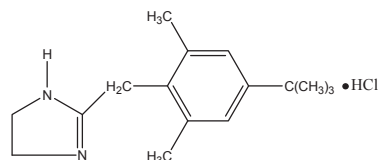
$$50C \left(\frac{330,31}{308,34} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Warfarin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 330,31 dan 308,34 berturut-turut adalah bobot molekul warfarin natrium dan warfarin; r_U dan r_S

berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

XILOMETAZOLIN HIDROKLORIDA Xylometazoline Hydrochloride



2-(4-*tert*-Butil-2,6-dimetilbenzil)-2-imidazolin monohidroklorida [1218-35-5]

$C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$

BM 280,84

Xilometazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; tidak berbau. Melebur di atas suhu 300° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Xilometazolin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Xilometazolin Hidroklorida BPFI*.

B. Harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan identifikasi* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada uji *Kemurnian kromatografi*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,6; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *methanol P-amonium hidroksida P* (20:1)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Xilometazolin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 100 µg per ml setara dengan 0,5% cemar.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 80 µg, 60 µg, 40 µg dan 20 µg per ml berturut-turut setara dengan 0,4%, 0,3%, 0,2%, dan 0,1% cemar.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan identifikasi Encerkan secara kuantitatif sejumlah *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga kadar 100 µg per ml.

Larutan penampak bercak Siapkan (1) larutan 500 mg *kalium iodida P* dalam 50 ml air, dan (2) larutan 1,5 g *kanji P* dalam 50 ml air mendidih. Sebelum digunakan, campur 10 ml masing-masing larutan dengan 3 ml *etanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan identifikasi*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dengan dialiri udara hangat selama tidak kurang dari 30 menit. Uapi lempeng dengan gas klorin tidak lebih dari 5 menit, dan keringkan di udara hingga klorin hilang (lebih kurang 15 menit). Semprot lempeng dengan *Larutan penampak bercak* dan segera bandingkan intensitas setiap bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku*; jumlah intensitas seluruh bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

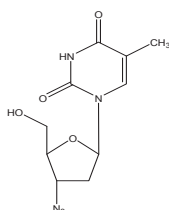
Penetapan kadar Timbang lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 70 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, seperti tertera pada *Titrimetri <711>*, menggunakan elektrode kalomel-kaca. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 28,08 mg $C_{16}H_{24}N_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ZIDOVUDIN

Zidovudine



Timidin, 3'-azido-3'-deoksi-3'-Azido-3'-deoksitimidin
[30516-87-1]

$C_{10}H_{13}N_5O_4$

BM 267,24

Zidovudin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai kekuningan; melebur pada suhu 124° menghasilkan polimorfisme.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Zidovudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI*; [3'-kloro-3'-deoksitimidin] ($C_{10}H_{13}ClN_5O_4$ BM 260,68) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*; [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara +60,5° dan +63°, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Kemurnian kromatografi

UJIA

Lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *kloroform P*-*metanol P* (9:1)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI* dan *trifenilmetanol P*, larutkan dalam *metanol P*, hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel* dengan indikator fluoresen setebal 0,25 mm dan mempunyai intensitas optimal pada 254 nm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase*

gerak, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas perambatan, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet panjang gelombang pendek. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku*: bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji*, ukuran dan intensitas tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku* dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 3,0%. Semprot lempeng dengan campuran 0,5 g karbazol dalam 95 ml *etanol P* dan 5 ml *asam sulfat P*, panaskan selama 10 menit pada 120° dan bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku*: bercak trifenilmetanol (R_f relatif terhadap Zidovudin lebih kurang 2,3) tidak lebih intensif dari pada bercak *Larutan baku*; bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji*, ukuran dan intensitasnya tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku* dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 3,0%.

UJI B

Senyawa sejenis B zidovudin tidak lebih dari 1,0%, *senyawa sejenis C zidovudin* tidak lebih dari 2,0%, dan jumlah semua cemaran dari *Uji A* dan *Uji B* tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menggunakan *Larutan uji* sebagai *Larutan uji*. Hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah respons dari semua puncak.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>

Metode V Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dimetilsulfoksida sebagai pelarut.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air dan *metanol P* (80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml. *Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin*. Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis zidovudin C Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 75 ml *metanol P*, sonikasi

selama 15 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan*, 1 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin* dan 1 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm, kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 1,5 cm x 3,2 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin (timin), zidovudin dan senyawa sejenis B zidovudin (3'-kloro-3'-deoksitimidin) masing-masing lebih kurang 0,25; 1,0 dan 1,17; resolusi R , antara puncak zidovudin dan senyawa sejenis B zidovudin tidak kurang dari 1,4. Faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI ZIDOVUDIN

Zidovudine Injection

Injeksi Zidovudin adalah larutan steril dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Zidovudin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI*. *Larutan uji* (15 µg per ml) dibuat dengan mencampur sejumlah volume injeksi setara dengan 20 mg zidovudin dan 50 ml campuran *metanol P*-air (75:25) dalam labu tentukur 200-ml. Encerkan dengan campuran *metanol P*-air (75:25) sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (75:25) sampai tanda, dan campur.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan campuran sejumlah volume injeksi setara dengan 150 mg zidovudin dan 5 ml kalium klorida 0,12 M.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mg.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* dan *Sistem kromatografi*. Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin*.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 1,0 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml tambahkan 25 ml air, campur, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, senyawa sejenis C zidovudin (timin) dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{Q} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C zidovudin (timin) dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. *Q* adalah jumlah dalam mg zidovudin dalam sejumlah volume injeksi yang digunakan seperti tertera dalam *Penetapan kadar*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin*.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 2,0 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, campur dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg zidovudin masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam jumlah volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpangan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL ZIDOVUDIN Zidovudine Capsule

Kapsul Zidovudin mengandung zidovudin $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Zidovudin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI*. Larutan uji (15 µg per ml) dibuat dengan mencampur serbuk kapsul setara dengan 300 mg zidovudin dan 50 ml campuran *metanol P* dan air (75:25) dalam labu tentukur 200-ml. Sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, dan campur. Biarkan senyawa padat yang tidak larut mengendap, encerkan cairan beningan seratus kali dengan campuran *metanol P* dan air (75:25) dan campur.

B. Waktu retensi puncak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}N_5O_4$ yang terlarut seperti tertera pada Penetapan kadar, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Zidovudin*.

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Larutan baku* dalam Penetapan kadar.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Larutan uji* dalam Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, senyawa sejenis C zidovudin (timin) dalam serbuk kapsul yang digunakan, dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{Q} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *senyawa sejenis C zidovudin* (timin) dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *Q* adalah jumlah dalam mg zidovudin dalam serbuk kapsul yang digunakan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera dalam *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku persediaan dan Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin. Buat seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Zidovudin*.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 1 ml *Larutan persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, campur, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang isi tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg zidovudin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam campuran *metanol P*-air (75:25) sonikasi selama 20 menit dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (75:25) sampai tanda, biarkan zat padat mengendap dan pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan campuran *metanol P* dan air (75:25) sampai tanda, dan saring. Buang 4 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm, kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 1,5 cm x 3,2 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin dan zidovudin masing-masing 0,2 dan 1,0 resolusi, *R* antara puncak zidovudin dan senyawa sejenis C zidovudin (timin) tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LARUTAN ORAL ZIDOVUDIN Zidovudine Oral Solution

Larutan Oral Zidovudin mengandung Zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Zidovudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*; [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *butil alkohol P-n-heptan P-aseton P-ammonium hidroksida P* (40:30:30:1,0).

Larutan baku Timbang saksama *Zidovudin BPFI*, buat larutan hingga kadar 5 mg per ml dalam campuran *metanol P-air* (75:25).

Larutan uji Timbang saksama *zidovudin*, buat larutan hingga kadar 5 mg per ml zat dalam *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel* dengan indikator *fluoresein* setebal 0,25 mm dan mempunyai intensitas optimal pada 254 nm. Biarkan hingga kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas perambatan dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng di bawah sinar ultraviolet panjang gelombang pendek: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dan tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk sediaan oral dosis ganda.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,0: lakukan penetapan menggunakan campuran sejumlah volume larutan oral setara dengan 150 mg *zidovudin* dan 5 ml *Kalium klorida 0,12 M* (3:1).

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 3,0% lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke

dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg senyawa sejenis C *Zidovudin* (timin) dalam larutan oral yang digunakan, dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{Q} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C *zidovudin*(timin) dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. *Q* adalah jumlah dalam mg *zidovudin* dalam sejumlah volume larutan oral yang digunakan seperti yang ditetapkan dalam *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera *Kromatografi* pada <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat 0,040 M, metanol P-asetronitril P-asam asetat glasial P* (900:90:10:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml tambahkan 150 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan campur.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 100 mg *zidovudin*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera kepada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 12,5 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C *zidovudin*(timin) dan *zidovudin* masing-masing 0,12 dan 1,0, resolusi, *R*, antara puncak *zidovudin* dan senyawa sejenis *zidovudin C* (timin) tidak kurang dari 4,0, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Zidovudin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET ZIDOVUDIN

Zidovudine Tablet

Tablet Zidovudin mengandung zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Zidovudin BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B* Zidovudin BPFI; [3'-kloro-3'-deoksitimidin] ($C_{10}H_{13}ClN_5O_4$ BM 260,68) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis C* Zidovudin BPFI; [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat uji yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Zidovudin BPFI. Zat uji dibuat dengan menggerus satu tablet dalam lumpang hingga tidak ada serpihan besar tertinggal dan sisihkan selaput penyalut sehingga didapat sisa lebih kurang 5 mg serbuk tablet.

B. Waktu retensi puncak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}N_5O_4$ yang terlarut seperti tertera pada Penetapan kadar, menggunakan alikuot dibandingkan dengan Larutan baku Zidovudin BPFI yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan uji Masukkan satu tablet dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 20 ml air dan kocok menggunakan alat mekanik hingga tablet terdispersi. Tambahkan lebih kurang 30 ml metanol P dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda, dan saring sebagian larutan melalui penyaring nilon yang sesuai, buang 2 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi $L1$ yang dideaktivasi dengan basa. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Zidovudin BPFI dalam Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,5% cemaran dengan waktu retensi relatif 0,17; cemaran lainnya masing-masing tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan uji Gunakan Larutan uji seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet, dengan rumus:

$$\frac{100}{F} \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons puncak relatif senyawa sejenis C zidovudin dan puncak lainnya dengan nilai berturut-turut 1,7 dan 1,0; *r_i* adalah respons puncak cemaran pada *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak zidovudin pada *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 3,0 g *natrium asetat P* dan 1,3 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 900 ml air. Tambahkan 90 ml *metanol P* dan 40 ml *asetonitril P*. Atur pH hingga 5,3 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* sehingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dengan sonikasi selama lebih kurang 15 menit, dan encerkan secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Zidovudin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, dan larutkan dalam 3,0 ml *metanol P*. Tambahkan 2,5 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin*, 5,0 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin*, dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung zidovudin, senyawa sejenis B zidovudin, dan senyawa sejenis C zidovudin dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,12; 0,001 dan 0,004 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan 1500 mg zidovudin, ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml air, kocok secara mekanik, selama 30 menit sampai tablet terdispersi. Tambahkan lebih kurang 150 ml *metanol P* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda. Campur dan saring melalui penyaring nilon yang sesuai, buang 2 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 265 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin (*Timin*), zidovudin, dan senyawa sejenis B zidovudin berturut-turut 0,17; 1,0; dan 1,2. Resolusi, *R*, antara puncak zidovudin dan senyawa

sejenis B zidovudin tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan puncak zidovudin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$12500 \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

ZINK KLORIDA

Zinc Chloride

Zink Klorida [7646-85-7]

ZnCl₂

BM 136,29

Zink Klorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% ZnCl₂.

Pemerian Serbuk hablur atau granul hablur; putih atau hampir putih. Dapat berupa massa seperti porselen atau berbentuk silinder. Sangat mudah mencair. Larutan (1 dalam 10) bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam gliserin. Larutan dalam air atau dalam etanol biasanya agak keruh, tetapi kekeruhan hilang jika ditambahkan sedikit asam klorida.

Identifikasi Larutan menunjukkan reaksi *Zink* dan *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Oksiklorida Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air, tambahkan 20 ml *etanol P*, dan campur. Pada 10 ml larutan, tambahkan 0,30 ml *asam klorida 1,0 N*: larutan menjadi jernih.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; larutkan 1,0 g zat dalam 30 ml air: 20 ml larutan mengandung sulfat tidak lebih dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 1,0% larutkan 2,0 g zat dengan lebih kurang 150 ml air dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan sejumlah *amonium sulfida LP* hingga zink mengendap sempurna,

tambahkan air sampai tanda. Saring dengan penyaring kering dan buang sejumlah volume filtrat pertama. Pada 100 ml filtrat tambahkan 5 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan: bobot sisa tidak lebih dari 10 mg.

Garam amonium Pada 5 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan *natrium hidroksida 1 N* sampai endapan yang mula-mula terbentuk larut kembali, hangatkan larutan: tidak terjadi bau amoniak.

Timbal <401> Tidak lebih dari 50 bpj; larutkan 500 mg zat dalam 5 ml air dan pindahkan larutan dalam tabung pembanding warna (A). Tambahkan 15 ml larutan *kalium sianida P* (1 dalam 10). Campur dan biarkan hingga larutan jernih. Masukkan 5 ml air ke dalam tabung pembanding warna yang serupa (B), tambahkan 2,50 ml *Larutan baku timbal* seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> dan 15 ml larutan *kalium sianida P* (1 dalam 10). Pada masing-masing tabung (A dan B) tambahkan 0,1 ml *natrium sulfat LP*. Campur dan biarkan selama 5 menit. Amati dengan latar belakang warna putih: larutan A tidak lebih gelap dari larutan B.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 12 g zat, masukkan ke dalam tentukur 1000-ml, larutkan dalam lebih kurang 500 ml air, tambahkan 12 g *amonium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 100 ml air, 10 ml *dapar amonium hidroksida-amonium klorida LP* dan 1 ml larutan *hitam eriokrom P* (1 dalam 2000). Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 6,815 mg ZnCl₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ZINK OKSIDA

Zinc Oxide

Zink Oksida [1314-13-2]

ZnO

BM 81,38

Zink Oksida yang baru dipijarkan mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% ZnO.

Pemerian Serbuk amorf, sangat halus; putih atau putih kekuningan; tidak berbau; lambat laun menyerap karbon dioksida dari udara.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam encer.

Identifikasi

A. Jika dipanaskan dengan kuat, terjadi warna kuning yang akan hilang pada pendinginan.

B. Larutan dalam *asam klorida 3 N* sedikit berlebih, menunjukkan reaksi *Zink* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Campur 1,0 g zat dengan 10 ml air panas, tambahkan 2 tetes *fenoltalein LP* dan saring: jika terjadi warna merah, diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml *asam klorida 0,10 N* untuk menghilangkannya.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pemijaran pada suhu 500° hingga bobot tetap, menggunakan lebih kurang 2 g zat.

Karbonat dan warna larutan Campur 2,0 g zat dengan 10 ml air, tambahkan 30 ml *asam sulfat 2 N*, panaskan di atas tangas uap dengan pengadukan: tidak terjadi gelembung gas, larutan jernih dan tidak berwarna.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 6 bpj.

Besi dan logam berat lain Dinginkan 5 ml larutan yang diperoleh pada penetapan *Karbonat dan warna larutan*, dengan *kalium besi(II) sianida LP* dan dengan *natrium sulfida LP*: terbentuk endapan putih.

Timbal <401> Tambahkan 2 g zat pada 20 ml air, aduk baik-baik, tambahkan 5 ml *asam asetat gasial P* dan hangatkan di atas tangas uap sampai larut, dengan penambahan 5 tetes *kalium kromat LP*: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat yang baru dipijarkan, tambahkan 2,5 g *amonium klorida P*, larutkan dalam 50,0 ml *asam sulfat 1 N LV*, jika perlu bantu dengan pemanasan lemah. Setelah larut sempurna tambahkan *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam sulfat dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap ml asam sulfat 1 N setara dengan 40,69 mg ZnO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ZINK SULFAT

Zinc Sulfate

ZnSO₄ [7733-02-0]

BM 161,44

ZnSO₄·H₂O

BM 179,46

ZnSO₄·7H₂O [7446-20-0]

BM 287,54

Zink Sulfat mengandung satu atau tujuh molekul air hidrat. Zink Sulfat monohidrat mengandung tidak kurang dari 89,0% dan tidak lebih dari 90,4% ZnSO₄, setara dengan tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari

100,5% $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, dan zink sulfat heptahidrat mengandung tidak kurang dari 55,6% dan tidak lebih dari 61,0% ZnSO_4 , setara dengan tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 108,7% $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,

Pemerian Hablur transparan atau jarum-jarum kecil; serbuk hablur atau butir; tidak berwarna; tidak berbau; larutan memberikan reaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam gliserol; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan menunjukkan reaksi *Zink* dan *Sulfat*, seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasamanan Larutan yang mengandung setara dengan 28 mg ZnSO_4 per ml, tidak berwarna merah muda dengan *jingga metil LP*.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 0,9%; larutan setara dengan 1,12 g ZnSO_4 dalam lebih kurang 150 ml air, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan *amonium sulfida LP* secukupnya hingga terbentuk endapan sempurna, encerkan dengan air sampai tanda. Campur dan saring melalui kertas saring kering, buang sejumlah filtrat pertama. Pada 100 ml filtrat berikutnya, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat P*, uapkan dalam cawan yang telah ditara hingga kering, pijarkan: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 14 bpj; lakukan penetapan menggunakan setara dengan 215 mg ZnSO_4 yang dilarutkan dalam 35 ml air.

Timbal <401> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan sejumlah zat setara dengan 250 mg ZnSO_4 yang dilarutkan dalam 5 ml air, masukkan ke dalam tabung pembanding warna *A*. Tambahkan 10 ml larutan *kalium sianida P* 10%, campur dan biarkan hingga jernih. Pada tabung pembanding warna yang lain (*B*) masukkan 5 ml air, tambahkan 0,50 ml *Larutan baku timbal* (seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> dan 10 ml larutan *kalium sianida P* 10%. Pada Masing-masing tabung tambahkan 0,1 ml *natrium sulfida LP*. Campur isi masing-masing tabung, biarkan selama 5 menit, amati dengan arah tegak lurus tabung dengan dasar putih: warna larutan dalam tabung *A* tidak lebih gelap dari warna larutan dalam tabung *B*.

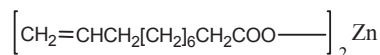
Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah zat setara lebih kurang 170 mg ZnSO_4 , larutan dalam 100 ml air. Tambahkan 5 ml larutan *dapar amonium hidroksida-amonium klorida LP* dan 0,1 ml *hitam eriokrom LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru tua.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 8,072 mg ZnSO_4*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ZINK UNDESILENAT

Zinc Undecylenate



Garam Zink dari asam 10-undesenoat [557-08-4]

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Zn}$

BM 431,92

Zink Undesilenat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Zn}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk halus; putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol.

Identifikasi

A. Pada lebih kurang 5 g tambahkan 25 ml *asam sulfat 2 N*, tambahkan 20 ml air, lakukan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 ml *eter P* dalam corong pisah. Uapkan larutan eter hingga bau eter hilang. Tambahkan *kalium permanganat LP* tetes demi tetes pada 1 ml residu: warna permanganat hilang.

B. 3 ml larutan dari residu untuk *Identifikasi A* memberikan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi B* dalam *Asam Undesilenat*.

C. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam campuran 10 ml air dan 1 ml *amonium hidroksida P*, tambahkan beberapa tetes *natrium sulfida LP*: terbentuk endapan flokulen putih zink sulfida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,25%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 1,0%; didihkan 1,50 g dengan campuran 50 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, saring selagi panas, cuci asam yang terpisah dengan lebih kurang 50 ml air panas. Kumpulkan filtrat dan air cucian, basakan dengan *amonium hidroksida 6 N*, tambahkan *amonium sulfida LP* sampai zink mengendap sempurna, encerkan dengan air sampai 200 ml, campur dan saring. Pada 100 ml filtrat jernih tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan di atas api kecil hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 7,5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat dan didihkan dengan 50,0 ml *asam sulfat 0,1 N LV* selama 10 menit atau lapisan asam undesilenat jernih, jika perlu tambahkan air untuk menjaga volume agar tetap. Dinginkan dan pindahkan campuran dengan bantuan air ke dalam corong pisah 500 ml air, encerkan dengan air hingga lebih kurang 200 ml dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 100 ml *n-heksan P*, cuci kumpulan heksan dengan air hingga cucian akhir memberikan reaksi netral terhadap *lakmus P*, tambahkan air cucian ke dalam lapisan air semula, uapkan di atas tangas uap

sampai lebih kurang 100 ml. Dinginkan, tambah 3 tetes *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam sulfat dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam sulfat 0,1 N
setara dengan 21,60 mg C₂₂H₃₈O₄Zn*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

L A M P I R A N

LAMPIRAN

BAKU PEMBANDING FARMAKOPE INDONESIA <11>

Baku Pembanding Farmakope Indonesia untuk selanjutnya ditulis Baku Pembanding FI atau BPFI dibuat dan diedarkan di bawah wewenang Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, yang masing-masing lotnya telah lolos dari seleksi dan kesesuaian. Karakteristik kritis tiap lot dari spesimen dipilih untuk pembuatan pembanding ditetapkan atas dasar hasil pengujian dari 3 (tiga) atau lebih laboratorium secara independen.

BPFI adalah senyawa yang telah dikarakterisasi, seperti obat tertentu (senyawa obat, produk biologik, eksipien, cemaran, hasil urai, pereaksi dan juga termasuk baku pembanding untuk verifikasi kinerja). Jika disahkan untuk digunakan sebagai baku pembanding pada pengujian kualitatif atau kuantitatif (sebagai bagian dari monografi) pada Farmakope Indonesia, BPFI bersifat resmi dan memiliki legalitas hukum di Indonesia. Pemastian kesesuaian untuk pemakaian pada aplikasi lainnya ditentukan oleh pengguna. BPFI adalah baku pembanding primer dalam wilayah hukum Republik Indonesia, jika memungkinkan dikalibrasi atau dibandingkan terhadap baku pembanding internasional seperti disediakan oleh World Health Organization. BPFI tidak digunakan untuk tujuan terapi. BPFI disediakan untuk tujuan metrologi legal dan dapat membantu memastikan perbandingan hasil dan ketertelusuran terhadap Satuan Internasional (SI), baik disertifikasi atau tidak.

JENIS BAKU PEMBANDING

Baku Pembanding untuk artikel Farmakope Indonesia

Baku Pembanding untuk artikel resmi dalam Farmakope Indonesia tersedia sebagai bahan murni atau campuran bahan kimia seperti bahan obat atau eksipien tertentu. Penggunaan bahan-bahan ini ditentukan dalam masing-masing monografi dan umumnya digunakan dalam penetapan kadar dan/atau uji identifikasi. Penggunaan BPFI diluar ketentuan dalam monografi adalah tanggungjawab pengguna. Nilai karakteristik atau nilai perhitungan BPFI dinyatakan pada sertifikat baku pembanding.

Baku Pembanding Cemaran

Baku Pembanding untuk cemaran dapat berupa:

- Cemaran organik yang terbentuk baik pada saat proses produksi maupun selama penyimpanan bahan dan dapat termasuk bahan awal, bahan antara, produk sampingan, pereaksi, katalisator, dan/atau hasil urai.
- Cemaran anorganik yang umumnya dihasilkan dari proses sintesis; termasuk antara lain pereaksi, katalisator, logam berat, dan garam anorganik.
- Sisa pelarut yang dapat berupa larutan organik atau anorganik yang digunakan selama proses sintesis.

Baku Pembanding Cemaran dapat berupa bahan tunggal yang dimurnikan atau campuran lebih dari satu cemaran. Cara lain untuk mengendalikan cemaran adalah dengan menyatakan kandungan cemaran pada bahan resmi dalam sertifikat; menggunakan waktu retensi relatif kromatografi dan faktor respons atau menyatakan nilai teoritis seperti serapan jenis UV pada panjang gelombang tertentu. Nama senyawa baku pembanding ditulis dalam **nama umum** dinyatakan dalam etiket dan sertifikat baku pembanding.

Bahan Pembanding Bersertifikat

Bahan Pembanding Farmakope Indonesia Bersertifikat adalah Baku Pembanding yang memiliki sertifikat nilai karakteristik dengan ketidakpastian terkait dan ketertelusuran metrologi, yang sesuai dengan *International Organization for Standardization* (ISO) *Guide* 30-35. Penggunaan yang benar dari Bahan Pembanding Farmakope Indonesia Bersertifikat ini menunjang ketertelusuran hasil terhadap satuan Standar Internasional dan komparasi prosedur.

Baku Pembanding Farmakope Indonesia untuk Produk Biologik

Farmakope Indonesia menyediakan Baku Pembanding untuk produk biologi dan bahan tambahannya. Seperti tertera pada *Unit Potensi (Produk Biologi)* dalam *Ketentuan dan Persyaratan Umum*, BPFI untuk produk biologi dapat berbeda dalam satuan, definisi, atau standar lain yang diakui secara internasional. Baku Pembanding Farmakope Indonesia dipersyaratkan dalam pengujian dan penetapan kadar pada Farmakope Indonesia.

Baku Uji Verifikasi Kinerja Farmakope Indonesia

Bahan ini digunakan untuk menganalisis atau untuk membantu penyesuaian operasi instrumen untuk memastikan bahwa hasil yang diperoleh akurat dan atau presisi, atau memberikan hasil yang bisa diterima. Penggunaan Baku Pembanding ini secara umum dijelaskan dalam bab uji umum dan informasi terkait.

PENGUNAAN BAKU PEMBANDING FARMAKOPE INDONESIA

Penggunaan resmi Baku Pembanding Farmakope Indonesia ditetapkan dalam monografi dan *Ketentuan Umum* Farmakope Indonesia, yaitu:

- Penggunaan kuantitatif pada penetapan kadar dari zat aktif dan sediaan, uji batas, atau blangko dan kontrol.
- Penggunaan kualitatif (seperti uji identifikasi, uji kesesuaian sistem, atau penanda puncak kromatografi).
- Penggunaan metode khusus (seperti baku verifikasi kinerja, baku titik leleh, dan penghitung partikel).

PENGEMASAN

Jumlah bahan untuk masing-masing wadah Baku Pembanding Farmakope Indonesia tergantung dari penggunaan yang sesuai dan secara umum cukup untuk beberapa kali pengulangan. Beberapa baku (khususnya bahan dengan persyaratan penanganan khusus atau bahan yang tersedia hanya dalam jumlah sedikit) tersedia dalam wadah satuan tunggal. Wadah satuan tunggal tersebut umumnya diliofilisasi, dan kandungannya diberi etiket dalam massa dan satuan aktivitas per wadah pada sertifikat pengujian. Jika diberi etiket demikian, kandungan wadah tersebut harus direkonstitusi seluruhnya tanpa penimbangan. Petunjuk rekonstitusi diberikan pada sertifikat pengujian atau dalam monografi baku tersebut.

SERTIFIKAT PENGUJIAN

Sertifikat pengujian berisi seluruh informasi yang diperlukan untuk penyimpanan dan pemakaian Baku Pembanding Farmakope Indonesia yang benar sesuai monografi. Informasi termasuk petunjuk penggunaan, peringatan keamanan, informasi persyaratan untuk senyawa terkendali, dan nilai karakteristik atau nilai perhitungan baku dengan pemakaian kuantitatif. Kecuali dinyatakan lain dalam prosedur pada monografi atau *Ketentuan Umum*, Baku Pembanding Farmakope Indonesia harus digunakan sesuai dengan petunjuk pada sertifikat pengujian Baku Pembanding.

Walaupun Baku Pembanding Farmakope Indonesia mengalami pengujian ulang untuk menentukan kesesuaian lanjutan penggunaan, Baku Pembanding Farmakope Indonesia tidak mencantumkan waktu kedaluwarsa pada etiket.

PENANDAAN

Tulisan pada etiket berisi informasi nama baku pembanding, nomor kontrol, massa, nama dan alamat produsen.

PEMAKAIAN

Banyak pengujian dan penetapan kadar di Farmakope berdasarkan perbandingan antara zat uji dengan Baku Pembanding Farmakope Indonesia. Pada pengujian tersebut, pengukuran dilakukan terhadap sediaan zat uji dan baku. Jika ditentukan bahwa larutan baku atau preparasi baku disiapkan untuk pengujian kuantitatif dengan pengenceran secara bertahap atau cara lain, maka baku pembanding harus ditimbang saksama seperti tertera pada *Timbangan dan Anak timbangan* <41> dan *Peralatan Volumetrik* <21>. Perhitungan juga harus mencantumkan kemungkinan kesalahan dari penimbangan massa dalam jumlah sedikit seperti tertera pada *Penyesuaian Larutan* dalam *Ketentuan Umum*. Baku Pembanding wadah satuan tunggal seperti tersebut di atas adalah pengecualian.

Petunjuk penggunaan Baku Pembanding Farmakope Indonesia meliputi sebagai berikut:

- *Gunakan langsung* Tanpa perlakuan khusus atau koreksi untuk penguapan.
- *Keringkan sebelum digunakan* Gunakan segera setelah pengeringan pada kondisi yang ditentukan. Pengeringan tidak boleh dilakukan pada wadah aslinya. Sebagian bahan harus dipindahkan ke dalam wadah pengering.
- *Tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan* Lakukan koreksi kadar air atau susut pengeringan yang ditetapkan pada sebagian bahan. Penetapan kadar air secara titrimetri dilakukan dengan cara *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Air* <1031>. Penetapan kadar air dapat juga dilakukan dengan metode instrumen atau mikroanalitik. Jika menggunakan sejumlah tertentu (lebih kurang 50 mg Baku Pembanding), titrasi dengan pereaksi yang diencerkan empat kali. Jika dipersyaratkan penetapan susut pengeringan dari Baku Pembanding Farmakope Indonesia, maka gunakan prosedur sesuai yang tertera pada sertifikat pengujian. Jumlah contoh yang lebih kecil dari persyaratan yang tertera pada *Susut Pengeringan* <1121> dapat digunakan untuk Baku Pembanding Farmakope Indonesia jika pengguna dapat memperoleh hasil yang akurat.

Jika pada sertifikat pengujian dipersyaratkan pengeringan atau koreksi terhadap penguapan, harus dilakukan pada saat akan digunakan. Perlakuan lebih lanjut harus dikendalikan oleh prosedur operasional pengguna dan Cara Berlaboratorium yang Baik.

PENYIMPANAN

Baku Pembanding Farmakope Indonesia harus disimpan dalam wadah yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia (misalnya vial yang kedap udara atau vial yang dikemas dalam kantong tertutup kedap udara). Jika ditentukan penyimpanan khusus, maka harus mengikuti petunjuk pada sertifikat pengujian. Vial yang belum dibuka harus disimpan sesuai dengan petunjuk pada sertifikat pengujian. Pengguna harus memastikan bahwa isi dari vial yang sudah dibuka masih sesuai untuk digunakan dan memenuhi nilai yang tertera, dan informasi ketidakpastian masih dalam rentang yang dapat diterima.

PERALATAN VOLUMETRIK <21>

Sebagian besar peralatan volumetrik yang digunakan dalam Farmakope Indonesia Edisi V adalah peralatan yang dikalibrasi pada suhu 20°, walaupun pada umurnya saat penggunaan alat tersebut di laboratorium suhu lebih mendekati 25°, yaitu suhu yang umum digunakan untuk pengujian dan penetapan kadar menurut Farmakope. Ketidaksesuaian ini tidak berarti, apabila suhu ruang tetap.

Penggunaan Untuk memperoleh derajat ketelitian yang diinginkan dalam penetapan kadar menurut Farmakope, termasuk diantaranya pengukuran secara volumetri dan pernyataan bahwa suatu pengukuran harus “diukur secara seksama”, alat harus dipilih dan digunakan dengan hati-hati. Ukuran buret harus sedemikian hingga volume titran tidak kurang dari 30% volume nominal. Bila volume titran yang diukur kurang dari 10 ml, umumnya diperlukan buret 10 ml atau mikroburet.

Rancangan alat volumetrik merupakan faktor penting dalam menjamin kesaksamaan. Misalnya panjang skala dari gelas ukur harus tidak kurang dari 5 kali diameter dalam; ujung buret dan pipet harus membatasi laju aliran agar tidak lebih dari 500 µl per detik.

Standar kesaksamaan Toleransi kapasitas untuk labu tentukur, pipet volume dan buret harus sesuai dengan yang tertera pada tabel.

Toleransi kapasitas untuk pengukuran pipet ukur sampai dengan kapasitas 10 ml agak lebih besar dari pipet volume dengan ukuran yang setara yaitu berturut-turut 10 µl, 20 µl dan 30 µl untuk ukuran 2 ml, 5 ml dan 10 ml.

Pipet volume dan pipet ukur yang dikalibrasi sebagai pemindah (td), harus dialirkan dalam posisi tegak lurus dan disentuhkan pada dinding labu penampung untuk mengeluarkan sisa pada ujung pipet. Pembacaan volume pada buret harus dapat diperkirakan hingga mendekati 0,01 ml untuk buret 25 ml dan 50 ml dan hingga mendekati 0,005 ml untuk buret 5 ml dan 10 ml. Pipet yang dikalibrasi secara khusus (tc) umumnya digunakan untuk pengukuran cairan kental seperti sirup, dalam hal demikian labu tentukur dapat dipakai sebagai pengganti pipet tersebut, untuk itu pipet atau labu tentukur harus dibilas sampai bersih dan bilasan ditambahkan pada bagian cair yang diukur.

Labu tentukur

Volume yang dinyatakan (ml)	10	25	50	100	250	500	1000
Batas kesalahan (ml)	0,02	0,03	0,05	0,08	0,12	0,15	0,30
Batas kesalahan (%)	0,20	0,12	0,10	0,08	0,05	0,04	0,03

Pipet volume

Volume yang dinyatakan (ml)	1	2	5	10	25	50	100
Batas kesalahan (ml)	0,006	0,006	0,01	0,02	0,03	0,05	0,08
Batas kesalahan (%)	0,60	0,30	0,20	0,20	0,12	0,10	0,08

Buret

Volume yang dinyatakan (ml)	10 (tipe mikro)	25	50
Batas kesalahan (ml)	0,02	0,10	0,10
Batas kesalahan (%)	0,02	0,03	0,05

TERMOMETER <31>

Alat pembacaan suhu yang sesuai untuk uji Farmakope, memenuhi spesifikasi yang tertelusur terhadap standar nasional. Alat pembacaan suhu dapat berupa tipe cairan dalam kaca atau suatu jenis indikator suhu digital atau analognya, seperti alat resistensi suhu, termister, atau termokopel.

Suatu indikator suhu digital atau analognya terdiri dari “probe” suhu yang merupakan tempat sensor. “Probe” suhu dihubungkan dengan suatu alat ukur yang mampu menerjemahkan sinyal dalam ohm atau milivolt menjadi pembacaan suhu. Bagian “probe” suhu dari indikator suhu digital atau analognya yang direndam dalam media yang suhunya diukur harus dibuat dari bahan yang inert. Standardisasi indikator suhu digital dan analognya dilakukan pada suhu standar yang tertelusur terhadap standar nasional, dengan frekuensi pengujian yang ditetapkan. Dalam pemilihan alat pembacaan suhu, perlu dipertimbangkan dengan hati-hati kondisi penggunaan.

Termometer cair dalam kaca dapat distandardisasi dengan pencelupan total, pencelupan sebagian atau pencelupan keseluruhan. Sepanjang dapat dilaksanakan, setiap termometer harus digunakan sesuai dengan kondisi pencelupan seperti pada saat distandardisasi. Standardisasi termometer dilakukan pada frekuensi pengujian yang ditetapkan dengan suhu standar yang tertelusur terhadap standar nasional. Mengacu pada standar E1 yang terkini. Standardisasi termometer cair dalam kaca untuk pencelupan total, meliputi pencelupan termometer sampai bagian atas kolom cairan dengan sisa batang termometer dan bagian atas dari ruang ekspansi dibiarkan pada suhu ruang. Standardisasi untuk pencelupan sebagian, meliputi pencelupan termometer hingga batas garis celup yang ditandai dengan goresan pada bagian depan termometer dan menyisakan batang termometer yang dibiarkan pada suhu ruang. Standardisasi untuk pencelupan keseluruhan, meliputi pencelupan seluruh termometer, tidak ada bagian batang termometer yang dibiarkan berhubungan dengan suhu ruang. Untuk penggunaan pada kondisi pencelupan lain, diperlukan koreksi terhadap batang yang tidak tercelup hingga diperoleh pembacaan suhu yang benar.

Pada pemilihan termometer, penting untuk dipertimbangkan dengan hati-hati, mengenai kondisi pada saat digunakan. *Tabel* yang disertakan pada bagian ini menunjukkan spesifikasi sejumlah termometer yang sesuai untuk uji Farmakope, termasuk angka-angka batas

atas dan batas bawah rentang suhu yang tercantum dalam *Tabel*.

Spesifikasi Termometer

Seri No	Rentang Suhu (°C)	Pembagian Skala (°C)	Pencelupan (mm)

Termometer untuk Pemakaian Umum termasuk Penetapan Jarak Lebur

1C	-20 sampai 150	1	76
2C	-5 sampai 300	1	76
3C	-5 sampai 400	1	76

Termometer untuk Penetapan Jarak Didih atau Jarak Destilasi atau Penetapan Suhu

37C	-2 sampai 52	0,2	100
38C	24 sampai 78	0,2	100
39C	48 sampai 102	0,2	100
40C	72 sampai 152	0,2	100
41C	98 sampai 152	0,2	100
102C	123 sampai 177	0,2	100
103C	148 sampai 202	0,2	100
104C	173 sampai 227	0,2	100
105C	198 sampai 252	0,2	100
106C	223 sampai 277	0,2	100
107C	248 sampai 302	0,2	100

Termometer untuk Penetapan Jarak Beku atau Penetapan Suhu

89C	-20 sampai 10	0,1	76
90C	0 sampai 30	0,1	76
91C	20 sampai 50	0,1	76
92C	40 sampai 70	0,1	76
93C	60 sampai 90	0,1	76
94C	80 sampai 110	0,1	76
95C	100 sampai 130	0,1	76
96C	120 sampai 150	0,1	76

TIMBANGAN DAN ANAK TIMBANGAN <41>

Pada pengujian dan penetapan kadar menurut Farmakope diperlukan penggunaan timbangan yang beragam dalam kapasitas, kepekaan dan reproduibilitas. Kecuali dinyatakan lain, jika zat dinyatakan “timbang saksama” untuk penetapan kadar, maka penimbangan

harus dilakukan dengan menggunakan alat timbangan yang ketidakpastian pengukurannya (kesalahan acak ditambah dengan kesalahan sistematis) tidak lebih dari 0,1% pembacaan. Misalnya, ditimbang sejumlah 50 mg, maka kesalahan mutlak tidak lebih dari 50 µg. Ketidakpastian pengukuran memenuhi syarat jika pada penimbangan ulang tidak kurang dari 10 kali, tiga kali nilai simpangan baku dibagi dengan jumlah yang ditimbang tidak lebih dari 0,001. Kecuali dinyatakan lain, untuk uji batas secara titrimetri, penimbangan harus memungkinkan diperolehnya angka signifikan dari bobot analit setara dengan angka signifikan dari kadar titran.

Penggolongan kelas berikut ini dibuat berdasarkan peningkatan toleransi:

Anak timbangan kelas 1 adalah anak timbangan yang digunakan untuk kalibrasi pada timbangan berkapasitas rendah dengan kepekaan tinggi. Tersedia dengan satuan yang bervariasi dari 1 mg sampai 500 mg. Toleransi untuk setiap satuan dalam kelas ini adalah 5 µg. Dianjurkan untuk mengkalibrasi timbangan yang menggunakan metode optik atau elektrik untuk penimbangan dengan saksama sejumlah zat di bawah 20 mg.

Anak timbangan kelas 1 adalah anak timbangan dengan ketelitian tinggi yang digunakan untuk kalibrasi. Dapat digunakan untuk menimbang saksama sejumlah zat di bawah 20 mg (untuk anak timbangan 10 g atau kurang, persyaratan kelas 1 memenuhi kelas M seperti tertera pada *Tabel*).

Anak timbangan kelas 2 adalah anak timbangan yang digunakan sebagai baku kerja untuk kalibrasi, terpasang pada timbangan analitik dan anak timbangan laboratorium untuk analisis rutin (Persyaratan kelas 2 memenuhi kelas S seperti tertera pada *Tabel*).

Anak timbangan kelas 3 dan 4 adalah anak timbangan yang digunakan pada timbangan laboratorium dengan ketelitian sedang (Persyaratan kelas 3 memenuhi kelas S-1; persyaratan kelas 4 memenuhi kelas P seperti tertera pada *Tabel*).

Kelas anak timbangan dipilih sehingga toleransi bobot yang digunakan tidak lebih dari 0,1% dari jumlah yang ditimbang. Umumnya kelas 2 dapat digunakan untuk jumlah lebih besar dari 20 mg, kelas 3 untuk jumlah lebih besar dari 50 mg dan kelas 4 untuk jumlah lebih besar dari 100 mg.

Timbangan harus dikalibrasi secara berkala, sebaiknya terhadap anak timbangan baku mutlak.

Toleransi untuk anak timbangan baru dalam set

Satuan (g)	Kelas M		Kelas S		Kelas S-1	Kelas P
	Masing-masing (μ g)	Kelompok (μ g)	Masing-masing (μ g)	Kelompok (μ g)	Masing-masing (μ g)	Kelompok (μ g)
100	500		250		1000	2000
50	250		120		600	1200
30	150		74	154	450	900
20	100		74	154	350	700
10	50		74	154	250	500
5	34	65	54	105	180	360
3	34	65	54	105	150	300
2	34	65	54	105	130	260
1	34	65	54	105	100	200
(mg)						
500	5,4	10,5	25	55	80	160
300	5,4	10,5	25	55	70	140
200	5,4	10,5	25	55	60	120
100	5,4	10,5	25	55	50	100
50	5,4	10,5	14	34	42	85
30	5,4	10,5	14	34	38	75
20	5,4	10,5	14	34	35	70
10	5,4	10,5	14	34	30	60
5	5,4	10,5	14	34	28	55
3	5,4	10,5	14	34	26	52
2	5,4	10,5	14	34	25	50
1	5,4	10,5	14	34	25	50

Catatan Tidak lebih dari sepertiga anak timbangan kelas S-1 mempunyai kesalahan lebih dari setengah toleransi yang tertera pada tabel

UJI BATAS MIKROBA<51>

Prosedur Umum

A. UJI ENUMERASI MIKROBA

Pendahuluan

Bab ini menjelaskan tentang pengujian kuantitatif untuk bakteri mesofil dan kapang yang dapat tumbuh pada kondisi aerob.

Pengujian ini dirancang untuk menentukan suatu bahan atau sediaan memenuhi spesifikasi mutu secara mikrobiologi yang telah ditetapkan, termasuk jumlah sampel yang akan digunakan dan interpretasi hasil uji.

Metode ini tidak dapat diaplikasikan untuk produk yang mengandung mikroba viabel sebagai bahan aktif.

Prosedur mikrobiologi lain termasuk metode otomatisasi dapat digunakan setelah dibuktikan kesetaraannya dengan metode farmakope.

Pengujian dilakukan pada kondisi aseptik sebagai tindakan pencegahan untuk menghindari kontaminasi mikroba dari luar produk, tetapi tidak mempengaruhi mikroba yang diuji.

Jika produk mempunyai aktifitas antimikroba sebelum diuji lakukan netralisasi menggunakan inaktivator yang telah dibuktikan tidak toksik terhadap mikroba yang diuji.

Metode Penghitungan

Pengujian dilakukan dengan metode *Penyaringan Membran* atau salah satu *Metode Angka Lempeng* yang sesuai. Metode lain adalah *Angka Paling Mungkin (APM)* yang umum digunakan untuk produk dengan tingkat kontaminasi rendah.

Pemilihan metode pengujian berdasarkan beberapa faktor antara lain jenis produk yang diuji, persyaratan yang ditentukan dan ukuran sampel yang memadai untuk memperkirakan kesesuaian secara spesifik. Kesesuaian metode yang dipilih harus ditetapkan.

Metode Penghitungan

Pengujian dilakukan dengan metode *Penyaringan Membran* atau salah satu *Metode Angka Lempeng* yang sesuai. Metode lain adalah *Angka Paling Mungkin (APM)* yang umum digunakan untuk produk dengan tingkat kontaminasi rendah.

Pemilihan metode pengujian berdasarkan beberapa faktor antara lain jenis produk yang diuji, persyaratan yang ditentukan dan ukuran sampel yang memadai untuk memperkirakan kesesuaian secara spesifik. Kesesuaian metode yang dipilih harus ditetapkan.

UJI FERTILITAS, KESESUAIAN METODE PENGHITUNGAN DAN KONTROL NEGATIF

Ketentuan Umum

Kemampuan metode untuk mendeteksi mikroba pada produk harus ditetapkan.

Jika terjadi perubahan kinerja pengujian pada produk yang mempengaruhi hasil uji, maka harus dilakukan verifikasi terhadap kesesuaian metode.

Penyiapan Galur Mikroba Uji

Gunakan suspensi mikroba uji terstandar yang stabil. Galur mikroba uji dipelihara dengan *Teknik Biakan Lot Benih* tidak lebih dari 5 pasase dari master lot benih asli. Biakkan tiap galur bakteri dan kapang uji secara terpisah seperti tertera pada *Tabel 1*.

Untuk membuat suspensi mikroba uji gunakan *Dapar Natrium Klorida-Pepton pH 7,0* atau *Dapar fosfat pH 7,2*; untuk memisahkan spora *Aspergillus brasiliensis* tambahkan *polisorbat 80 P 0,05%* pada dapar. Gunakan dapar dalam waktu 2 jam atau dalam 24 jam jika

disimpan pada 2° - 8°. Setelah dipilih untuk menyiapkan suspensi segar sel vegetatif *A.brasiliensis* atau *B.subtilis*, siapkan suspensi spora yang stabil dan gunakan untuk inokulum dalam pengujian dengan volume yang sesuai. Suspensi spora yang stabil dipelihara pada 2° - 8° untuk jangka waktu yang tervalidasi.

Kontrol Negatif

Untuk membuktikan kesesuaian kondisi pengujian, kontrol negatif dilakukan menggunakan pengencer yang sesuai seperti pada penyiapan larutan uji. Tidak boleh terjadi pertumbuhan mikroba. Kontrol negatif dilakukan pada saat pengujian seperti tertera pada *Pengujian Sediaan*. Kegagalan kontrol negatif memerlukan investigasi.

Fertilitas Media

Uji setiap betas media jadi dan setiap betas media yang dibuat dari media kering atau dari bahan yang tertera pada formula.

Inokulasi sejumlah kecil mikroba (tidak lebih dari 100 koloni per plate) ke dalam Soybean-Casein Digest Broth, Soybean-Casein Digest Agar dan Sabouraud Dextrose Agar seperti tertera pada *Tabel 1*. Inkubasi sesuai dengan kondisi yang tertera pada *Tabel 1*.

Untuk media padat, pertumbuhan yang diperoleh tidak boleh berbeda dua kali dari nilai hitung inokulum standar. Pertumbuhan mikroba dan hasil uji fertilitas pada inokulum yang dibuat segar harus sebanding dengan betas sebelumnya. Media cair dapat digunakan jika pertumbuhan mikroba uji terlihat jelas dan sebanding dengan inokulum yang telah sesuai dengan hasil uji fertilitas betas media sebelumnya.

Tabel 1.
Penyiapan dan Penggunaan Mikroba Uji

		Fertilitas		Kesesuaian Metode Penghitungan dalam Sediaan	
Mikroba Uji	Penyiapan Galur Uji	Penghitungan Total Mikroba Aerob	Penghitungan Total Kapang dan Khamir	Angka Lempeng Total Mikroba Aerob	Angka Kapang dan Khamir
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83, atau NBRC 13276	Soybean-Casein Digest Agar atau Soybean- Casein Digest Broth, 30-35°, 18-24 jam	Soybean-Casein Digest Agar atau Soybean- Casein Digest Broth ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 3 hari		Soybean-Casein Digest Agar/APMSoybean -Casein Digest Broth ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 3 hari	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 atau NBRC 13275	Soybean-Casein Digest Agar atau Soybean- Casein Digest Broth, 30-35°, 18-24 jam	Soybean-Casein Digest Agar atau Soybean- Casein Digest Broth, ≤100 koloni 30-35°, ≤ 3 hari		Soybean-Casein Digest Agar/APM Soybean-Casein Digest Broth, ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 3 hari	

<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633, NCIMB 8054, CIP 52.62 atau NBRC 3134	Soybean-Casein Digest Agar atau Soybean- Casein Digest Broth , 30-35°, 18-24 jam	Soybean-Casein Digest Agar atau Soybean- Casein Digest Broth ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 3 hari		Soybean-Casein Digest Agar/APM Soybean-Casein Digest Broth ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 3 hari	
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 atau NBRC 1594	Sabouraud Dextrose Agar atau Sabouraud Dextrose Broth, 20-25°, 2-3 hari	Soybean-Casein Digest Agar ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 5 hari	Sabouraud Dextrose Agar ≤100 koloni, 20-25°, ≤ 5 hari	Soybean-Casein Digest Agar ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 5 hari APM: tidak ada	Sabouraud Dextrose Agar ≤100 koloni, 20-25°, ≤ 5 hari
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404, IMI 149007, IP 1431.83 atau NBRC 9455	Sabouraud Dextrose Agar atau Potato- Dextrose Agar 20-25°, 5-7 hari, atau hingga diperoleh sporulasi yang baik	Soybean-Casein Digest Agar, ≤100 koloni, 30-35°C ≤ 5 hari	Sabouraud Dextrose Agar, ≤100 koloni, 20-25°, ≤ 5 hari	Soybean-Casein Digest Agar, ≤100 koloni, 30-35°C, ≤ 5 hari APM: tidak ada	Sabouraud Dextrose Agar, ≤100 koloni, 20-25°, ≤ 5 hari

Kesesuaian Metode Penghitungan Mikroba dalam Sediaan

PENYIAPAN SAMPEL

Metode penyiapan sampel disesuaikan dengan sifat fisik sediaan yang diuji. Jika dengan prosedur yang diuraikan di bawah ini tidak ada yang memuaskan maka harus dikembangkan prosedur lain yang sesuai.

Sediaan Larut Air Larutkan atau encerkan sediaan yang akan diuji (biasanya 1 dalam 10) dalam Larutan *Dapar Natrium Klorida-Pepton pH 7,0*, atau Larutan *Dapar Fosfat pH 7,2*, atau *Soybean-Casein Digest Broth* bila perlu atur pH hingga 6 - 8. Jika perlu encerkan dengan pelarut yang sama.

Sediaan Bukan Lemak yang Tidak Larut dalam Air Suspensikan atau encerkan sediaan yang akan diuji (biasanya 1 dalam 10) dalam Larutan *Dapar Natrium Klorida-Pepton pH 7,0*, atau Larutan *Dapar Fosfat pH 7,2*, atau *Soybean-Casein Digest Broth*. Dapat ditambahkan surfaktan seperti *Polisorbat 80* 1 g per L untuk membantu mensuspensikan bahan yang sulit dibasahi, jika perlu atur pH hingga 6 - 8. Jika perlu encerkan dengan pelarut yang sama.

Sediaan Berlemak Larutkan atau encerkan sediaan yang akan diuji dalam *isopropil miristat* steril yang disterilkan dengan cara penyaringan atau campurkan sediaan yang akan diuji dengan sesedikit mungkin surfaktan *Polisorbat 80 steril* atau surfaktan non-inhibitor lain steril, jika perlu hangatkan dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 40° atau pada kasus tertentu tidak lebih dari 45°. Aduk perlahan-lahan dan jika perlu pertahankan suhu dalam tangas air. Tambahkan secukupnya pengencer yang telah dihangatkan hingga diperoleh pengenceran 1 dalam 10.

Aduk perlahan-lahan dan jika perlu pertahankan suhu dengan waktu sesingkat mungkin untuk pembentukan emulsi. Lakukan pengenceran bertingkat dengan pengencer yang sesuai mengandung surfaktan *Polisorbat 80 P* dengan kadar sesuai atau surfaktan non-inhibitor lain steril.

Cairan atau Padatan dalam bentuk Aerosol Pindahkan seluruh isi sediaan dengan cara aseptik dalam penyaring membrane atau wadah steril yang sesuai untuk pengambilan sampel. Gunakan seluruh isi atau sejumlah tertentu sediaan dari tiap wadah yang diuji.

“Transdermal Patches” Lepaskan lapisan, letakkan bagian berpererekat menghadap ke atas pada lempeng kaca steril atau baki plastik. Agar tidak saling menempel tutup permukaan berpererekat dengan bahan berpori steril yang sesuai (misal kasa steril), kemudian pindahkan lembaran transdermal dalam wadah berisi pengencer yang mengandung *polisorbat 80 P* atau lesitin dengan volume yang sesuai. Kocok kuat selama tidak kurang dari 30 menit.

INOKULASI DAN PENGECERAN

Tambahkan suspensi mikroba uji pada sampel dan suspensi kontrol (pengencer tanpa sampel) seperti tertera di atas, untuk mendapatkan inokulum dengan jumlah tidak lebih dari 100 koloni. Volume suspensi inokulum tidak lebih dari 1% dari volume sediaan yang diencerkan.

Untuk menunjukkan perolehan kembali mikroba uji yang dapat diterima dari sediaan, faktor pengenceran terendah dari sampel yang disiapkan harus digunakan untuk pengujian. Jika hal tersebut tidak memungkinkan karena adanya aktifitas antimikroba atau kelarutan

sediaan yang rendah, perlu dikembangkan protokol uji yang sesuai. Jika sifat penghambatan pertumbuhan dari sampel tidak dapat dihindari, maka jumlah total suspensi mikroba uji mungkin harus ditambah setelah proses netralisasi dengan pengenceran atau penyaringan.

NETRALISASI/PENGHILANGAN AKTIFITAS ANTIMIKROBA

Jumlah perolehan kembali mikroba uji dari sampel yang disuspensikan seperti tertera pada *Inokulasi dan Pengenceran*, diinkubasi mengikuti prosedur yang tertera pada *Perolehan kembali mikroba uji dalam sediaan*, dibandingkan dengan jumlah mikroba uji yang diperoleh kembali dari suspensi kontrol.

Jika pertumbuhan terhambat (dengan faktor reduksi lebih besar dari 2), maka lakukan perubahan prosedur untuk penghitungan khusus untuk meyakinkan validitas hasil. Beberapa contoh perubahan prosedur yaitu dengan :

- (1) Penambahan jumlah volume pengencer atau media biakan;
- (2) Penambahan larutan penetral khusus atau umum pada pengencer;
- (3) Penyaringan membran; atau
- (4) Kombinasi perubahan di atas.

Zat Penetral Zat penetral digunakan untuk menetralkan aktifitas senyawa antimikroba. (seperti tertera pada *Tabel 2*). Zat tersebut dapat ditambahkan pada pengencer atau media yang sesuai sebelum disterilkan. Jika digunakan metode tersebut, efikasi dan hilangnya toksisitas terhadap mikroba harus dibuktikan dengan melakukan penambahan zat penetral pada blanko tanpa sediaan.

Tabel 2
Zat Penetral Umum / Metode untuk
Zat Penghambat

Zat Penghambat	Zat Penetral Potensial/Metode
Glutaraldehid, raksa	Natrium hidrogen sulfat (Natrium bisulfat)
Fenolik, alkohol, aldehid, sorbat	Pengenceran
Senyawa amonium kuarterner, parahidroksibenzoat (paraben), bis-biguanida	Lesitin
Senyawa amonium kuarterner, iodin, paraben	Polisorbat
Raksa	Tioglikolat
Raksa, halogen, aldehid	Tiosulfat
EDTA(edetat)	Ion Mg atau Ca

Jika tidak dapat ditemukan metode netralisasi yang sesuai, dapat diartikan bahwa kegagalan isolasi mikroba yang diinokulasikan disebabkan oleh aktivitas antimikroba dari sediaan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan tidak terkontaminasi mikroba uji. Ulangi pengujian dengan pengenceran yang lebih tinggi yang sesuai dengan pertumbuhan mikroba uji dan kriteria penerimaan khusus.

PEROLEHAN KEMBALI MIKROBA UJI DALAM SEDIAAN

Untuk tiap mikroba yang terdaftar, lakukan uji terpisah. Hanya mikroba yang ditambahkan yang dihitung.

Penyaringan Membran Gunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari 0,45 µm. Jenis bahan penyaring dipilih sedemikian rupa sehingga kemampuan menahan bakteri tidak dipengaruhi oleh kandungan sampel uji. Gunakan satu jenis membran penyaring untuk tiap mikroba uji.

Pindahkan sejumlah suspensi sampel yang disiapkan seperti tertera pada *Penyiapan Sampel, Inokulasi dan Pengenceran* serta *Netralisasi/ Penghilangan Aktifitas Antimikroba* (minimal mengandung 1 g sediaan, atau kurang jika diperkirakan jumlah koloni besar) saring segera dan bilas penyaring membran dengan sejumlah tertentu volume pengencer.

Untuk menentukan angka lempeng total mikroba aerob (ALT), pindahkan penyaring membran ke permukaan lempeng media Soybean-Casein Digest Agar (SCDA). Untuk menentukan Angka Kapang Khamir (AKK), pindahkan membran ke permukaan lempeng media Sabouraud Dextrose Agar. Inkubasi cawan seperti tertera pada *Tabel 1*. Lakukan pengamatan dan penghitungan.

Metode Angka Lempeng Total Metode angka lempeng total dilakukan setidaknya duplo untuk tiap media, dan hasil merupakan rata-rata hitung jumlah koloni.

Metode Tuang Gunakan cawan Petri berdiameter 9 cm, inokulasikan 1 ml suspensi sampel seperti tertera pada *Preparasi Penyiapan Sampel, Inokulasi dan Pengenceran* serta *Netralisasi/Penghilangan Aktifitas Antimikroba* ke dalam tiap cawan dan kemudian tambahkan 15 - 20 ml Soybean-Casein Digest Agar atau Sabouraud Dextrose Agar pada suhu tidak lebih dari 45°. Jika digunakan cawan Petri yang lebih besar, sesuaikan jumlah media. Lakukan duplo untuk tiap mikroba uji yang tercantum pada *Tabel 1*.

Inkubasi cawan seperti tertera pada *Tabel 1*. Hitung jumlah koloni rata-rata dari tiap cawan media dan jumlah koloni inokulum awal.

Metode Sebar Untuk lempeng media gunakan cawan Petri diameter 9 cm, diisi 15-10 ml Soybean-Casein Digest Agar atau Sabouraud Dextrose Agar pada suhu lebih kurang 45° pada tiap cawan Petri, dan biarkan memadat. Jika digunakan cawan Petri yang lebih besar, sesuaikan jumlah media. Keringkan permukaan lempeng media dalam lemari laminar-airflow atau dalam

inkubator. Lakukan duplo untuk tiap mikroba uji yang tertera pada *Tabel 1*. Inokulasikan 0,1 ml suspensi sampel yang disiapkan seperti pada *Penyiapan Sampel, Inokulasi dan Pengenceran* serta *Netralisasi/Penghilangan Aktivitas Antimikroba* dengan menyebarkan pada permukaan lempeng media. Inkubasi dan hitung jumlah koloni seperti telah dijelaskan pada *Metode Tuang*.

Metode Angka Paling Mungkin (APM) Presisi maupun akurasi Metode APM kurang dibandingkan dengan *Metode Penyaringan Membran* atau *Metode Angka Lempeng Total*. Hasilnya tidak dapat diandalkan terutama untuk penghitungan khamir. Metode APM dapat digunakan untuk menghitung ALT jika tidak ada metode lain yang sesuai dan jika telah ditetapkan sebagai metode pilihan.

Siapkan minimal tiga seri pengenceran (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3}) suspensi sediaan dengan cara seperti tertera pada *Penyiapan Sampel, Inokulasi dan Pengenceran* serta *Netralisasi/Penghilangan Aktivitas Antimikroba*. Dari tiap tingkat pengenceran suspensi sediaan inokulasikan masing-masing 1 ml ke dalam tiga seri tabung berisi 9 – 10 ml media Soybean-Casein Digest Broth. Jika perlu tambahkan surfaktan seperti *polisorbat 80 P* atau inaktivator zat antimikroba ke dalam media. Jika dibuat tiga tingkat pengenceran, maka diperoleh 9 tabung terinokulasi. Inkubasi semua tabung yang telah diinokulasi pada suhu 30° - 35° selama tidak lebih dari 3 hari. Jika terdapat kesulitan dalam membaca hasil, atau ketidakyakinan terhadap sifat dari sediaan yang diuji, lakukan sub-kultur pada media yang sama atau Soybean Casein Digest Agar selama satu sampai 2 hari pada suhu yang sama, gunakan hasil ini. Dengan menggunakan *Tabel 3* dapat ditentukan angka paling mungkin (APM) per g atau ml sediaan uji.

Tabel 3 Nilai Angka Paling Mungkin Mikroba

Kombinasi Jumlah Tabung Pada Tiap Seri yang Menunjukkan Pertumbuhan			APM per g atau per mL sediaan	Batas Kepercayaan n 95%
Jumlah g atau mL sediaan per tabung				
0,1	0,01	0,001		
0	0	0	<3	0 - 9,4
0	0	1	3	0,1 - 9,5
0	1	0	3	0,1 - 10
0	1	1	6,1	1,2 - 17
0	2	0	6,2	1,2 - 17
0	3	0	9,4	3,5 - 35
1	0	0	3,6	0,2 - 17
1	0	1	7,2	1,2 - 17
1	0	2	11	4 - 35
1	1	0	7,4	1,3 - 20
1	1	1	11	4 - 35
1	2	0	11	4 - 35
1	2	1	15	5 - 38
1	3	0	16	5 - 38

2	0	0	9,2	1,5 - 3,5
2	0	1	14	4 - 35
2	0	2	20	5 - 38
2	1	0	15	4 - 38
2	1	1	20	5 - 38
2	1	2	27	9 - 94
2	2	0	21	5 - 40
2	2	1	28	9 - 94
2	2	2	35	9 - 94
2	3	0	29	9 - 94
2	3	1	36	9 - 94
3	0	0	23	5 - 94
3	0	1	38	9 - 104
3	0	2	64	16 - 181
3	1	0	43	9 - 181
3	1	1	75	17 - 199
3	1	2	120	30 - 360
3	1	3	160	30 - 380
3	2	0	93	18 - 360
3	2	1	150	30 - 380
3	2	2	93	18 - 360
3	2	3	210	30 - 400
3	3	0	290	90 - 990
3	3	1	240	40 - 990
3	3	2	460	90 - 1980
3	3	3	1100	200 - 4000
3	3	3	>1100	

HASIL DAN INTERPRETASI

Jika ada kesesuaian antara *Metode Penyaringan Membran* atau *Metode Angka Lempeng*, hitung jumlah rata-rata mikroba uji dengan nilai penerimaan tidak lebih dari faktor 2 suspensi kontrol tanpa sediaan seperti tertera pada *Inokulasi dan Pengenceran*.

Jika ada kesesuaian dengan Metode APM nilai inokulum yang dihitung harus dalam batas kepercayaan 95% dari nilai suspensi kontrol.

Jika kriteria tersebut di atas tidak dapat dipenuhi untuk satu atau lebih mikroba yang diuji dengan metode tersebut di atas, maka metode dan kondisi uji harus mendekati kriteria yang digunakan untuk menguji sediaan.

PENGUJIAN SEDIAAN

Jumlah Sediaan yang Digunakan untuk Pengujian

Jika tidak dinyatakan lain gunakan 10 g atau 10 ml sediaan uji yang diambil dengan cara seperti di atas. Untuk sediaan cairan atau padatan dalam aerosol gunakan 10 wadah sampel, demikian juga untuk sampel “*transdermal patches*”.

Jumlah yang diuji dapat dikurangi untuk sediaan dengan bahan aktif yang dibuat dalam tiap unit dosis (contoh tablet, kapsul, injeksi) kurang dari atau sama dengan 1 mg, atau jumlah per g atau ml (untuk penyiapan sampel tidak dalam unit dosis) kurang dari

1 mg. Dalam hal ini jumlah sampel yang diuji tidak kurang dari 10 unit dosis atau 10 g atau 10 ml sediaan.

Untuk bahan aktif dengan jumlah sampel terbatas atau ukuran betas sangat kecil (misalnya kurang dari 1000 ml atau 1000 g) jumlah sampel yang diuji harus 1% dari betas kecuali jumlah yang lebih kecil ditentukan atau dinyatakan dan disetujui.

Untuk sediaan dengan total keseluruhan betas kurang dari 200 unit (misal sampel untuk uji klinis), ukuran sampel dapat dikurangi menjadi dua unit atau satu unit jika kurang dari 100 unit.

Ambil sampel secara acak dari ruahan sediaan atau dari wadah yang tersedia pada saat pengerjaan. Untuk mendapatkan jumlah yang diperlukan, campurkan sejumlah isi wadah hingga mencapai jumlah sampel yang cukup.

Pemeriksaan Sediaan

PENYARINGAN MEMBRAN

Gunakan alat penyaring yang dirancang sedemikian rupa sehingga memungkinkan pemindahan membran penyaring ke media. Siapkan sampel menggunakan metode yang tertera pada *Uji Fertilitas dan Kesesuaian Metode Penghitungan*, pindahkan sejumlah yang sesuai pada dua penyaring membran, saring segera. Bilas tiap penyaring sesuai dengan prosedur.

Untuk menentukan ALT, pindahkan satu penyaring membran ke permukaan Soybean-Casein Digestive Agar. Untuk menentukan AKK, pindahkan satu penyaring membran yang lain ke permukaan Sabouraud Dextrose Agar. Inkubasi cawan Soybean-Casein Digest Agar pada suhu 30° - 35° selama 3 - 5 hari dan cawan Sabouraud Dextrose Agar pada suhu 20° - 25° selama 5 - 7 hari. Hitung jumlah koloni per g atau per ml sediaan.

Untuk pengujian sampel “*transdermal patches*”, secara terpisah saring 10% dari volume larutan seperti tertera pada *Penyiapan Sampel*, gunakan dua penyaring membran steril. Pindahkan satu membran pada Soybean-Casein Digest Agar untuk ALT dan membran lainnya pada Sabouraud Dextrose Agar untuk AKK.

METODE ANGKA LEMPENG TOTAL

Metode Tuang Siapkan sampel menggunakan metode yang sesuai seperti tertera pada *Uji Fertilitas dan Kesesuaian Metode Penghitungan*. Siapkan untuk masing-masing media sekurang-kurangnya dua cawan Petri untuk tiap tingkat pengenceran. Inkubasi cawan Soybean-Casein Digest Agar pada suhu 30° - 35° selama 3 - 5 hari dan cawan Sabouraud Dextrose Agar pada suhu 20° - 25° selama 5-7 hari. Pilih cawan dari satu tingkat pengenceran dengan jumlah koloni tertinggi yang kurang dari 250 untuk ALT dan 50 koloni untuk AKK. Hitung jumlah rata-rata koloni dalam media biakan dan jumlah koloni per g atau per ml sediaan.

Metode Sebar Siapkan sampel dengan metode yang sesuai seperti tertera pada *Uji Fertilitas dan Kesesuaian Metode Penghitungan*. Siapkan sekurang-kurangnya dua

cawan Petri untuk tiap media dan tiap tingkat pengenceran. Untuk inkubasi dan penghitungan jumlah koloni, lakukan seperti tertera pada *Metode Tuang*.

METODE ANGKA PALING MUNGKIN (APM)

Siapkan dan encerkan sampel dengan metode sesuai seperti tertera pada *Uji Fertilitas dan Kesesuaian Metode Penghitungan*. Inkubasi semua tabung selama 3-5 hari pada suhu 30° - 35°. Jika perlu lakukan subkultur, gunakan metode yang sesuai. Catat jumlah tabung yang menunjukkan pertumbuhan mikroba pada tiap tingkat pengenceran. Tentukan APM mikroba per g atau ml sediaan berdasarkan *Tabel 3*.

Interpretasi Hasil

Angka Lempeng Total (ALT) dianggap sama dengan angka koloni yang ditemukan pada Soybean-Casein Digest Agar; jika koloni jamur ditemukan pada media ini, dihitung sebagai bagian dari jumlah ALT. Total jumlah kapang dan khamir (AKK) dianggap sama dengan jumlah koloni yang ditemukan pada Sabouraud Dextrose Agar; jika koloni bakteri ditemukan pada media ini, maka dihitung sebagai bagian dari AKK. Jika AKK diperkirakan melebihi kriteria penerimaan berdasarkan pertumbuhan bakteri, dapat digunakan Sabouraud Dextrose Agar yang mengandung antibiotik. Jika penghitungan dilakukan menggunakan metode APM, maka nilai penghitungan yang diperoleh merupakan angka total mikroba aerobik (ALT).

Jika telah ditetapkan kriteria penerimaan untuk mutu mikrobiologi, maka diinterpretasikan sebagai berikut:

- 10¹ koloni: maksimal penghitungan yang dapat diterima = 20;
- 10² koloni: maksimal penghitungan yang dapat diterima = 200;
- 10³ koloni: maksimal penghitungan yang dapat diterima = 2000; dan seterusnya.

Larutan dan media yang disarankan tertera pada *Uji Mikroba Khusus*.

B. PENGUJIAN MIKROBA SPESIFIK

PENDAHULUAN

Pada Bab ini akan dijelaskan tentang *Uji Batas Mikroba Spesifik* yang mungkin terdeteksi dengan kondisi dan metode yang sesuai.

Metode uji dirancang untuk menetapkan suatu produk memenuhi kriteria mutu secara mikrobiologi. Untuk pelaksanaan pengujian ikuti petunjuk di bawah ini, termasuk jumlah sampel dan interpretasi hasil uji.

Metode pilihan termasuk metode otomatis dimungkinkan untuk digunakan setelah dibuktikan kesetaraannya dengan metode farmakope.

PROSEDUR UMUM

Penyiapan sampel dilakukan seperti tertera pada *Uji enumerasi mikroba*.

Jika produk yang akan diuji memiliki aktifitas antimikroba, sebaiknya sifat antimikroba dihilangkan atau dinetralkan seperti tertera pada *Uji enumerasi mikroba*.

Jika digunakan bahan aktif permukaan (surfaktan) untuk penyiapan sampel, harus dapat dibuktikan sesuai dan tidak toksik bagi mikroba dan sesuai dengan inaktivator yang digunakan dalam produk yang diuji seperti tertera pada *Uji enumerasi mikroba*.

FERTILITAS DAN DAYA HAMBAT MEDIA, KESESUAIAN UJI DAN KONTROL NEGATIF

Kemampuan metode deteksi mikroba yang terdapat dalam produk yang diuji harus ditetapkan. Jika ada perubahan kemampuan dalam pengujian atau ada perubahan dalam produk yang dapat mempengaruhi hasil uji, harus dilakukan konfirmasi metode.

Penyiapan Galur Uji

Gunakan suspensi galur uji baku yang stabil. Galur uji dipelihara dengan *Teknik Biakan Lot Benih* tidak lebih dari 5 pasase dari master lot benih asli.

MIKROBA AEROB

Biakkan masing-masing galur bakteri di bawah ini, pisahkan masing-masing dalam wadah berisi media *Soybean-Casein Digest Broth* atau *Soybean-Casein Digest Agar*, pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam. Biakkan galur uji *Candida albicans* dalam *Sabouraud Dextrose Agar* atau *Sabouraud Dextrose Broth*, pada suhu 20° - 25° selama 2 - 3 hari.

<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 atau NBRC13276
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 atau NBRC 13275
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 8739, NCIMB 8545, CIP 53.126 atau NBRC 3972
<i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i> atau sebagai pilihan lain	ATCC 14028
<i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> serovar <i>Abony</i>	NBRC 100797, NCTC 6017 atau CIP 80.39
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 atau NBRC 1594

Gunakan *Dapar Natrium Klorida–Pepton pH 7* atau *Dapar Fosfat pH 7,2* untuk membuat suspensi uji. Gunakan suspensi tersebut dalam waktu 2 jam atau jika digunakan sampai 24 jam harus disimpan pada suhu 2° - 8°.

CLOSTRIDIA

Gunakan *Clostridium sporogenes* seperti ATCC 11437 (NBRC 14293, NCIMB 12343, CIP 100651) atau ATCC 19404 (NCTC 532 atau CIP 79.3). Biakkan galur uji *Clostridia* dalam keadaan anaerob pada *Reinforce Medium for Clostridia* pada suhu 30° - 35° selama 24 - 48 jam. Sebagai pilihan lain, siapkan dan encerkan sel vegetatif dalam bentuk suspensi segar. Suspensi spora stabil pada suhu 2° - 8° selama periode yang tervalidasi.

Kontrol Negatif

Untuk verifikasi kesesuaian kondisi pengujian, kontrol negatif dilakukan menggunakan pelarut yang sesuai menggantikan sediaan uji. Tidak boleh terjadi pertumbuhan mikroba. Kontrol negatif juga dilakukan pada saat dilakukan uji terhadap sediaan seperti tertera pada *Pengujian Sediaan*. Apabila terjadi kegagalan pada kontrol negatif diperlukan investigasi.

Fertilitas dan Daya hambat Media

Uji setiap betas media siap-pakai, media yang disiapkan dari media kering atau dari komponen media. Verifikasi sifat seperti tertera pada *Tabel 1*.

Uji Fertilitas Media Cair Inokulasikan ke dalam media yang sesuai, mikroba uji dalam jumlah sedikit (tidak lebih dari 100 koloni), inkubasi pada suhu tertentu, tidak lebih dari periode terpendek yang tertera pada prosedur uji. Untuk media cair, pertumbuhan mikroba uji harus terlihat jelas dan harus sama dengan inokulum yang telah sesuai dengan hasil uji fertilitas betas media sebelumnya.

Uji Fertilitas Media Padat Gunakan *Metode Sebar* seperti tertera pada *Metode Tuang* dalam *Uji enumerasi mikroba*. Inokulasikan masing-masing cawan dengan sejumlah mikroba uji yang sesuai (tidak lebih dari 100 koloni). Inkubasikan pada suhu tertentu tidak lebih dari periode terpendek seperti tertera dalam prosedur uji. Pertumbuhan mikroba sama dengan inokulum yang telah sesuai dengan hasil uji fertilitas betas media sebelumnya.

Uji Daya Hambat Media Cair atau Padat Inokulasikan sejumlah mikroba uji paling sedikit 100 koloni pada sejumlah media yang diinkubasi pada suhu tertentu tidak kurang dari periode terpanjang seperti tertera pada *Prosedur uji*. Tidak boleh ada pertumbuhan mikroba uji.

“Test for Indicative Properties” Gunakan *Metode Sebar* seperti tertera pada *Metode Tuang* dalam *Uji enumerasi mikroba*. Inokulasikan masing-masing cawan dengan mikroba sesuai (tidak boleh lebih dari 100 koloni). Inkubasikan pada suhu tertentu dalam batas uji.

Ciri koloni mikroba uji harus terlihat jelas dan harus sama dengan inokulum yang sebelumnya.

Kesesuaian Metode Uji

Untuk masing-masing sediaan baru yang diuji lakukan penyiapan sampel, seperti tertera pada *Pengujian Sediaan*. Pada saat inokulasi suspensi sampel, tambahkan masing-masing galur mikroba uji tidak lebih dari 100 koloni dalam media pertumbuhan yang telah ditentukan.

Lakukan uji seperti tertera pada *Pengujian Sediaan* dengan masa inkubasi terpendek.

Mikroba uji spesifik harus dapat dideteksi dengan reaksi dan sifat-sifat seperti dijelaskan dalam *Pengujian Sediaan*.

Modifikasi prosedur uji untuk menetralkan aktifitas antimikroba harus dilakukan (tertera pada *Netralisasi/Penghilangan Aktifitas Antimikroba* dalam *Uji Enumerasi Mikroba*).

Untuk sediaan yang telah diberi penetral aktivitas antimikroba dengan mengacu pada prosedur yang sesuai, dan ternyata aktivitas antimikroba tidak dapat dinetralkan, maka diasumsikan bahwa tidak ada mikroba yang terhambat dalam sediaan.

Tabel 1 Uji Fertilitas, Penghambatan dan “Test for Indicative Properties”

Uji/Media	Sifat	Mikroba Uji
Uji Toleransi Empedu Bakteri Gram-negative		
Media Cair Pengkaya <i>Enterobacteriaceae</i> Mossel	Fertilitas	<i>E. coli</i>
		<i>P.aeruginosa</i>
	Daya hambat	<i>S. aureus</i>
<i>Violet Red Bile Glucose Agar</i>	Fertilitas + indikatif	<i>E.coli</i>
		<i>P.aeruginosa</i>
Uji <i>Escherichia coli</i>		
<i>MacConkey Broth</i>	Fertilitas	<i>E.coli</i>
	Daya hambat	<i>S. aureus</i>
<i>MacConkey Agar</i>	Fertilitas + indikatif	<i>E.coli</i>
Uji <i>Salmonella</i>		
<i>Rappaport Vassiliadis Salmonella Enrichment Broth</i>	Fertilitas	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>entericaserovar Typhimurium</i> atau
		<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>entericaserovar Abony</i>
	Daya hambat	<i>S.aureus</i>
<i>Xylose Lysine Deoxycholate Agar</i>	Fertilitas + indikatif	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>entericaserovar Typhimurium</i> atau <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>entericaserovar Abony</i>
Uji <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Cetrimide Agar</i>	Fertilitas	<i>P.aeruginosa</i>
	Daya hambat	<i>E.coli</i>
Uji <i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Mannitol Salt Agar</i>	Fertilitas + indikatif	<i>S.aureus</i>
	Daya hambat	<i>E.coli</i>
Uji <i>Clostridia</i>		
<i>Reinforced Medium for Clostridia</i>	Fertilitas	<i>Cl.sporogenes</i>
<i>Columbia Agar</i>	Fertilitas	<i>Cl.sporogenes</i>
Uji <i>Candida albicans</i>		
<i>Sabouraud Dextrose Broth</i>	Fertilitas	<i>C.albicans</i>
<i>Sabouraud Dextrose Agar</i>	Fertilitas + indikatif	<i>C.albicans</i>

PENGUJIAN SEDIAAN

Uji Toleransi Empedu Bakteri Gram-negatif

Penyiapan sampel dan pra-inkubasi Siapkan sampel 1 dalam 10 volume pengencer dimana tidak lebih dari 1 g sampel diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba*, gunakan *Soybean-Casein Digest Broth* sebagai pengencer, campur, dan inkubasi pada suhu 20° - 25° selama waktu yang cukup untuk menumbuhkan bakteri tetapi tidak cukup untuk memicu multiplikasi mikroba (biasanya 2 jam tapi tidak boleh lebih dari 5 jam).

Uji negatif Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan 1 g sediaan seperti tertera pada *Penyiapan Sampel dan Pra-inkubasi*, dalam media cair pengkaya *Enterobacteriaceae Mossel*. Inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 4 - 48 jam. Lakukan subkultur pada cawan *Violet Red Bile Glucose Agar*. Inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam. Sampel memenuhi syarat bila tidak ada pertumbuhan koloni.

Uji Kuantitatif

Seleksi dan subkultur Inokulasi sejumlah suspensi dengan penyiapan sampel langsung ke dalam media *Enterobacteria Enrichment Broth Mossel*. Encerkan suspensi sampel hingga mengandung 0,1 g, 0,01 g dan 0,001 g (atau 0,1 ml, 0,01 ml dan 0,001 ml), dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 24 - 48 jam. Lakukan subkultur dengan menginokulasi masing-masing biakan pada cawan media *Violet Red Bile Glucose Agar*, inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Interpretasi Hasil positif ditunjukkan dengan adanya pertumbuhan koloni.

Catat hasil positif pada jumlah terkecil sediaan dan hasil negatif pada jumlah terbesar sediaan. Tentukan Angka Paling Mungkin (APM) dari bakteri menggunakan *Tabel 2*.

Tabel 2 Interpretasi Hasil

Hasil dari masing-masing jumlah sediaan			APM / g atau /ml sediaan
0,1 g atau 0,1 ml	0,01 g atau 0,01 ml	0,001 g atau 0,001 ml	
+	+	+	Lebih dari 10 ³
+	+	-	Kurang dari 10 ³ dan lebih dari 10 ²
+	-	-	Kurang dari 10 ² dan lebih dari 10
-	-	-	Kurang dari 10

Escherichia coli

Penyiapan sampel dan pra inkubasi Siapkan sampel menggunakan 1 dalam 10 volume pengencer dimana tidak kurang dari 1 g sediaan diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba*. Gunakan 10 ml atau sejumlah sesuai sampai 1 g atau 1 ml, inokulasi ke dalam media *Soybean-Casein Digest Broth*, dengan jumlah seperti tertera dalam

Kesesuaian Metode Uji, campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Seleksi dan Subkultur Kocok wadah, pindahkan 1 ml biakan *Soybean-Casein Digest Broth* ke dalam 100 ml *MacConkey Broth*, inkubasi pada suhu 42° - 44° selama 24 - 48 jam. Inokulasi biakan *MacConkey Broth* pada cawan media *Mac Conkey Agar*, suhu 30° - 35° selama 18 - 72 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni menunjukkan adanya *E.Coli* yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat uji jika tidak ada koloni yang tumbuh atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Salmonella

Penyiapan sampel dan Pra-inkubasi Siapkan sediaan uji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba*. Gunakan jumlah yang sesuai, tidak kurang dari 10 g atau 10 ml, inokulasi ke dalam sejumlah volume *Soybean-Casein Digest Broth* yang sesuai (seperti tertera pada *Kesesuaian Metode Uji*), campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Seleksi dan Subkultur Pindahkan 0,1 ml biakan *Soybean-Casein Digest Broth* ke dalam 10 ml media *Rappaport Vasiliadis Salmonella Enrichment Broth*, inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam. Subkultur pada cawan *Xylose Lysine Deoxycholate Agar*, inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 48 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni berwarna merah, dengan atau tanpa titik hitam di bagian tengah menunjukkan karakteristik *Salmonella* yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat jika koloni yang tumbuh tidak seperti diuraikan di atas atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Pseudomonas aeruginosa

Penyiapan Sampel dan Pra-Inkubasi Siapkan sampel menggunakan 1 dalam 10 volume pengencer dimana tidak lebih dari 1 g sediaan diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba*. Gunakan 10 ml atau jumlah yang sesuai dengan 1 g atau 1 ml, inokulasi ke dalam media *Soybean-Casein Digest Broth*, dengan jumlah yang sesuai (seperti tertera pada *Kesesuaian Metode Uji*), campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Untuk menguji “*transdermal patches*”, gunakan membran penyaring steril, saring sejumlah volume sampel yang sesuai dengan satu “*patch*” (lihat “*Transdermal Patches*” pada *Penyiapan Sampel dalam Uji Enumerasi Mikroba*) dan masukkan penyaring membran ke dalam 100 ml media *Soybean-Casein Digest Broth*. Inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Seleksi dan Subkultur Lakukan subkultur pada cawan media *Cetrimide Agar* dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 72 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni menunjukkan adanya *P.aeruginosa* yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat jika koloni yang tumbuh tidak seperti diuraikan di atas atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Staphylococcus aureus

Penyiapan Sampel dan Pra-Inkubasi Siapkan sampel menggunakan 1 dalam 10 volume pengencer dimana tidak kurang dari 1 g sediaan diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba*. Gunakan 10 ml atau jumlah yang sesuai dengan 1 g atau 1 ml, inokulasi ke dalam media *Soybean-Casein Digest Broth*, dengan jumlah yang sesuai (seperti tertera pada *Kesesuaian Metode Uji*) campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Untuk menguji “*transdermal patches*”, gunakan membran penyaring steril, saring sejumlah volume sampel yang sesuai dengan satu “*patch*” (lihat “*Transdermal Patches*” pada *Penyiapan Sampel* dalam *Uji Enumerasi Mikroba*) dan masukkan penyaring membran ke dalam 100 ml media *Soybean-Casein Digest Broth*. Inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Seleksi dan Subkultur Lakukan subkultur pada cawan media *Mannitol Salt Agar* dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 72 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni berwarna kuning atau putih dikelilingi zona kuning menunjukkan adanya *S.aureus* yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat uji jika pertumbuhan koloni tidak seperti diuraikan atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Clostridia

Penyiapan Sampel dan Perlakuan Panas Siapkan sampel menggunakan 1 dalam 10 volume pengencer (dengan total volume minimum 20 ml) tidak kurang dari 2 g atau 2 ml sediaan untuk diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba*. Pisahkan sampel menjadi dua bagian, sekurang-kurangnya 10 ml. Panaskan satu bagian pada 80° selama 10 menit, dinginkan dengan cepat. Satu bagian lainnya tidak dipanaskan.

Seleksi dan Subkultur Gunakan 10 ml atau jumlah yang sesuai dengan 1 g atau 1 ml kemudian keduanya diinokulasi ke dalam sejumlah *Reinforced Medium for Clostridia* yang sesuai, (seperti tertera pada *Kesesuaian Metode Uji*). Inkubasi pada kondisi anaerob pada suhu 30° - 35° selama 48 - 72 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni anaerob bentuk batang (dengan atau tanpa endospora) memberikan reaksi katalase negatif, menunjukkan adanya *Clostridia* yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat uji jika tidak ada koloni yang tumbuh atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Candida albicans

Penyiapan Sampel dan Pra-Inkubasi Siapkan sediaan yang akan diuji seperti tertera pada *Uji Endumerasi Mikroba*. Gunakan 10 ml atau jumlah yang sesuai tidak kurang dari 1 g atau 1 ml, inokulasi ke dalam 100 ml media *Sabouraud Dextrose Broth*, campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 3 - 5 hari.

Seleksi dan Subkultur Lakukan subkultur pada cawan *Sabouraud Dextrose Agar*, dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 24 - 48 jam.

Interpretasi Adanya pertumbuhan koloni berwarna putih menunjukkan adanya *C.albicans*. yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat uji jika tidak ada pertumbuhan koloni seperti diuraikan di atas atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

LARUTAN DAN MEDIA KULTUR YANG DISARANKAN

[Catatan Bagian ini sebagai informasi.]

Larutan dan media kultur berikut memenuhi tujuan seperti tertera pada uji kontaminasi mikroba dalam Farmakope. Media lain mungkin dapat digunakan setelah kesesuaiannya dibuktikan.

Larutan Dapar Persediaan Timbang 34 g *Kalium Dihidrogen Fosfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000 ml, larutkan dalam 500 ml air, atur pH menjadi 7,2±0,2, tambahkan air murni sampai tanda, dan campur homogen.

Masukkan ke dalam wadah, dan sterilisasi. Simpan pada suhu 2° - 8°.

Larutan Dapar Fosfat pH 7,2 Siapkan campuran air murni dan *Larutan Dapar persediaan* (800:1 v/v), kemudian sterilisasi.

Larutan Dapar Natrium Klorida – Pepton pH 7,0	
Kalium dihidrogen fosfat	3,6 g
Dinatrium hidrogen fosfat dihidrat	7,2 g (setara 0,067 M fosfat)
Natrium klorida	4,3 g
Pepton (daging atau kasein)	1,0 g
Air murni	1000 ml

Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Soybean-Casein Digest Broth</i>	
<i>Pancreatic digest of casein</i>	17,0 g
<i>Papaic digest of soybean</i>	3,0 g
Natrium klorida	5,0 g
Dibasa hidrogen fosfat	2,5 g
Glukosa monohidrat	2,5 g
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,3±0,2 pada suhu 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Soybean-Casein Digest Agar</i>	
<i>Pancreatic digest of casein</i>	15,0 g
<i>Papaic digest of soybean</i>	5,0 g
Natrium klorida	5,0 g
Agar	15,0 g
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $7,3 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Sabouraud Dextrose Agar</i>	
Dekstrosa	40,0 g
<i>Mixture peptic digest of animal tissue and pancreatic digest of casein (1:1)</i>	10,0 g
Agar	15,0 g
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $5,6 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Potato Dextrose Agar</i>	
<i>Infusion from potatoes</i>	200 g
Dekstrosa	20,0 g
Agar	15,0 g
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $5,6 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Sabouraud Dextrose Broth</i>	
Dekstrosa	20,0 g
<i>Mixture Peptic Digest of Animal Tissue and Pancreatic Digest of Casein (1:1)</i>	10,0 g
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $5,6 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Enterobacteria Enrichment Broth Mossel</i>	
<i>Pancreatic digest of gelatin</i>	10,0 g
Glukosa monohidrat	5,0 g
<i>Dehydrated ox bile</i>	20,0 g
Kalium dihidrogen fosfat	2,0 g
Dinatrium hydrogen fosfat dihidrat	8,0 g
<i>Brilliant green</i>	15 mg
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $7,2 \pm 0,2$ pada 25° . Panaskan hingga 100° selama 30 menit dan dinginkan segera.

<i>Violet Red Bile Glucose Agar</i>	
<i>Yeast extract</i>	3,0 g
<i>Pancreatic digest of gelatin</i>	7,0 g
<i>Bile salts</i>	1,5 g

Natrium klorida	5,0 g
Glukosa monohidrat	10,0 g
Agar	15,0 g
Merah netral	30 mg
Kristal violet	2 mg
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $7,4 \pm 0,2$ pada 25° . Panaskan hingga mendidih, jangan dipanaskan menggunakan otoklaf.

<i>MacConkey Broth</i>	
<i>Pancreatic digest of gelatin</i>	20,0 g
Laktosa monohidrat	10,0 g
<i>Dehydrated ox bile</i>	5,0 g
Ungu bromokresol	10 mg
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $7,3 \pm 0,2$ pada 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>MacConkey Agar</i>	
<i>Pancreatic digest of gelatin</i>	17,0 g
<i>Peptones (meat and casein)</i>	3,0 g
Laktosa monohidrat	10,0 g
Natrium klorida	5,0 g
<i>Bile salts</i>	1,5 g
Agar	13,5 g
Merah netral	30,0 mg
Kristal violet	1 mg
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $7,1 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Dididihkan selama 1 menit dengan pengadukan konstan, kemudian sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Rappaport Vassiliadis Salmonella Enrichment Broth</i>	
<i>Soya peptone</i>	4,5 g
Magnesium klorida heksahidrat	29,0 g
Natrium klorida	8,0 g
Dikalium fosfat	0,4 g
Kalium dihidrogen fosfat	0,6 g
Malachite green	0,036 g
Air murni	1000 ml

Larutkan dalam keadaan agak hangat. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi, pada suhu tidak lebih dari 115° . Setelah disterilisasi menggunakan otoklaf pH menjadi $5,2 \pm 0,2$ pada suhu 25° .

<i>Xylose Lysine Deoxycholate Agar</i>	
<i>Xylose</i>	3,5 g
<i>L-lysine</i>	5,0 g
Laktosa monohidrat	7,5 g
Sukrosa	7,5 g
Natrium klorida	5,0 g
<i>Yeast extract</i>	3,0 g
Merah fenol	80 mg
Agar	13,5 g
Sodium deoksikolat	2,5 g

Sodium tiosulfat	6,8 g
Besi (III) ammonium sitrat	0,8 g
Air murni	1000 ml

Atur pH sehingga setelah pemanasan menjadi $7,4 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Panaskan hingga mendidih, dinginkan hingga 50° , tuang ke dalam cawan Petri. Jangan disterilisasi menggunakan otoklaf.

ANTIMIKRO B

<i>Cetrimide Agar</i>	
<i>Pancreatic digest of gelatin</i>	20,0 g
Magnesium klorida	1,4 g
Dikalium sulfat	10,0 g
Setrimid	0,3 g
Agar	13,6 g
Air murni	1000 ml
Gliserol	10,0 ml

Panaskan hingga mendidih selama 1 menit dengan pengocokan. Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $7,2 \pm 0,2$ pada 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Mannitol Salt Agar</i>	
<i>Pancreatic digest of casein</i>	5,0 g
<i>Peptic digest of animal tissue</i>	5,0 g
<i>Beef extract</i>	1,0 g
D-manitol	10,0 g
Natrium klorida	75,0 g
Agar	15,0 g
Merah fenol	0,025 g
Air murni	1000 ml

Panaskan hingga mendidih selama 1 menit dengan pengocokan. Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $7,4 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Reinforced Medium for Clostridia</i>	
<i>Beef extract</i>	10,0 g
Pepton	10,0 g
<i>Yeast extract</i>	3,0 g
<i>Soluble starch</i>	1,0 g
Glukosa monohidrat	5,0 g
Sistein hidroklorida	0,5 g
Natrium klorida	5,0 g
Natrium asetat	3,0 g
Agar	0,5 g
Air murni	1000 ml

Basahi dan larutkan agar menggunakan air murni, dan panaskan hingga mendidih dengan pengadukan secara terus menerus. Jika diperlukan, atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $6,8 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

<i>Columbia Agar</i>	
<i>Pancreatic digest of casein</i>	10,0 g
<i>Meat peptic digest</i>	5,0 g
<i>Heart pancreatic digest</i>	3,0 g
<i>Yeast extract</i>	5,0 g
<i>Maized starch</i>	1,0 g
Natrium klorida	5,0 g
Agar, tergantung pada daya pembentukan gel	10,0-15,0 g
Air murni	1000 ml

Basahi dan larutkan agar menggunakan air murni, dan panaskan hingga mendidih dengan pengadukan secara terus menerus. Jika diperlukan, atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $7,3 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi. Dinginkan hingga mencapai $45-50^\circ$, bila perlu tambahkan gentamisin sulfat yang setara dengan 20 mg gentamisin basa, dan tuang ke dalam cawan Petri.

UJI EFEKTIFITAS PENGAWET <61>

Pengawet adalah zat antimikroba yang ditambahkan pada sediaan non-steril untuk melindungi sediaan terhadap pertumbuhan mikroba yang ada atau mikroba yang masuk secara tidak sengaja selama ataupun sesudah proses produksi. Dalam sediaan steril dosis ganda, pengawet ditambahkan untuk menghambat pertumbuhan mikroba yang mungkin masuk pada pengambilan berulang.

Pengawet tidak boleh digunakan sebagai pengganti cara produksi yang baik atau semata-mata untuk menurunkan populasi mikroba “*viabel*” dari produk tidak steril atau mengontrol “*bioburden*” pra-sterilisasi dari formulasi sediaan dosis ganda pada waktu diproduksi. Pengawet sesuai bentuk sediaan dalam farmakope memenuhi syarat untuk *Bahan Tambahan* dalam *Ketentuan Umum*.

Semua bahan antimikroba yang digunakan pada dasarnya toksik. Untuk melindungi konsumen secara maksimum, kadar pengawet yang efektif dalam kemasan akhir produk hendaknya di bawah tingkat toksik bagi manusia.

Kadar pengawet yang ditambahkan dapat dikurangi apabila bahan aktif dalam formulasi secara intrinsik mempunyai aktivitas antimikroba. Untuk semua produk injeksi dosis ganda atau produk lain yang mengandung pengawet, harus menunjukkan efektivitas antimikroba baik sebagai sifat bawaan dalam produk maupun yang dibuat dengan penambahan pengawet. Efektivitas antimikroba juga harus ditunjukkan untuk semua produk dosis ganda sediaan topikal, oral dan sediaan lain seperti tetes mata, telinga, hidung, irigasi dan cairan dialisis.

Pengujian berikut dimaksudkan untuk menunjukkan efektivitas pengawet. Penambahan pengawet harus dinyatakan pada etiket. Pengujian dan kriteria untuk efektivitas berlaku hanya pada produk di dalam wadah asli belum dibuka yang didistribusikan oleh produsen.

KATEGORI SEDIAAN

Untuk tujuan pengujian, sediaan dibagi menjadi 4 kategori. Kriteria efektifitas antimikroba untuk sediaan tergantung cara pemberiannya.

Tabel 1 Kategori Sediaan

Kategori	Uraian Sediaan
1	Injeksi, sediaan parenteral lain termasuk emulsi, sediaan tetes telinga, sediaan steril tetes hidung, dan sediaan optalmik yang dibuat dengan dasar atau pembawa air.
2	Sediaan topikal yang dibuat dengan dasar atau pembawa air, sediaan tetes hidung non-steril, dan emulsi, termasuk sediaan yang dioleskan ke membran mukosa.
3	Sediaan oral selain antasida, dibuat dengan dasar atau pembawa air.
4	Antasida yang dibuat dengan pembawa air.

MIKROBA UJI

Gunakan biakan mikroba berikut: *Candida albicans* (ATCC No. 10231), *Aspergillus niger* (ATCC No. 16404), *Escherichia coli* (ATCC No. 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC No. 9027) dan *Staphylococcus aureus* (ATCC No. 6538). Mikroba hidup yang digunakan untuk pengujian tidak boleh lebih dari lima pasase dari biakan ATCC asli. Untuk tujuan

pengujian, satu pasase didefinisikan sebagai transfer mikroba dari biakan yang ditetapkan, ke media segar. Semua transfer dihitung. Dalam kondisi mikroba yang dipelihara dengan teknik lot benih, maka setiap siklus pembekuan, pencairan, dan penumbuhan kembali dalam media segar, ditetapkan sebagai satu transfer. Teknik lot benih hendaknya digunakan untuk penyimpanan kultur jangka panjang. Biakan yang diterima dari ATCC harus diresusitasi sesuai prosedur. Jika ditumbuhkan dalam media cair, sel diendapkan dengan cara sentrifus. Suspensikan kembali dalam media cair segar (1:20) dan tambahkan dengan volume sama campuran gliserol 20% (v/v dalam air) steril. Sel yang ditumbuhkan dalam media agar dipanen dari permukaan media ke dalam media cair gliserol 10%. Bagikan suspensi ini dalam jumlah kecil ke dalam vial steril. Simpan vial dalam nitrogen cair atau dalam "freezer" mekanik pada suhu tidak lebih dari -50°. Jika vial lot benih segar diperlukan, vial ini dapat digunakan untuk menginokulasi serangkaian kultur kerja. Kultur kerja ini kemudian dapat digunakan secara berkala (setiap hari untuk bakteri dan khamir) untuk memulai kultur inokula.

MEDIA

Seluruh media yang digunakan untuk pengujian harus diuji fertilitas. Gunakan mikroba seperti tertera pada *Mikroba uji*.

PERSIAPAN INOKULA

Persiapan sebelum pengujian, inokulasikan masing-masing mikroba spesifik dari stok-biakan segar pada permukaan media agar yang sesuai.

Tabel 2 Kondisi Biakan Pentuk Penyiapan Inokula

Mikroba	Media yang sesuai	Suhu Inkubasi	Waktu Inkubasi Inokula	Waktu Inkubasi Rekoveri Mikroba
<i>Escherichia coli</i> (ATCC No.8739)	Soybean-Casein Digest Broth; Soybean-Casein Digest Agar	32,5°±2,5°	18 – 24 jam	3 – 5 hari
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC No. 9027)	Soybean-Casein Digest Broth; Soybean-Casein Digest Agar	32,5°±2,5°	18 – 24 jam	3 – 5 hari
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC No. 6538)	Soybean-Casein Digest Broth; Soybean-Casein Digest Agar	32,5°±2,5°	18 – 24 jam	3 – 5 hari
<i>Candida albicans</i> (ATCC No. 10231)	Sabouraud Dextrose Agar; Sabouraud Dextrose Broth	22,5°±2,5°	44 – 52 jam	3 – 5 hari

Mikroba	Media yang sesuai	Suhu Inkubasi	Waktu Inkubasi Inokula	Waktu Inkubasi Rekovery Mikroba
<i>Aspergillus niger</i> (ATCC No. 16404)	<i>Sabouraud Dextrose Agar</i> ; <i>Sabouraud Dextrose Broth</i>	22,5°±2,5°	6 – 10 hari	3 – 7 hari

Kondisi biakan untuk inokula dalam media yang sesuai yaitu *Soybean-Casein Digest* atau *Sabouraud Dextrose Agar* seperti tertera pada Tabel 2 pada lampiran *Uji Batas Mikroba* <51>.

Untuk memanen biakan bakteri dan *C.albicans* gunakan *salin LP* steril, cuci biakan yang tumbuh di permukaan, kumpulkan dalam wadah yang sesuai dan tambahkan *salin LP* steril secukupnya hingga diperoleh suspensi dengan jumlah mikroba lebih kurang 1×10^8 koloni per ml. Untuk memanen biakan *A.niger* gunakan *salin LP* steril yang mengandung 0,05% *polisorbat 80 P* dan tambahkan *salin LP* steril secukupnya hingga diperoleh suspensi dengan jumlah mikroba lebih kurang 1×10^8 koloni per ml.

Cara lain, mikroba stok-biakan dapat ditumbuhkan dalam media cair yang sesuai (misalnya *Soybean Casein Digest Broth* atau *Sabouraud Dextrose Broth*) dan sel mikroba dipanen dengan cara sentrifus kemudian dicuci dan disuspensikan kembali dalam *salin LP* steril secukupnya hingga diperoleh suspensi dengan jumlah mikroba lebih kurang 1×10^8 koloni per ml. [Catatan Perkiraan kadar inokula dapat dilakukan dengan pengukuran turbidimetri untuk mikrobaantang. Bila tidak segera digunakan dalam waktu 2 jam, suspensi harus disimpan dalam lemari pendingin.]

Tetapkan jumlah koloni per ml dari setiap suspensi, menggunakan kondisi media dan waktu inkubasi untuk rekovery yang tertera pada Tabel 2 untuk memastikan perkiraan jumlah awal. Nilai perkiraan ini digunakan untuk mengkalibrasi ukuran inokula yang digunakan dalam pengujian. Suspensi bakteri dan khamir harus digunakan dalam waktu 24 jam dari panen, tetapi untuk kapang dapat disimpan dalam lemari pendingin dalam waktu sampai 7 hari.

PROSEDUR

Pengujian dapat dilakukan dalam tiap lima wadah asli bila volume sediaan tiap wadahnya mencukupi dan wadah sediaan dapat ditusuk secara aseptik (dengan jarum dan alat suntik melalui tutup karet elastomerik), atau dalam lima wadah bakteriologi tertutup steril, berukuran mencukupi untuk volume sediaan yang dipindahkan. Inokulasi tiap wadah dengan satu inokula baku yang telah disiapkan dan diaduk. Volume suspensi inokula yang digunakan antara 0,5% dan 1,0% dari volume sediaan. Kadar mikroba uji yang ditambahkan pada sediaan (Kategori 1, 2, dan 3) seperti halnya kadar akhir sediaan uji setelah diinokulasi antara 1×10^5 dan 1×10^6 koloni/ml. Untuk sediaan Kategori 4 (antasida)

kadar akhir sediaan uji setelah inokulasi antara 1×10^3 dan 1×10^4 koloni/ml.

Kadar awal mikroba “viabel” dalam setiap sediaan uji diperkirakan berdasarkan kadar mikroba dalam inokula standar ditetapkan dengan metode angka lempeng total.

Inkubasi wadah yang sudah diinokulasi pada $22,5^\circ \pm 2,5^\circ$. Ambil sampel dari setiap wadah pada interval yang sesuai seperti tertera pada Tabel 3. Catat setiap perubahan penampilan yang diamati pada interval tersebut. Tetapkan dengan prosedur angka lempeng total jumlah koloni yang ada dari setiap sediaan uji untuk interval yang digunakan seperti tertera pada lampiran *Uji Batas Mikroba* <51>. Pada uji angka lempeng total atau pengenceran yang sesuai tambahkan inaktivator (penetral) antimikroba spesifik. Kondisi ini digunakan untuk validasi sampel berdasarkan kondisi media dan waktu inkubasi rekovery mikroba seperti tertera pada Tabel 2. Dengan menggunakan jumlah koloni/ml terhitung pada awal pengujian, hitung perubahan dalam nilai log jumlah koloni/ml untuk setiap mikroba yang digunakan pada setiap interval uji dan nyatakan sebagai log reduksi.

KRITERIA EFEKTIVITAS ANTIMIKROBA

Persyaratan untuk efektivitas antimikroba dipenuhi jika kriteria spesifik pada Tabel 3 dipenuhi: Tidak terjadi peningkatan lebih tinggi dari log 0,5 unit terhadap nilai log mikroba awal.

Tabel 3 Kriteria untuk Mikroba uji

<i>Untuk Sediaan Kategori 1</i>	
Bakteri	Koloni tidak kurang dari 1,0 log reduksi dari jumlah hitungan awal pada hari ke-7, tidak kurang dari 3,0 log reduksi dari hitungan awal pada hari ke-14, dan tidak meningkat sampai dengan hari ke-28.
Kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-7, 14 dan 28.
<i>Untuk Sediaan Kategori 2</i>	
Bakteri	Koloni tidak kurang dari 2,0 log reduksi dari jumlah awal pada hari ke-14, dan tidak meningkat dari hari ke-14 sampai hari ke-28.
Kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-14 dan 28.

<i>Untuk Sediaan Kategori 3</i>	
Bakteri	Koloni tidak kurang dari 1,0 log reduksi dari jumlah hitungan awal pada hari ke-14, dan tidak meningkat sampai dengan hari ke-28.
Kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-14 dan 28.
<i>Untuk Sediaan Kategori 4</i>	
Bakteri, kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-14 dan 28.

UJI KINERJA RESISTENSI INDIKATOR BIOLOGI <65>

PENGHITUNGAN ANGKA SPORA

Untuk indikator biologi dengan pembawa kertas, lepaskan tiga buah indikator biologi yang relevan dari masing-masing wadahnya. Dispersikan kertas pembawa dengan memasukkan ke dalam 250 ml “blender” steril berisi 100 ml *Air Murni* dingin, campurkan hingga terbentuk suspensi homogen. Umumnya pencampuran dilakukan selama 15 menit atau lebih untuk memperoleh perolehan kembali yang optimal. Pindahkan sejumlah 10 ml aliquot suspensi ke dalam 16 x 125 mm tabung bertutup ulir steril. Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah* dengan *Pembawa Kertas*, panaskan tabung berisi suspensi dalam tangas air pada 95° - 100° selama 15 menit (syok panas) dimulai setelah suhu mencapai 95°. Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Panas Kering* dengan *Pembawa Kertas* dan *Indikator Biologi Sterilisasi Etilen Oksida*, dengan *Pembawa Kertas*, panaskan tabung berisi suspensi dalam tangas air pada 80° - 85° selama 10 menit dimulai setelah suhu mencapai 80°. Dinginkan secara cepat dalam tangas air-es pada 0° - 4°. Pindahkan 1 ml aliquot masing-masing ke dalam dua tabung yang sesuai, dan lakukan seri pengenceran secukupnya dalam *Air Murni* steril, pengenceran dipilih dengan hasil penghitungan 30 - 300 koloni, tetapi tidak kurang dari 6, pada tiap pasangan lempeng dengan perlakuan sebagai berikut ini. Bila indikator biologi mempunyai kadar spora rendah, mungkin seri pengenceran perlu dimodifikasi dan menggunakan lempeng lebih banyak untuk tiap pengenceran. Siapkan seri terpisah lempeng untuk tiap aliquot. Masukkan 1,0 ml suspensi dari tingkat pengenceran yang dipilih ke dalam masing-masing dua cawan Petri 15 - 100 mm. Dalam waktu 20 menit tambahkan pada tiap cawan 20 ml media *Soybean-Casein Digest Agar* cair dan telah didinginkan 45° - 50°. Campur dengan memutar cawan hingga suspensi homogen, dan kemudian dibiarkan memadat. Inkubasikan lempeng dengan posisi dibalik pada 55° - 60°, untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah* dengan *Pembawa Kertas*, dan pada 30° - 35° *Indikator Biologi Sterilisasi Etilen Oksida*, dengan *Pembawa Kertas* dan *Indikator Biologi Sterilisasi Panas Kering* dengan *Pembawa Kertas* atau pada suhu rekoveri

optimal ditentukan dari pabrik. Amati lempeng setelah 24 dan 48 jam, catat jumlah koloni tiap lempeng; dan gunakan jumlah koloni yang diamati setelah 48 jam untuk menghitung hasil. Hitung jumlah rata-rata spora tiap indikator dari hasil penghitungan, menggunakan faktor pengenceran yang sesuai. Pengujian dinyatakan absah bila log jumlah spora per (kertas) pembawa pada 48 jam sama atau lebih besar dari log jumlah setelah 24 jam dalam tiap wadah. Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah, Self-Contained* lepaskan secara aseptik tiga buah pembawa dari masing-masing wadahnya, dan perlakukan langsung seperti pada *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah* dengan *Pembawa Kertas*.

Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Pemanasan Basah, Pemanasan Kering, dan Gas*, dengan *Pembawa Non-Kertas*, lepaskan secara aseptik tiga buah pembawa dari masing-masing kemasan asli atau wadahnya. Masukkan tiap pembawa ke dalam wadah steril yang sesuai berisi 100 ml *Air Murni* dingin, dan sonikasi atau kocok dengan *pengocok-resiprok* secukupnya. Lima belas menit atau lebih mungkin diperlukan untuk perolehan kembali yang optimal. Sebaiknya telah dilakukan studi pendahuluan untuk memastikan bahwa metode perolehan kembali menghasilkan sedikitnya 50%-300% perolehan kembali angka spora hidup. Pindahkan sejumlah 10 ml aliquot suspensi ke dalam 16 x 125 mm tabung bertutup ulir steril. Panaskan tabung berisi suspensi *Bacillus atrophaeus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans* pada 80° - 85° selama 10 menit. Panaskan tabung berisi suspensi *Geobacillus stearothermophilus* pada 95° - 100° selama 15 menit. Penghitungan waktu dimulai pada saat tiap rentang suhu pemanasan mencapai yang terendah. Dinginkan segera dalam tangas air es pada 0° - 4°. Pindahkan masing-masing 1 ml aliquot ke dalam dua tabung yang sesuai, dan lakukan seri pengenceran secukupnya dalam *Air Murni* steril, pengenceran dipilih dengan hasil penghitungan 30 - 300 koloni, tetapi tidak kurang dari 6, pada tiap pasangan lempeng dengan perlakuan sebagai berikut ini.

Bila indikator biologi mempunyai kadar spora rendah, mungkin seri pengenceran perlu dimodifikasi dan menggunakan lempeng lebih banyak untuk tiap pengenceran. Siapkan seri terpisah lempeng untuk tiap aliquot. Masukkan 1 ml suspensi dari tingkat pengenceran yang dipilih ke dalam masing-masing dua cawan Petri 15 - 100 mm. Dalam waktu 20 menit tambahkan pada tiap cawan 20 ml media *Soybean-Casein Digest Agar* cair dan telah didinginkan 45° - 50°. Campur dengan memutar cawan hingga suspensi homogen.

Untuk *G.stearothermophilus*, *B.atrophaeus*, *B.subtilis*, dan *B.coagulans*, gunakan media *Soybean-Casein Digest Agar* dan inkubasikan lempeng secara aerob dengan posisi dibalik pada suhu berturut-turut untuk tiap mikroba sebagai berikut: 55° - 60°, 30° - 35°, 48° - 52°, atau pada suhu optimum khusus sesuai dengan indikator biologi pabrik. Amati lempeng setelah 24 dan 48 jam. Catat jumlah koloni tiap lempeng. Hitung rata-rata jumlah spora tiap indikator dari hasil penghitungan,

menggunakan faktor pengenceran yang sesuai. Pengujian dinyatakan absah bila log jumlah spora per pembawa pada 48 jam sama atau lebih besar dari log jumlah setelah 24 jam dalam tiap wadah.

Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Pemanasan Basah, Pemanasan Kering, dan Gas, Suspensi Spora Cair*, menggunakan *G.stearothermophilus*, *B.atrophaeus*, *B.subtilis*, dan *B.coagulans* sebagai indikator biologi, disiapkan seri pengenceran secukupnya, suspensi asli spora dengan Air Murni dingin steril dalam tabung tertutup ulir 16 x 125 mm menggunakan prosedur khusus penghitungan angka spora dengan *Indikator Biologi Sterilisasi Pemanasan Basah, Pemanasan Kering, dan Gas*, dengan *Pembawa Non-Kertas*.

PENETAPAN NILAI-D

Lakukan seluruh pengujian seperti dijelaskan dalam bagian ini di bawah kondisi aseptik, menggunakan peralatan steril untuk mikroba non-termofilik. Penetapan Nilai-D untuk *G.stearothermophilus* dan *B.coagulans* dapat dilakukan di lingkungan tidak diklasifikasi tetapi terkendali.

Peralatan

Peralatan uji untuk menetapkan resistensi mikrobiologi yang dijelaskan secara rinci dalam ISO 18472, *Sterilisasi Produk Kesehatan-Indikator Biologi dan Kimia-Peralatan Uji*. Rincian *Resistometer Evaluasi Indikator Biologi* (REIB) secara individu bervariasi dengan rancangan spesifik dan proses sterilisasi utama bersama dengan yang digunakan. Tetapkan bahwa kinerja bejana REIB sesuai dengan persyaratan standar ISO untuk paparan indikator biologi, dengan perbedaan rancangan yang dapat diterima.

Prosedur

Lakukan pengujian Nilai-D pada setiap pengaturan kondisi sterilisasi, paket indikator biologi diberi tanda (label) untuk digunakan. Ambil kelompok spesimen indikator biologi sejumlah yang cukup dalam wadah asli masing-masing, setiap kelompok terdiri dari tidak kurang 5 spesimen. Jumlah kelompok menyediakan rentang pengamatan dari tidak kurang dari satu label nilai-D di bawah tanda waktu bertahan hidup ("*survival time*") sampai tidak kurang dari satu label nilai-D di atas tanda waktu mematikan ("*kill time*"). Letakkan setiap kelompok pada tempat spesimen ("*specimen holder*") terpisah yang sesuai yang memungkinkan setiap spesimen terpapar kondisi sterilisasi yang telah ditentukan pada lokasi khusus dalam bejana sterilisasi REIB. Periksa alat REIB untuk parameter pengoperasian menggunakan "*specimen holder*" tanpa spesimen. Pilih seri tambahan waktu sterilisasi dari waktu terpendek untuk spesimen yang diuji. Perbedaan pada seri waktu sterilisasi, sedapat mungkin konstan dan perbedaan antara waktu yang berdekatan tidak lebih besar dari 75% nilai-D label.

Prosedur uji penggunaan bejana REIB untuk evaluasi resistensi mikroba ditetapkan dalam standar ISO seri 11138. Indikator biologi sebaiknya mengikuti standar yang sesuai. Metode uji dan penggunaan pembawa dengan REIB mungkin dapat disesuaikan untuk indikator biologi khusus. Metode dan peralatan yang digunakan untuk pembawa kertas dapat berbeda dengan pembawa lain dan secara substansial berbeda dari penggunaan suspensi indikator biologi.

Kondisi paparan nilai-D untuk pembawa bahan alternatif sama dengan kondisi yang digunakan untuk menetapkan nilai-D pembawa kertas. Jika label pabrik membolehkan penggunaan pembawa dengan berbagai metode sterilisasi, maka data nilai-D, "*survival time*", "*kill time*" disediakan oleh pabrik untuk setiap metode sterilisasi. Hal ini memungkinkan indikator biologi yang diinokulasi pada pembawa selain kertas disterilisasi/dekontaminasi dengan metoda gas atau uap seperti fase uap hidrogen peroksida dan klorin dioksida.

Standar kondisi fisik evaluasi indikator biologi untuk penggunaan dengan fase uap hidrogen peroksida dan klorin dioksida belum ditetapkan. Dalam hal klorin dioksida, kadar gas, kelembaban relatif, dan suhu merupakan pengendali kondisi proses yang penting, yang dapat diukur dengan akurat. Pabrik penghasil indikator biologi menggunakan klorin dioksida harus menyatakan kondisi yang harus dilakukan di bawah penetapan nilai-D, sehingga pengguna dapat paling tidak melihat resistensi banyak indikator biologi sebagai pembandingan untuk mengantisipasi kondisi yang digunakan. Situasi dengan fase uap hidrogen peroksida lebih kompleks, berbagai peralatan pabrik menawarkan dekontaminasi atau kondisi sterilisasi yang berbeda. Jadi tidak ada proses standar untuk melakukan dekontaminasi dengan fase uap hidrogen peroksida atau sterilisasi permukaan. Hal ini diikuti tidak adanya metode evaluasi standar industri indikator biologi, walaupun mungkin tidak berhubungan langsung antara kadar uap dan kecepatan ataupun keefektifan inaktivasi indikator biologi. Sebagai tambahan, sulit untuk mengases kelembaban relatif secara akurat, yang sering ditetapkan sebagai parameter proses kritis dengan adanya uap hidrogen peroksida. Untuk alasan ini lebih masuk akal untuk menetapkan resistensi indikator biologi menjadi relatif atau ukuran relatif pabrik daripada nilai-D sebenarnya. Selanjutnya tergantung peralatan dan proses yang dikerjakan, dan ini menjadi tidak mungkin bagi pengguna mengulangi uji resistensi biologi yang telah dilakukan oleh pabrik.

Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah, Pemanasan Kering, dan Gas, Suspensi Spora Cair*, dilakukan penetapan nilai-D untuk tiap mikroba untuk menyediakan suspensi hasil panen spora cair. Uji dilakukan dengan seri pengenceran berdasarkan status titer spora dari suspensi dengan Air Murni dalam tabung steril.

Bila suspensi dimasukkan pada atau dalam substrat misal tutup elastomerik atau produk formulasi, resistensinya mungkin berbeda dari yang ditetapkan dalam Air Murni. Perbedaan itu mungkin bermakna

untuk penggunaan indikator biologi dan pengukuran yang sesuai sebelumnya untuk digunakan dalam aktivitas validasi sterilisasi.

Perolehan Kembali

Setelah melengkapi prosedur sterilisasi Indikator Biologi untuk Sterilisasi Panas Kering dengan Pembawa Kertas dan Indikator Biologi untuk Sterilisasi Etilen Oksida, dengan Pembawa Kertas; atau Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap dengan Pembawa Kertas yang dapat diterapkan dan dalam catatan waktu tidak lebih dari 4 jam, buka secara aseptik dan tambahkan tiap strip ke dalam media sesuai (lihat Media di bawah Uji Sterilitas <71>) untuk merendam indikator biologi dalam tabung yang sesuai. Untuk tiap Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap Basah, Self-Contained spesimen, strip kertas direndam dalam media self-contained menurut petunjuk pabrik, dalam catatan waktu tidak lebih dari 4 jam. Inkubasi tiap tabung pada suhu rekoveri optimal yang ditetapkan pabrik. Amati tiap tabung berisi media yang diinokulasi pada interval yang cukup untuk total 7 hari setelah inokulasi. (Bila terjadi pertumbuhan pada saat pengamatan maka inkubasi tidak perlu dilanjutkan). Catat jumlah spesimen yang tidak tumbuh pada tiap waktu.

Untuk Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap Basah, Pemanasan Kering, dan Sterilisasi Gas, Pembawa Bukan kertas, rekoveri spora dari pembawa indikator biologi akan mengikuti prosedur yang dijelaskan dalam prosedur Angka Total Spora Hidup. Metode penetapan nilai-D indikator biologi dengan pembawa kertas dapat digunakan untuk menghitung nilai-D untuk pembawa bukan kertas. Kondisi inkubasi mikroba yang akan digunakan untuk indikator biologi dengan pembawa bukan kertas dijelaskan dalam bab Angka Total Spora Hidup.

Untuk Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap Basah, Pemanasan Kering, dan Gas, Suspensi Spora Cair, metode rekoveri setelah kondisi pemaparan sterilisasi adalah metode yang dijelaskan dalam bab Angka Total Spora Hidup suspensi spora cair, dan jika penetapan nilai-D pemanasan kering dibuat dari suspensi *B. atrophaeus*, prosedur rekoveri sama seperti dijelaskan dalam Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap Basah dengan Pembawa Kertas.

Ketika digunakan *Clostridium sporogenes* sebagai indikator biologi, metode persiapan, inokulasi, metode rekoveri dan media harus diadaptasikan untuk dapat mengakomodasi penggunaan pembentukan spora anaerob.

Penghitungan

Penetapan nilai-D indikator biologi dapat dilakukan menggunakan Metode Spearman-Kärber Terbatas, Kurva Survival atau prosedur Sumbu-Murphy-Cochran. Lebih baik menggunakan metode sama dengan yang ditetapkan oleh pabrik indikator biologi untuk menetapkan nilai-D. Penggunaan metode berbeda akan

memberikan hasil berbeda lebih kepada sebagai alat dari pada variasi kinerja indikator biologi.

"Survival time" dan "Kill time"

Gunakan dua kelompok, masing-masing terdiri dari 10 indikator biologi yang relevan, dalam wadah asli. Tempatkan spesimen tiap kelompok dalam rak spesimen yang memungkinkan tiap spesimen terpapar kondisi sterilisasi pada lokasi khusus dalam bejana REIB.

Lakukan pemaparan spesimen untuk "survival time" yang disyaratkan, masukkan ke dalam bejana, dan pisahkan wadah yang berisi 10 spesimen. Ulangi prosedur di atas segera, atau panaskan sebelumnya bila selang waktu yang cukup telah dilampaui, sehingga wadah yang berisi 10 spesimen kedua diperlakukan sama seperti yang pertama kecuali untuk persyaratan "kill time".

"Survival time" dan "kill time" untuk seluruh monografi indikator biologi dijelaskan dalam masing-masing monografi.

UJI STERILITAS <71>

Prosedur farmakope ini didesain bukan untuk menjamin bahwa satu betas produk adalah steril atau telah disterilkan. Hal ini terutama harus disertai dengan validasi proses sterilisasi atau prosedur proses aseptik.

Pengujian digunakan untuk bahan, sediaan, alat sesuai dengan farmakope yang dipersyaratkan harus steril. Hasil yang diterima menunjukkan bahwa tidak ada kontaminasi mikroba ditemukan dalam sampel di bawah kondisi pengujian.

TINDAKAN PENCEGAHAN TERHADAP KONTAMINASI MIKROBA

Pengujian sterilitas dilaksanakan pada kondisi aseptik. Untuk mencapai kondisi tersebut, lingkungan pengujian harus dibuat sama seperti ketika uji sterilitas dilakukan. Tindakan pencegahan untuk mencegah kontaminasi tidak boleh mempengaruhi mikroba yang ada dalam pengujian. Kondisi pengerjaan, ketika uji dilakukan dimonitor secara berkala dengan melakukan sampling yang sesuai pada area kerja dan kontrol yang sesuai.

MEDIA DAN SUHU INKUBASI

Media untuk pengujian dapat dibuat seperti tertera di bawah ini atau setara dengan media komersil yang memenuhi syarat Uji Fertilitas Aerob, Anaerob dan Kapang.

Media berikut adalah media yang sesuai untuk uji sterilitas. Media Cair Tioglikolat terutama digunakan untuk pertumbuhan bakteri anaerob, termasuk juga untuk mendeteksi bakteri aerob. "Soybean-Casein Digest Medium" sesuai untuk pertumbuhan kapang dan bakteri aerob.

Media Cair Tioglikolat

<i>L-Sistin P</i>	0,5 g
<i>Natrium klorida P</i>	2,5 g
<i>Dekstrosa monohidrat/anhidrat P</i>	5,5 / 5,0g
<i>Agar P</i>	0,75 g
<i>Yeast extract (larut dalam air)</i>	5,0 g
<i>Pancreatic digest of casein</i>	15,0 g
<i>Natrium tioglikolat P</i> atau	0,5 g
<i>Asam tioglikolat P</i>	0,3 ml
Larutan <i>natrium resazurin P</i> (1 dalam 1000) dibuat segar	1,0 ml
Air murni	1000 ml

pH setelah sterilisasi 7,1±0,2

Campur dan panaskan hingga larut *L-sistin P*, *natrium klorida P*, *dekstrosa*, *yeast extract* dan *pancreatic digest of casein* dalam air murni. Larutkan *natrium tioglikolat P* atau *asam tioglikolat P* ke dalam larutan dan atur pH hingga setelah sterilisasi 7,1±0,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Jika diperlukan penyaringan, panaskan kembali larutan tanpa mendidih, dan saring selagi panas melalui kertas saring yang telah dibasahkan. Tambahkan larutan *natrium resazurin P*, campur dan tempatkan media dalam tabung yang sesuai, yang memberikan perbandingan permukaan dengan kedalaman media sedemikian rupa sehingga tidak lebih dari setengah bagian atas media yang mengalami perubahan warna sebagai indikasi masuknya oksigen pada akhir masa inkubasi. Sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Jika media disimpan, maka simpan pada suhu antara 2° dan 25° dalam wadah steril tertutup rapat. Jika lebih dari sepertiga bagian atas media terjadi warna merah muda, media dapat diperbaiki kembali dengan pemanasan diatas tangas air atau dalam uap air yang mengalir bebas hingga warna merah muda hilang, dan dinginkan secepatnya, cegah masuknya udara tidak steril ke dalam wadah. Media tidak boleh digunakan lebih lama dari waktu penyimpanan yang telah tervalidasi.

Media Cair Tioglikolat diinkubasi pada suhu 30° - 35°. Untuk sediaan yang mengandung pengawet raksa yang tidak dapat diuji menggunakan metode Penyaringan membran, Media Cair Tioglikolat diinkubasi pada suhu 20° - 25° sebagai pengganti "*Soybean Casein Digest Medium*" yang telah tervalidasi yang tertera pada *uji Fertilitas Anaerob, Aerob dan Kapang*. Media Tioglikolat Alternatif dapat digunakan jika sudah disetujui. Buat campuran menggunakan komposisi sama seperti Media Cair Tioglikolat tetapi tidak menggunakan *agar P* dan larutan *natrium resazurin P*. Sterilkan sama seperti di atas. pH setelah sterilisasi 7,1±0,2. Panaskan dalam tangas air sebelum digunakan dan inkubasi pada suhu 30° - 35° dalam kondisi anaerob.

Soybean-Casein Digest Medium

<i>Pancreatic digest of casein</i>	17,0 g
<i>Papaic digest of soybean meal</i>	3,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	5,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	2,5 g
<i>Dekstrosa monohidrat/anhidrat P</i>	2,5/2,3 g
Air murni	1000 ml

pH setelah sterilisasi 7,3 ± 0,2

Larutkan semua bahan padat dalam air murni, hangatkan hingga larut. Dinginkan larutan hingga suhu ruang, dan jika perlu atur pH larutan hingga setelah sterilisasi 7,3±0,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Jika perlu saring hingga jernih, bagikan dalam wadah-wadah yang sesuai dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Simpan pada suhu antara 2° dan 25° dalam wadah steril dan tertutup baik, kecuali jika segera digunakan. Media tidak boleh digunakan lebih lama dari waktu penyimpanan yang telah tervalidasi.

Soybean Casein Digest Medium diinkubasi pada 22,5±2,5°.

Media untuk Golongan Penisilin dan Sefalosporin

Jika media uji sterilitas akan digunakan pada metode *Inokulasi langsung ke dalam Media Uji* seperti tertera pada *Uji Sterilitas Sediaan*, modifikasi pembuatan media, baik Media Cair Tioglikolat maupun "*Soybean Casein Digest Medium*" sebagai berikut: Masukkan secara aseptik pada setiap wadah media sejumlah β-laktamase untuk menginaktifkan sejumlah antibiotik dalam zat uji. Tetapkan jumlah β-laktamase yang diperlukan untuk menginaktifkan antibiotik menggunakan sediaan β-laktamase yang sebelumnya sudah diuji inaktivasi daya hambat dari penisilin atau sefalosporin. [Catatan Media yang telah mengandung β-laktamase dapat juga digunakan untuk pengujian dengan metode penyaringan membran.]

Sebagai alternatif (Lakukan uji di daerah yang benar-benar terpisah dari tempat uji sterilitas), tetapkan jumlah β-laktamase yang diperlukan di dalam media seperti tertera pada *Uji kesesuaian metode* menggunakan *Staphylococcus aureus* kurang dari 100 koloni (lihat Tabel 1) sebagai bakteriantang. Amati pertumbuhan mikroba yang khas sebagai konfirmasi bahwa kadar β-laktamase sudah tepat.

Tabel 1 Galur Mikroba Uji yang sesuai untuk penggunaan Uji Fertilitas dan Uji kesesuaian metode

Bakteri Aerob	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538; CIP 4.83; NCTC 10788; NCIMB 9518; NBRC 13276
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633; CIP 52.62; NCIMB 8054; NBRC 3134
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	ATCC 9027; NCIMB 8626; IP 82.118; NBRC 13275

Bakteri Anaerob	
<i>Clostridium sporogenes</i> ²	ATCC 19404; CIP 79.3; NCTC 532 atau ATCC 11437; NBRC 14293
Kapang	
<i>Aspergillus brasiliensis</i> (<i>Aspergillus niger</i>)	ATCC 16404; IP 1431.83 MI 149007; NBRC 9455

1. Alternatif untuk *Pseudomonas aeruginosa* adalah *Kocuria rhizophila* (*Micrococcus luteus*) ATCC 9341
2. Alternatif untuk *Clostridium sporogenes*, jika diinginkan mikroba yang bukan pembentuk spora adalah *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482.

Media yang digunakan sesuai dengan uji di bawah ini. Pengujian dilakukan sebelum atau bersamaan dengan pengujian sediaan.

Sterilitas

Inkubasi sebagian dari media pada suhu yang sesuai selama 14 hari. Tidak boleh ada pertumbuhan mikroba.

Uji Fertilitas untuk Aerob, Anaerob dan Kapang

Lakukan uji fertilitas terhadap tiap lot media siap pakai dan tiap betas dari media yang dibuat menggunakan media kering atau dari bahannya. Galur mikroba yang sesuai dapat dilihat pada *Tabel 1*.

Inokulasikan sejumlah Media Cair Tioglikolat dengan sejumlah mikroba berikut (tidak lebih dari 100 koloni), menggunakan sejumlah media terpisah untuk setiap spesies mikroba: *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus*. Inokulasikan sejumlah Media Tioglikolat Alternatif dengan sejumlah *Clostridium sporogenes* (tidak lebih dari 100 koloni). Inokulasikan sejumlah “*Soybean Casein Digest Medium*” dengan sejumlah mikroba berikut (tidak lebih dari 100 koloni) menggunakan sejumlah media terpisah untuk setiap spesies mikroba: *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis* dan *Candida albicans*. Inkubasi tidak lebih dari 3 hari untuk bakteri dan tidak lebih dari 5 hari untuk kapang. Teknik pemeliharaan lot benih kultur (sistem lot benih) untuk mikroba viabel yang diinokulasikan tidak lebih dari 5 pasase yang diturunkan dari lot benih master asli.

Media dapat digunakan jika terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas.

CAIRAN PENGECER DAN PEMBILAS UNTUK PENYARINGAN MEMBRAN

Cairan A

Cara pembuatan Larutkan 1 g *peptic digest of animal tissue* dalam air hingga 1 liter, jika perlu saring atau sentrifus hingga jernih, atur pH hingga 7,1±0,2. Bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi.

Cara Pembuatan untuk Penisilin atau Sefalosporin Jika perlu tambahkan secara aseptik pada larutan diatas, sejumlah β-laktamase steril yang cukup untuk

menginaktifkan aktifitas residu antibiotik pada membran setelah larutan uji disaring (lihat *Media untuk Golongan Penisilin dan Sefalosporin*).

Cairan D

Untuk setiap liter *Cairan A* tambahkan 1 ml *polisorbat 80 P*, atur pH hingga 7,1±0,2, bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Gunakan cairan ini untuk bahan uji yang mengandung lesitin atau minyak, atau untuk alat kesehatan yang beretiket lumen steril.

Cairan K

Larutkan 5,0 g *peptic digest of animal tissue*; 3,0 g *beef extract* dan 10,0 g *polisorbat 80 P*, dalam air hingga 1 liter. Atur pH hingga setelah sterilisasi pH 6,9±0,2. Bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi.

UJI KESESUAIAN METODE

Lakukan uji seperti tertera pada *Uji Sterilitas Produk* menggunakan metode yang sama, kecuali untuk modifikasi berikut ini:

Penyaringan Membran

Setelah isi wadah atau isi beberapa wadah yang diuji disaring melalui membran, tambahkan inokulum dari sejumlah kecil mikroba “*viable*” (tidak lebih dari 100 koloni) ke dalam pembilas steril terakhir yang digunakan untuk membilas penyaring.

Inokulasi langsung

Setelah isi wadah atau isi beberapa wadah yang diuji (gunakan helaian untuk benang bedah dan alat-alat bedah yang digunakan dokter hewan) dimasukkan ke dalam media, tambahkan sejumlah kecil inokulum mikroba “*viable*” (tidak lebih dari 100 koloni) ke dalam media. Pada kedua cara diatas, gunakan mikroba yang sama seperti tertera pada *Uji Fertilitas untuk Aerob, Anaerob dan Kapang*. Lakukan uji fertilitas sebagai kontrol positif. Inkubasi semua wadah yang berisi media selama tidak lebih dari 5 hari.

Jika setelah masa inkubasi terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas secara visual dibandingkan dengan tabung yang tidak berisi sampel, maka sampel tidak mempunyai sifat antimikroba pada kondisi uji atau aktifitasnya telah dihilangkan dengan sempurna. Uji sterilitas kemudian dapat dilakukan tanpa modifikasi lebih lanjut.

Jika tidak terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas pada tabung yang berisi sampel secara visual, dibandingkan dengan tabung yang tidak berisi sampel, maka sampel mempunyai aktifitas antimikroba yang tidak dapat dihilangkan pada kondisi pengujian. Modifikasi kondisi ini untuk menghilangkan daya aktifitas antimikroba dan ulangi *Uji Kesesuaian Metode*.

Uji Kesesuaian Metode dilakukan untuk a) uji sterilitas pada sediaan baru; b) ada perubahan yang dilakukan pada kondisi pengujian. *Uji Kesesuaian Metode* dapat dilakukan secara simultan dengan *Uji Sterilitas Sediaan*.

UJI STERILITAS SEDIAAN

Jumlah Bahan yang Diuji

Kecuali dinyatakan lain pada bab ini atau masing-masing monografi, gunakan jumlah wadah seperti tertera pada *Tabel 3*. Jika isi tiap wadah mencukupi (lihat *Tabel 2*) isi wadah dapat dibagi sama banyak dan ditambahkan pada media yang sesuai. [Catatan Lakukan uji sterilitas

menggunakan dua atau lebih media yang sesuai]. Jika isi wadah tidak cukup untuk masing-masing media, gunakan jumlah dua kali dari yang tertera pada *Tabel 3*.

Pengujian terhadap contoh uji dapat dilakukan menggunakan teknik *Penyaringan Membran* atau *Inokulasi Langsung ke dalam Media Uji*. Gunakan juga kontrol negatif yang sesuai. Teknik *Penyaringan Membran* digunakan apabila sifat contoh sesuai, yaitu untuk sediaan yang mengandung air dan dapat disaring, sediaan yang mengandung alkohol atau minyak, dan sediaan yang dapat dicampur dengan atau yang larut dalam pelarut air atau minyak, dengan ketentuan bahwa pelarut tidak mempunyai efek antimikroba pada kondisi pengujian.

Tabel 2 Jumlah Minimum yang Digunakan untuk Tiap Media

Isi per wadah	Jumlah minimum yang digunakan (Kecuali dinyatakan lain)
Larutan	
Kurang dari 1 ml	Seluruh isi tiap wadah
1 – 40 ml	setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 1 ml
Lebih dari 40 ml, tidak lebih dari 100 ml	20 ml
Lebih dari 100 ml	10% isi wadah, tetapi tidak kurang dari 20 ml
Larutan antibiotik	1 ml
Sediaan larut dalam air lainnya atau dalam isopropil miristat	Seluruh isi tiap wadah, sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg
Sediaan yang tidak larut, krim, dan salep, yang tersuspensi atau teremulsi	Gunakan isi tiap wadah yang sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg
Zat Padat	
Kurang dari 50 mg	Seluruh isi tiap wadah
50 mg atau lebih, tetapi kurang dari 300 mg	Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 50 mg
300 mg – 5 g	150 mg
Lebih besar dari 5 g	500 mg
Benang bedah dan peralatan bedah lainnya untuk penggunaan dokter hewan	3 potongan untuk helai (panjang tiap potong 30 cm)
Pembalut/ kapas/perban (dalam kemasan)	100 mg per kemasan
Benang bedah dan bahan sejenis yang dikemas untuk penggunaan sekali pakai	Seluruh alat
Alat Kesehatan lainnya	Seluruh alat, potong kecil-kecil atau diuraikan

Tabel 3 Jumlah Minimum Bahan yang diuji sesuai dengan Jumlah Bahan dalam Bets

Jumlah wadah dalam Bets*	Jumlah Minimum wadah yang diuji tiap media (Kecuali dinyatakan lain**)
Sediaan parenteral	
Tidak lebih dari 100 wadah	10% atau 4 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 wadah	10 wadah
Lebih dari 500 wadah	2% atau 20 wadah, diambil yang lebih kecil
Untuk sediaan volume besar	2% atau 10 wadah, diambil yang lebih kecil
Zat Padat antibiotik	
Produk ruahan dalam kemasan <5 g	20 wadah
Produk ruahan dalam kemasan ≥5 g	6 wadah
Produk ruahan dan campuran	lihat <i>Produk ruahan padat</i>

Sediaan mata dan sediaan lain yang tidak disuntikkan	
Tidak lebih dari 200 wadah	5% atau 2 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 200 wadah	10 wadah
Jika sediaan dalam bentuk wadah dosis tunggal, gunakan skema diatas untuk sediaan parenteral	
Benang bedah dan peralatan bedah lainnya untuk penggunaan dokter hewan	2% atau 5 kemasan, diambil yang lebih besar, sampai total maksimum 20 kemasan
Tidak lebih dari 100 bahan	10% atau 4 bahan, diambil yang lebih besar
Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 bahan	10 bahan
Lebih dari 500 bahan	2% atau 20 bahan, diambil yang lebih kecil
Produk ruahan padat	
Sampai 4 wadah	Tiap wadah
Lebih dari 4 wadah, tetapi tidak lebih dari 50 wadah	20% atau 4 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 50 wadah	2% atau 10 wadah, diambil yang lebih besar

*Jika besarnya betas tidak diketahui, gunakan jumlah maksimum

**Jika isi satu wadah cukup untuk diinokulasikan ke dalam dua media, kolom ini menyatakan jumlah wadah yang diperlukan untuk kedua media.

Penyaringan Membran

Gunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari 0,45 μm yang telah terbukti efektif menahan mikroba. Sebagai contoh, penyaring selulosa nitrat digunakan untuk larutan yang mengandung air, minyak dan larutan mengandung alkohol berkadar rendah; dan penyaring selulosa asetat digunakan untuk larutan mengandung alkohol berkadar tinggi. Penyaring khusus yang sesuai mungkin diperlukan untuk sediaan tertentu (misal: untuk antibiotik).

Teknik pengujian di bawah ini menggunakan membran berdiameter lebih kurang 50 mm. Jika digunakan penyaring dengan diameter yang berbeda, volume larutan pengencer dan pembilas harus disesuaikan. Peralatan penyaring dan membran disterilisasi dengan cara yang sesuai. Peralatan dirancang hingga larutan uji dapat dimasukkan dan disaring pada kondisi aseptik, membran dapat dipindahkan secara aseptik ke dalam media, atau dapat dilakukan inkubasi setelah media dimasukkan ke dalam alat penyaring itu sendiri.

LARUTAN DALAM AIR

Jika perlu pindahkan sejumlah kecil pengencer steril yang sesuai seperti *Cairan A* ke dalam membran dan saring. Pengencer dapat mengandung bahan penetral dan/atau bahan inaktifator yang sesuai, misalnya pada kasus antibiotik.

Pindahkan isi wadah atau beberapa wadah yang akan diuji ke dalam satu membran atau beberapa membran, jika perlu diencerkan dengan pengencer steril yang dipilih sesuai volume yang digunakan pada *Uji Kesesuaian Metode*, tetapi jumlah yang digunakan tidak kurang dari yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Saring segera. Jika sediaan mempunyai daya antimikroba, cuci membran tidak kurang dari tiga kali dengan cara menyaring tiap kali dengan sejumlah volume pengencer yang digunakan pada *Uji Kesesuaian Metode*. Setiap pencucian tidak lebih dari 5 kali 100 ml per membran, meskipun jika selama uji kesesuaian metode ditemukan pencucian

tersebut tidak dapat menghilangkan daya antimikroba secara sempurna.

Pindahkan seluruh membran utuh ke dalam media atau potong menjadi dua bagian yang sama secara aseptik dan pindahkan masing-masing bagian ke dalam dua media yang sesuai. Gunakan volume yang sama pada tiap media seperti pada *Uji Kesesuaian Metode*. Sebagai pilihan lain, pindahkan media ke dalam membran pada alat penyaring. Inkubasi media selama tidak kurang dari 14 hari.

ZAT PADAT YANG DAPAT LARUT

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*, larutkan dalam pelarut yang sesuai, air steril untuk injeksi, natrium klorida steril, atau larutan steril yang sesuai seperti *Cairan A* dan lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air* menggunakan penyaring membran yang sesuai untuk pelarut yang telah dipilih.

MINYAK DAN LARUTAN MINYAK

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Minyak dan larutan minyak viskositas rendah dapat disaring melalui membran kering tanpa pengenceran. Minyak kental dapat diencerkan dengan pengencer steril seperti *isopropil miristat P* yang tidak mempunyai daya antimikroba pada kondisi pengujian. Biarkan minyak menembus membran dengan gaya beratnya sendiri, kemudian saring dengan menggunakan tekanan atau penghisapan secara bertahap.

Cuci membran tidak kurang dari tiga kali dengan cara menyaring, tiap kali dengan 100 ml larutan steril yang sesuai, seperti *Cairan A* yang mengandung bahan pengemulsi yang sesuai dengan kadar yang sesuai seperti pada *Uji Kesesuaian Metode*, misalnya *polisorbat 80 P* dengan kadar 10 g per liter (*Cairan K*).

Pindahkan membran atau beberapa membran ke dalam media seperti tertera pada *Larutan dalam Air*, dan inkubasi pada suhu dan waktu yang sama.

SALEP DAN KRIM

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Salep dengan basis lemak dan emulsi air dalam minyak dapat diencerkan sampai 1% dalam *isopropil miristat P* seperti metode diatas, jika perlu dengan pemanasan tidak lebih dari 40°. Pada kasus tertentu, mungkin diperlukan pemanasan tidak lebih dari 44°. Saring sesegera mungkin, dan lakukan seperti pada *Minyak dan Larutan minyak*.

ALAT SUNTIK TERISI

Untuk alat suntik terisi tanpa jarum steril, keluarkan isi dari tiap alat suntik ke dalam satu atau dua tabung penyaring membran yang terpisah atau ke dalam tabung pengumpul yang terpisah untuk dipindahkan lagi.

Jika jarum steril menyatu dengan alat suntik, keluarkan langsung isi tiap alat suntik seperti diatas dan lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air*. Uji sterilitas jarum menggunakan prosedur *Inokulasi Langsung* seperti tertera pada *Uji Kesesuaian Metode*.

ZAT PADAT UNTUK INJEKSI SELAIN ANTIBIOTIK

Konstitusi bahan uji seperti tertera pada etiket dan lakukan pengujian seperti tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Larutan Minyak*. [Catatan Jika perlu, dapat ditambahkan pengencer berlebih untuk membantu konstitusi dan penyaringan.]

ZAT PADAT ANTIBIOTIK UNTUK INJEKSI

Produk ruahan yang dikemas <5 g Dari 20 wadah, pindahkan secara aseptik masing-masing lebih kurang 300 mg zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*; atau konstitusi masing-masing dari 20 wadah, seperti tertera pada etiket dan pindahkan sejumlah larutan atau suspensi setara dengan 300 mg zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Minyak dan Larutan Minyak*.

Produk ruahan yang dikemas ≥ 5 g Dari 6 wadah pindahkan secara aseptik masing-masing lebih kurang 1 g zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A* dan campur; atau konstitusi masing-masing dari 6 wadah seperti tertera pada etiket, pindahkan sejumlah larutan yang setara dengan lebih kurang 1 g zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air*.

ZAT PADAT ANTIBIOTIK, RUAHAN DAN CAMPURAN

Secara aseptik ambil secukupnya zat padat dari sejumlah wadah yang sesuai (lihat *Tabel 2*), campur hingga diperoleh komposit yang setara dengan lebih kurang 6 g zat padat, dan pindahkan ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan Air*.

SEDIAAN AEROSOL STERIL

Untuk sediaan cair dalam bentuk aerosol bertekanan, bekukan wadah dalam campuran *etanol P*-es kering pada suhu minimal -20° selama lebih kurang 1 jam. Jika memungkinkan, biarkan propelan menguap sebelum wadah dibuka secara aseptik, dan pindahkan isinya ke dalam labu pengumpul steril, tambahkan 100 ml *Cairan D* ke dalam labu pengumpul, dan campur perlahan-lahan. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Minyak dan Larutan Minyak*.

ALAT KESEHATAN DENGAN LUMEN BERETIKET STERIL

Secara aseptik alirkan *Cairan D* sejumlah tidak kurang dari 10 kali volume lumen alat yang akan diuji. Kumpulkan cairan ke dalam labu steril yang sesuai, dan lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Minyak dan Larutan Minyak*.

Pada kasus alat suntik steril kosong, ambil pengencer steril melalui jarum, jika jarum terpasang pada alat, atau melalui jarum steril yang khusus dipasangkan untuk pengujian ini, dan tekan isi ke dalam labu pengumpul steril. Lakukan uji seperti diatas.

Inokulasi Langsung ke dalam Media

Pindahkan sejumlah sediaan uji seperti tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3* langsung ke dalam media hingga volume sediaan tidak lebih dari 10% volume media, kecuali dinyatakan lain.

Jika sediaan uji mempunyai aktifitas antimikroba, lakukan uji setelah dinetralisasi dengan bahan penetral yang sesuai atau dengan cara mengencerkan dalam sejumlah media yang cukup. Jika diperlukan penggunaan volume besar dari sediaan, maka lebih baik digunakan media yang lebih pekat dan dilakukan pengenceran bertahap. Jika sesuai, media pekat dapat ditambahkan langsung ke dalam sediaan dalam wadah.

LARUTAN MINYAK

Gunakan media yang telah ditambahkan bahan pengemulsi yang sesuai dengan kadar seperti tertera pada *Uji Kesesuaian Metode*, misalnya *polisorbat 80 P* dengan kadar 10 g per liter.

SALEP DAN KRIM

Siapkan dengan mengencerkan lebih kurang 1 dalam 10 dengan bahan pengemulsi yang sudah dipilih ke dalam pengencer steril yang sesuai, seperti *Cairan A*. Pindahkan sediaan yang telah diencerkan ke dalam media yang tidak mengandung bahan pengemulsi.

Inkubasi media yang telah diinokulasi selama tidak kurang dari 14 hari. Amati biakan beberapa kali, selama masa inkubasi. Pada saat pengamatan, kocok secara perlahan biakan pada sediaan yang mengandung minyak setiap hari. Jika digunakan *Media Cair Tioglikolat* untuk mendeteksi mikroba anaerob, tidak boleh dikocok atau campur perlahan dengan maksud untuk mempertahankan kondisi anaerob.

BENANG BEDAH DAN ALAT BEDAH LAIN UNTUK PENGGUNAAN DOKTER HEWAN

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Buka kemasan tersegel secara aseptik, dan masukkan tiga bagian helaian pada tiap media, lakukan seperti tertera pada *Larutan dalam Air*. Lakukan uji terhadap tiga bagian, panjang masing-masing 30 cm, yang dipotong dari awal, tengah dan ujung helaian. Gunakan seluruh helaian dari kemasan yang baru dibuka.

Pindahkan tiap bagian helaian ke dalam media yang sesuai. Gunakan media yang cukup untuk bahan yang diuji (20 - 150 ml).

ZAT PADAT

Ambil sejumlah sediaan dalam bentuk kering padat (atau yang terlebih dahulu dibuat suspensi dalam pengencer steril dalam kemasan langsung), sesuai dengan jumlah yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Pindahkan bahan yang diperoleh ke dalam 200 ml *Media Cair Tioglikolat*, dan campur. Dengan cara sama, pindahkan sejumlah sama ke dalam 200 ml *Soybean Casein Digest Medium*, dan campur. Lakukan uji seperti diatas.

KAPAS MURNI, PERBAN, PEMBALUT BEDAH DAN BAHAN SEJENISNYA

Dari setiap kemasan kapas, perban gulung, atau pembalut bedah yang besar, ambil secara aseptik dua bagian atau lebih masing-masing 100 - 500 mg dari bagian paling dalam. Untuk bahan dengan kemasan tunggal, ambil secara aseptik seluruh bahan. Rendam bagian dari bahan ke dalam tiap media, dan lakukan uji seperti diatas.

ALAT KESEHATAN STERIL

Bahan dapat direndam langsung atau diuraikan. Untuk menjamin bahwa lumen juga kontak dengan media, rendam sejumlah unit yang sesuai ke dalam sejumlah volume media yang cukup untuk merendam alat dengan sempurna, dan lakukan uji seperti diatas.

Untuk alat kesehatan yang sangat besar, rendam bagian alat yang kontak langsung dengan pasien ke dalam sejumlah volume media secukupnya yang dapat membasahi seluruh bagian tersebut.

Untuk kateter yang mempunyai lumen dan bagian luarnya harus steril, potong menjadi bagian-bagian sehingga media dapat kontak dengan keseluruhan lumen atau isi lumen dengan media, dan kemudian rendam unit yang utuh.

Pengamatan dan Penafsiran Hasil Uji

Pada interval waktu tertentu dan akhir periode inkubasi, amati secara visual adanya pertumbuhan mikroba dalam media. Jika bahan uji menimbulkan kekeruhan pada media sehingga tidak dapat ditetapkan secara visual ada atau tidaknya pertumbuhan mikroba, 14 hari sejak mulai inkubasi, pindahkan sejumlah media (tiap tabung tidak kurang dari 1 ml) ke dalam media segar yang sama, kemudian inkubasi bersama-sama tabung awal selama tidak kurang dari 4 hari.

Jika tidak terjadi pertumbuhan mikroba, maka bahan uji memenuhi syarat sterilitas. Jika terbukti terjadi pertumbuhan mikroba, maka bahan uji tidak memenuhi syarat sterilitas, kecuali dapat ditunjukkan bahwa uji tidak absah disebabkan oleh hal yang tidak berhubungan dengan bahan uji. Uji dikatakan tidak absah jika satu atau lebih kondisi dibawah ini dipenuhi:

- Data pemantauan mikrobiologi terhadap fasilitas uji sterilitas menunjukkan ketidaksesuaian
- Pengkajian prosedur uji yang digunakan selama pengujian menunjukkan ketidaksesuaian
- Pertumbuhan mikroba ditemukan pada kontrol negatif
- Setelah dilakukan identifikasi mikroba yang diisolasi dari hasil uji, pertumbuhan mikroba (beberapa mikroba) dapat dianggap berasal dari kesalahan pada bahan uji, atau teknik pengujian yang digunakan pada prosedur uji sterilitas.

Jika pengujian dinyatakan tidak absah, lakukan uji ulang dengan jumlah bahan yang sama dengan uji awal. Jika tidak terbukti terjadi pertumbuhan mikroba pada uji ulang, maka contoh memenuhi syarat uji sterilitas. Jika ditemukan pertumbuhan mikroba pada uji ulang, maka contoh tidak memenuhi syarat uji sterilitas.

Aplikasi Uji untuk Sediaan Injeksi, Sediaan Obat Mata, dan Sediaan bukan Injeksi yang Harus Memenuhi Syarat Uji Sterilitas

Jika menggunakan teknik penyaringan membran, bila memungkinkan gunakan seluruh isi wadah, tetapi tidak kurang dari sejumlah yang tertera pada *Tabel 2*, encerkan jika perlu dengan larutan steril yang sesuai, seperti *Cairan A*, hingga lebih kurang 100 ml-

Jika menggunakan teknik *Inokulasi Langsung* ke dalam media, gunakan sejumlah seperti tertera pada *Tabel 2*, kecuali dinyatakan lain. Uji untuk bakteri dan kapang pada uji sterilitas dilakukan terhadap sediaan uji yang sama. Jika volume atau jumlah isi dalam satu wadah tidak

cukup untuk pengujian, gunakan isi dari dua atau lebih wadah untuk diinokulasikan ke dalam media berbeda.

Jumlah Minimum Sediaan Uji

Jumlah minimum sediaan yang diuji yang berhubungan dengan ukuran satu betas, tertera pada *Tabel 3*.

DESAIN DAN ANALISIS PENETAPAN HAYATI <81>

Umum

Potensi beberapa obat farmakope harus ditetapkan dengan uji hayati. Faktor kendali dalam desain pengujian dan analisis adalah variabilitas sistem uji hayati, yang respons rata-ratanya dapat bervariasi antar laboratorium dan dari waktu ke waktu dalam laboratorium yang sama. Untuk mengendalikan jenis variasi ini, respons obat farmakope dibandingkan terhadap *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* atau baku pembanding lain yang sesuai. Untuk mudahnya, setiap baku pembanding tersebut disebut “Baku” dan setiap sediaan yang diuji atau contoh disebut “Uji” dan masing-masing akan dinyatakan dengan simbol *S* dan *U*.

Setelah variabel terusut dari perbandingan Baku dan Uji ditiadakan, variansi kesalahan dihitung dari variasi yang masih ada, yang meskipun tidak terkendali namun dapat diukur. Variansi kesalahan diperlukan dalam menghitung interval keyakinan dari potensi yang diuji. interval keyakinan juga disebut interval fidusial, dihitung sedemikian sehingga batas tertinggi dan batas terendah dari 20 pengujian, diharapkan 19 mendekati potensi sebenarnya sediaan uji. Banyak prosedur pengujian menetapkan rentang interval keyakinan yang dapat diterima, dan mungkin diperlukan dua atau lebih pengujian independen untuk memenuhi batas yang disyaratkan. Batas keyakinan dari masing-masing pengujian komponen umumnya tumpang tindih.

Tujuan dari bab ini ialah menyajikan perhitungan yang ringkas dari prosedur biometri untuk uji hayati Farmakope Indonesia, dengan berbagai bagiannya saling berhubungan. Meskipun prosedur dirancang terutama untuk pengujian sediaan tunggal, persamaan untuk pengujian gabungan dari beberapa sampel diberikan dalam bab ini dan disimpulkan dalam bagian akhir. Bukti bahwa pengujian potensi memenuhi syarat batas keyakinan, juga dapat didasarkan pada metode biometri lain yang mempunyai presisi sama dengan metode yang tertera disini.

Tabel istilah dalam persamaan yang digunakan diberikan pada akhir bab ini.

Langkah-langkah yang diperlukan untuk Perhitungan Potensi

Desain untuk memperkecil variansi kesalahan
Variasi respons sedapat mungkin dikurangi dengan

pembatasan bobot badan, umur, penanganan awal, lingkungan dan faktor-faktor sejenis. Pada sejumlah pengujian, hewan percobaan atau yang setara ditempatkan secara acak tetapi dalam jumlah sama untuk dosis-dosis berbeda dari Baku dan Uji. Hal ini dilakukan melalui proses acak yang objektif. Penyusunan jumlah individu yang sama pada tiap perlakuan menyederhanakan perhitungan-perhitungan berikutnya, dan umumnya mengarahkan ke interval keyakinan yang terpendek untuk sejumlah pengamatan yang telah ditentukan.

Pada beberapa pengujian, respons potensial dapat dihimpun dalam kelompok homogen di awal perlakuan. Perbedaan diantara kelompok, kemudian dipisah sehingga tidak berpengaruh buruk terhadap potensi maupun interval keyakinan. Satu unit dalam setiap kelompok yang diambil secara acak mengalami tiap perlakuan. Contoh kumpulan acak adalah daerah-daerah bening di dalam satu lempeng pada pengujian antibiotik, dan 4 pembacaan berpasangan berurutan pada tikus yang sama dalam pengujian injeksi vasopresin. Dua kelompok diperoleh jika setiap hewan percobaan digunakan dua kali, seperti pada penetapan potensi injeksi tubokurarin klorida dan injeksi insulin. Dalam hal ini baik perbedaan rata-rata di antara individu maupun urutan perlakuan tidak dapat menyebabkan penyimpangan potensi atau presisi. Pada penetapan aktivitas vitamin B₁₂ dan kalsium pantotenat secara mikrobiologi, tabung replikasi ditempatkan pada dua atau lebih kelompok lengkap yang terpisah, disusun secara acak dalam tiap kelompok. Hal ini membatasi variasi yang disebabkan posisi atau urutan dalam satu kelompok menjadi perbedaan dalam setiap replikat lengkap.

Peniadaan data pengamatan yang menyimpang

Respons yang menyimpang karena tidak memenuhi prosedur selama penetapan, dikeluarkan. Nilai menyimpang yang lain mungkin ditemukan setelah respons ditabulasi, tetapi kemudian dapat dihubungkan dengan ketidakteraturan uji, yang membenarkan peniadaan nilai tersebut. Peniadaan respons yang tampak menyimpang dapat menjadi sumber bias. Secara umum, peniadaan data pengamatan hanya berdasarkan besaran relatif adalah prosedur yang sebaiknya dihindari. Jika hal ini tidak dapat dihindarkan, maka tiap respons yang dicurigai menyimpang dapat diuji dengan salah satu dari dua kriteria:

1. Kriteria pertama berdasarkan pada variasi di dalam kelompok tunggal dengan respons yang diduga setara. Secara umum, satu data pengamatan yang absah dari 25 atau 50 kali percobaan akan ditolak, sepanjang respons yang identik dalam kelompok relatif sedikit. Mulai dengan nilai yang diduga menyimpang, susun respons dalam urutan besaran dari y ke y_N , N adalah banyaknya pengamatan di dalam kelompok. Hitung perbedaan relatif

$$G_1 = \frac{(y_2 - y_1)}{(y_N - y_1)}$$

jika $N = 3$ hingga 7,

$$G_2 = \frac{(y_3 - y_1)}{(y_{N-1} - y_1)}$$

jika $N = 8$ hingga 13 atau

$$G_2 = \frac{(y_3 - y_1)}{(y_{N-2} - y_1)}$$

jika $N = 14$ hingga 24

Jika G_1 , G_2 atau G_3 melampaui nilai kritis dalam *Tabel 1* untuk N yang diamati, maka secara statistik nilai menyimpang dapat ditiadakan.

Kriteria ini juga dapat diterapkan dalam penetapan mikrobiologi yang tiap perlakuan ditunjukkan oleh transmitans dalam tiap dua kelompok lengkap terpisah. Kurangi tiap transmitans dalam kelompok pertama dengan nilai pasangannya dalam kelompok kedua, dan rekam tiap perbedaan dengan tanda positif atau negatif. Mulai dari perbedaan yang paling besar, susun N perbedaan dalam urutan besaran dari y_1 hingga y_N dan hitung perbedaan relatif G_1 , G_2 atau G_3 . Jika melampaui nilai kritis dalam *Tabel 1*, maka satu dari dua transmitans memberikan perbedaan yang diduga menyimpang dan dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan atau membandingkan dengan nilai yang diharapkan (lihat kolom berikut). Ulangi proses dengan perbedaan yang masih tersisa bila suatu nilai yang menyimpang diperkirakan ada di pasangan kedua.

2. Kriteria kedua membandingkan rentang dari satu seri $k = 2$ kelompok atau lebih. Kelompok yang berbeda dapat mengalami perlakuan yang berbeda, tetapi semua f respons dalam tiap kelompok mewakili perlakuan yang sama. Hitung rentang tiap kelompok dengan cara respons tertinggi dikurangi respons terendah dalam masing-masing dari k kelompok. Nilai rentang k terbesar dibagi dengan jumlah semua rentangan yang ada dalam seri adalah R^* . Rujuk R^* ini kepada *Tabel 2*. Jika k tidak lebih besar dari 10, gunakan nilai dari bagian atas *Tabel 2*; bila k lebih besar dari 10, kalikan R^* dengan $(k + 2)$ dan bila perlu interpolasikan di antara nilai-nilai dari bagian bawah *Tabel 2*. Jika R^* melebihi nilai tabel atau hasil interpolasinya, kelompok dengan rentang terbesar dicurigai dan pemeriksaan komponennya biasanya akan mengidentifikasi pengamatan yang diperkirakan menyimpang. Proses dapat diulangi dengan rentangan yang tersisa apabila diduga ada yang menyimpang di kelompok kedua.

Penggantian nilai yang hilang Sebagaimana disebutkan dalam monografi dan pada bab ini, perhitungan potensi dan interval keyakinan dari respons total untuk tiap dosis sediaan memerlukan jumlah pengamatan yang sama dalam tiap respons total. Jika pengamatan hilang atau diperoleh respons tambahan dari baku, maka kesetimbangan dapat diperbaiki dengan satu dari prosedur berikut hingga dapat digunakan persamaan yang biasa.

1. Kurangi jumlah pengamatan dalam kelompok yang lebih besar sehingga jumlah respons sama untuk tiap perlakuan. Jika hewan ditetapkan secara acak pada tiap kelompok perlakuan, maka tiadakan satu atau lebih respons yang dipilih secara acak dari tiap kelompok yang lebih besar, atau kurangkan harga rata-rata tiap kelompok yang lebih besar dari total awal bila diperlukan. Teknik yang disebut terakhir lebih disukai jika dengan sengaja menambahkan hewan berlebih ke dalam kelompok baku. Bila penetapan terdiri dari kumpulan acak, maka gunakan hanya kumpulan yang lengkap.

2. Sebagai alternatif kadang-kadang kelompok yang lebih kecil dapat digunakan bila jumlah respons yang hilang tidak lebih dari satu dalam suatu perlakuan atau 10% dalam keseluruhan penetapan. Penggantian untuk setiap nilai yang hilang dapat diperkirakan dengan metode *a* atau metode *b*. Satu derajat bebas (n) dihilangkan dari variansi kesalahan s^2 untuk tiap penggantian dengan metode manapun kecuali pada penetapan mikrobiologi yang setiap respons berdasarkan pada jumlah dari dua transmitans atau lebih dan hanya satu transmitans yang diganti.

(a) Jika hewan telah digunakan untuk perlakuan secara acak, tambahkan rata-rata respons sisa dalam kelompok yang tidak lengkap kepada totalnya. Pada penetapan mikrobiologi, bila satu dari dua transmitans hilang pada suatu perlakuan, tambahkan perbedaan rata-rata di antara kelompok, dihitung dari semua pasangan yang lengkap, kepada transmitans yang tersisa untuk memperoleh pengganti.

(b) Jika penetapan terdiri dari kumpulan acak, ganti nilai yang hilang dengan:

$$y' = \frac{fT'_r + kT'_t - T'}{(f - 1)(k - 1)} \quad (1)$$

f adalah banyaknya kelompok; k adalah banyaknya perlakuan atau dosis dan T'_r , T'_t dan T' berturut-turut adalah nilai total untuk kumpulan acak, perlakuan dan penetapan yang didalamnya ada pengamatan yang hilang.

Jika penetapan terdiri dari n' kuadrat Latin dengan k baris yang bersamaan, nilai yang hilang diganti dengan:

$$y' = \frac{k(n'T'_c + T'_r + T'_t)}{(k - 1)(n'k - 1)} \quad (1a)$$

n' adalah banyaknya kuadrat Latin dengan k baris yang bersamaan, k adalah jumlah perlakuan atau dosis dan T'_c , T'_r , T'_t dan T' berturut-turut adalah total tidak lengkap untuk kolom, baris, perlakuan dan penetapan yang di dalamnya ada pengamatan yang hilang.

Jika lebih dari satu nilai yang hilang, substitusi rata-rata perlakuan untuk sementara pada semua tempat kecuali dari tempat kosong, dan hitung y' untuk yang lainnya dengan *persamaan 1*. Ganti tiap substitusi awal dengan *persamaan 1* dan ulangi proses dengan perkiraan berturut-turut hingga diperoleh y' yang tetap untuk tiap pengamatan yang hilang.

Tabel 1

Uji untuk nilai penyimpangan. Dalam contoh dari populasi normal, perbedaan sama atau lebih besar dari nilai G_1 , G_2 dan G_3 dengan probabilitas $P = 0,02$ nilai yang menyimpang dapat terjadi hanya pada satu ujung atau dengan $P = 0,04$ nilai-nilai yang menyimpang dapat terjadi pada kedua ujung.

N	3	4	5	6	7						
G_1	0,976	0,846	0,729	0,644	0,586						
N	8	9	10	11	12	13					
G_2	0,780	0,725	0,678	0,638	0,586	0,578					
N	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
G_3	0,602	0,579	0,559	0,542	0,527	0,514	0,502	0,491	0,481	0,472	0,464

Tabel 2

Uji untuk kumpulan yang mengandung nilai penyimpangan. Hitung rentang dari f pengamatan dalam tiap k kelompok, semua kelompok dalam suatu seri sama ukurannya. Perbandingan R^* dari rentang terbesar terhadap jumlah k rentangan yang diamati akan sama atau lebih besar dari nilai-nilai kritis berikut pada probabilitas $P = 0,0$.

Jumlah rentang		R^* kritis untuk rentangan masing-masing dari f pengamatan								
k		2	3	4	5	6	7	8	9	10
2		0,962	0,862	0,803	0,764	0,736	0,717	0,702	0,691	0,682
3		0,813	0,667	0,601	0,563	0,539	0,521	0,507	0,498	0,489
4		0,681	0,538	0,479	0,446	0,425	0,410	0,398	0,389	0,382
5		0,581	0,451	0,398	0,369	0,351	0,338	0,328	0,320	0,314
6		0,508	0,389	0,342	0,316	0,300	0,288	0,280	0,273	0,267
7		0,451	0,342	0,300	0,278	0,263	0,253	0,245	0,239	0,234
8		0,407	0,305	0,267	0,248	0,234	0,225	0,218	0,213	0,208
9		0,369	0,276	0,241	0,224	0,211	0,203	0,197	0,192	0,188
10		0,339	0,339	0,220	0,202	0,193	0,185	0,179	0,174	0,172
Jumlah rentang		$(k + 2) R^*$ kritis untuk rentangan masing-masing dari f pengamatan								
k		2	3	4	5	6	7	8	9	10
10		4,06	3,04	2,65	2,44	2,30	2,21	2,14	2,09	2,05
12		4,06	3,03	2,63	2,42	2,29	2,20	2,13	2,07	2,04
15		4,06	3,02	2,62	2,41	2,28	2,18	2,12	2,06	2,02
20		4,13	3,03	2,62	2,41	2,28	2,18	2,11	2,05	2,01
50		4,26	3,11	2,67	2,44	2,29	2,19	2,11	2,06	2,01

Perhitungan Potensi dari Penetapan Tunggal

Petunjuk untuk perhitungan potensi dari data penetapan tunggal tertera pada masing-masing monografi. Dalam penetapan yang menekankan pada interpolasi dari kurva dosis-respons dan memenuhi kondisi untuk keabsahan uji yang ditetapkan berikut, potensi dapat dihitung dengan metode yang sesuai dengan bab ini.

Perencanaan penetapan meliputi perkiraan potensi sediaan uji agar dapat digunakan dosis yang setara dengan baku. Semakin dekat kebenaran perkiraan asal dengan hasil penetapan, semakin tepat perhitungan potensi. Perbandingan dosis tertentu dari baku, dalam μg atau unit FI terhadap dosis sediaan uji yang bersangkutan dihitung seperti tertera pada monografi, secara seragam dinyatakan sebagai R . Log potensi relatif dalam jumlah perkiraan awal sama dengan baku dinyatakan sebagai M' . Secara ideal, M' tidak berbeda secara signifikan dari nol. Log potensi adalah:

$$M = M' + \log R \quad (2)$$

atau

$$\text{Potensi} = P^* = \text{antilog } M = (\text{antilog } M')R$$

Penetapan dari Penentuan Langsung Dosis Ambang Perbandingan dosis ambang rata-rata baku dan sediaan uji memberikan potensi secara langsung. Dosis ambang ditetapkan dua kali pada setiap hewan, satu kali dengan baku dan satu kali dengan sediaan uji. Tiap dosis dikonversi kepada harga logaritmanya, perbedaan (x) antara kedua log-dosis ditetapkan untuk setiap hewan, dan potensi dihitung dari rata-rata perbedaan tersebut.

Pada Uji *Endotoksin Bakteri* <201>, rata-rata geometrik titik akhir pengenceran untuk sediaan uji sesuai baku (dikalikan dengan faktor pengenceran, bila dapat digunakan), memberikan kadar endotoksin dalam sediaan uji.

Pada penetapan ini, interval fidusial tergantung pada variabilitas dosis ambang.

Penetapan tidak langsung dari hubungan antara log dosis dan respons Umumnya dosis ambang tidak dapat diukur secara langsung; oleh karena itu, potensi ditetapkan secara tidak langsung dengan membandingkan respons dari dosis baku yang diketahui dengan satu atau lebih dosis yang sama dari sediaan uji. Dalam rentang dosis yang terbatas, biasanya suatu respons yang sesuai dapat digambar sebagai suatu garis lurus terhadap log-dosis, merupakan kondisi yang menyederhanakan perhitungan potensi dan interval keyakinan. Kemiringan dan posisi hubungan log-dosis respons ditentukan dalam setiap penetapan dengan menggunakan dua atau lebih tingkat dosis baku atau lebih baik dikehendaki meliputi baku maupun sediaan uji.

Pada penetapan heparin natrium, interval antara dosis yang menghasilkan penjedalan dan yang tidak adalah sedemikian kecil sehingga kurva dosis-respons tidak

ditentukan secara tegas. Rata-rata yang bergerak digunakan sebagai ganti interpolasi log-dosis yang menyebabkan 50% penjedalan baik pada baku maupun sediaan uji yang menuntun ke log potensi (seperti tertera pada perhitungan Heparin Natrium). Presisi potensi diperkirakan dari kesuaian diantara penetapan yang berdiri sendiri dari kesediaan uji yang sama.

Untuk obat yang ditetapkan secara hayati, kurva respons terhadap log-dosis pada rentang dosis yang memadai, harus berupa garis lurus. Jika diperlukan uji pendahuluan atau penetapan tergantung pada interpolasi dari kurva multi-dosis baku, gambarkan di kertas koordinat kurva respons rata-rata baku tiap tingkat dosis pada ordinat terhadap log-dosis x pada absis. Jika secara prinsip garis cenderung linier dalam rentang dosis yang ditentukan, maka unit respons awal dapat digunakan langsung sebagai y ; jika garis jelas merupakan lengkungan, transformasi yang sesuai tiap pembacaan awal dapat menghasilkan linieritas.

Salah satu transformasi yang mungkin ialah logaritma; cara lain pada penetapan mikrobiologi cara tabung, $y = (100 - \% \text{transmitans})$ yang terhadap log-dosis x tidak membentuk garis linier, maka diubah ke nilai probit. Dalam hal ini bila serapan tidak dapat dibaca langsung, maka $\% \text{transmitans}$ untuk tiap tabung atau larutan uji lebih dulu diubah menjadi serapan: $A = 2 - \log (\% \text{transmitans})$. Setiap nilai serapan kemudian diubah menjadi $\% \text{pengurangan pertumbuhan bakteri}$ sebagai:

$$\% \text{ pengurangan} = \frac{100 (\bar{A}_c - A)}{\bar{A}_c}$$

$\bar{A}_c$ adalah kerapatan rata-rata untuk tabung kontrol (tanpa antibiotik atau dengan vitamin berlebih) dalam kelompok atau rak tabung yang sama. Persentase pengurangan kemudian diubah ke dalam nilai probit seperti tertera pada *Tabel 3* hingga diperoleh harga y yang baru untuk semua perhitungan selanjutnya. Transformasi probit memberikan keuntungan dalam hal memperlebar rentang kerja dari linieritas, bahkan bila sebagian dari hubungan dosis-respons tidak linier dalam unit asal dari 100% transmitans, asalkan masa inkubasi tidak diperpanjang melewati fasa logaritma pertumbuhan dalam tabung kontrol.

LD_{50} pada Uji keamanan injeksi besi dekstran dihitung menggunakan log-dosis dan probit. Keempat dosis injeksi dalam mg besi per kg bobot badan diubah menjadi $x_1 = 2,574$, $x_2 = 2,699$, $x_3 = 2,875$ dan $x_4 = 3000$. Nilai probit sesuai jumlah kematian yang diamati dalam tiap kelompok 10 tikus dinyatakan berturut-turut sebagai y_1 , y_2 , y_3 dan y_4 dan diberikan pada *Tabel 3* untuk kematian dari 10% hingga 90%. Untuk kematian yang diamati dari 0 dan 10 terdekat ke dosis yang menyebabkan separuh kematian gunakan pendekatan probit berturut-turut 3,02 dan 6,98; hilangkan nilai akhir (pada x_1 atau x_4) bila tidak berdekatan dengan separuh kematian. Oleh karena informasi dalam probit bervariasi dengan yang diharapkan, tetapkan pendekatan bobot relatif w tiap probit, untuk menghitung LD_{50} injeksi seperti diperlihatkan pada tabel berikut.

Tabel 3
Probit (deviasi normal + 5) sesuai dengan persentase dalam margin

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	2,67	2,95	3,12	3,25	3,36	3,45	3,52	3,59	3,66
10	3,72	3,77	3,82	3,87	3,92	3,96	4,01	4,05	4,08	4,12
20	4,16	4,19	4,23	4,26	4,29	4,33	4,36	4,39	4,42	4,45
30	4,48	4,50	4,53	4,56	4,59	4,61	4,64	4,67	4,69	4,72
40	4,75	4,77	4,80	4,82	4,85	4,87	4,90	4,92	4,95	4,97
50	5,00	5,03	5,05	5,08	5,10	5,13	5,15	5,18	5,20	5,23
60	5,25	5,28	5,31	5,33	5,36	5,39	5,41	5,44	5,47	5,50
70	5,52	5,55	5,58	5,61	5,64	5,67	5,71	5,74	5,77	5,81
80	5,84	5,88	5,92	5,95	5,99	6,04	6,08	6,13	6,18	6,23
90	6,28	6,34	6,41	6,48	6,55	6,64	6,75	6,88	7,05	7,33
99	0,0 7,33	0,1 7,37	0,2 7,41	0,3 7,46	0,4 7,51	0,5 7,58	0,6 7,65	0,7 7,75	0,8 7,88	0,9 8,09

Tabel 4

Koefisien x_* untuk menghitung respons Y_L dan Y_H diperkirakan oleh kuadrat terkecil pada k log-dosis nilai terendah dan tertinggi jika ditempatkan pada interval yang sama.

Jumlah Dosis	Y akhir yang diperkirakan	1	2	3	4	5	6	Pembagi
3	Y_L	5	2	-1				6
	Y_H	-1	2	5				6
4	Y_L	7	4	1	-2			10
	Y_H	-2	1	4	7			10
5	Y_L	3	2	1	0	-1		5
	Y_H	-1	0	1	2	3		5
6	Y_L	11	8	5	2	-1	-4	21
	Y_H	-4	-1	2	5	8	11	21

Jumlah kematian	0 atau 10	1 atau 9	2 atau 8	3 atau 6	4 atau 6
Bobot, w	0,3	0,7	1,0	1,2	1,3

Hitung rata-rata yang tertimbang

$$\bar{x} = \frac{\sum (wx)}{\sum w}$$

dan

$$\bar{y} = \frac{\sum (wy)}{\sum w} \quad (2a)$$

dari jumlah bobot, $\sum w$, empat (atau tiga) respons yang dapat diterima dalam jumlah log-dosis tertimbang yang sama, $\sum (wx)$, dan dari probit, $\sum (wy)$. Dari jumlah produk tertimbang, $\sum (wxy)_1$ dan kuadrat tertimbang, $\sum (wx^2)$, hitung kemiringan b dari garis log-dosis probit dengan rumus:

$$b = \frac{\sum (wxy) - \bar{x} \sum (wy)}{\sum (wx^2) - \bar{x} \sum (wx)} \quad (2b)$$

LD_{50} untuk uji keamanan ini, dalam mg besi per kg bobot tubuh, dihitung dengan rumus:

$$LD_{50} = \text{anti log}(\bar{x} + (5 - y) / b) \quad (2c)$$

Pada penetapan kuantal yang tidak termasuk dalam Farmakope ini, seperti penetapan insulin dengan mencit, perhitungan dengan probit meliputi pengaturan lain yang tidak tercantum di sini.

Jika kurva respons rata-rata $\bar{y}_i$ dari tiap dosis baku terhadap log-dosis berbentuk linier, dan k dosis ditempatkan dalam interval yang sama pada skala logaritma, respons yang diperkirakan (Y_L dan Y_H) pada ujung dari garis yang paling sesuai dapat langsung dihitung dengan koefisien x_* dari *Tabel 4*, yang sesuai dengan k log-dosis yang berturutan, dengan rumus:

$$Y_L = \frac{\sum (x_* \bar{y}_1)}{\text{pembagi}}$$

dan

$$Y_H = \frac{\sum (x_* \bar{y}_1)}{\text{pembagi}}$$

Σ berarti jumlah dari nilai-nilai yang mengikutinya. Jika dibuat kurva Y_L dan Y_H terhadap log-dosis rendah dan tinggi, X_L dan X_H , nilai-nilai tersebut dapat dihubungkan dengan suatu garis lurus dengan kemiringan:

$$b = \frac{(Y_H - Y_L)}{(X_H - X_L)} \quad (4)$$

Pada suatu log-dosis x baku yang dipilih respons yang diperkirakan adalah:

$$Y = \bar{y} + b(x - \bar{x}) \quad (5)$$

$\bar{x} = (\Sigma x)/k$, dan $\bar{y} = (Y_L + Y_H)/2$ atau untuk perkiraan di dalam suatu kumpulan, y adalah respons rata-rata untuk baku dalam kumpulan.

Jika hubungan log-dosis respons adalah linier, tetapi k dosis (dinyatakan dalam ml) terletak dalam urutan arimatik seperti dalam *Tabel 5* yang merujuk pada

Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>, kemiringan b dari garis lurus yang paling sesuai dapat dihitung dengan ketentuan dalam *Tabel 5* dan respons rata-rata pada tiap dosis $\bar{y}_i$ atau $T_i = f \bar{y}_i$ yang jumlah $y's(f)$ adalah tetap untuk tiap dosis, sebagai:

$$b = \frac{\Sigma(x_i \bar{y}_i)}{e_b' i} = \frac{\Sigma(x_i T_i)}{f e_b' i} \quad (6)$$

Koefisien x_i adalah faktor pengali yang baik dari perbedaan $(x - \bar{x})$ di sekitar log-dosis rata-rata $\bar{x}$, dan $e_b' i$ adalah faktor pengali yang sesuai dari $\Sigma(x - \bar{x})^2$. Respon Y perkiraan pada suatu log-dosis X dapat dihitung dengan mensubstitusi kemiringan penetapan b dalam *persamaan 5* dan rata-rata $\bar{y}$ baik dari semua respons baku pada seluruh penetapan ataupun dari tiap kumpulan secara terpisah.

Tabel 5

Koefisien x_i untuk menghitung kemiringan b dari kurva log-dosis respons jika dosis ditempatkan pada skala arimetik

Jumlah dosis	Koefisien x_i untuk menghitung b dari respons y pada dosis, dalam ml						Pembagi $e_b' i$	Log dosis rata-rata
	1	1,5	2	3	4	5		
4	-	-29	-12	12	29	-	14,4663	0,38908
5	-34	-	-9	5	15	23	24,7827	0,41584
5	-	-20	-11	2	11	18	13,3249	0,45105
6	-15	-8	-3	4	9	13	14,1017	0,37588

POTENSI YANG DIINTERPOLASI DARI KURVA BAKU

Jika kurva log-dosis respons baku suatu penetapan merupakan garis lengkung dan secara grafik menghubungkan titik-titik, jumlah baku yang diharapkan menghasilkan tiap respons y yang diamati dari sediaan uji diperkirakan dengan jalan interpolasi dari kurva dan kemudian ditentukan kadar dari larutan uji tersebut.

Jika respons baku dapat dibuat linier terhadap log-dosis, maka secara numerik dihubungkan oleh garis lurus, seperti dijelaskan pada bagian terdahulu. untuk penetapan dalam kumpulan acak, kurva baku dihitung

dengan b untuk penetapan dan untuk $\bar{y}$ untuk tiap kumpulan dan respons y_U dalam tiap tabung sediaan uji dalam kumpulan tersebut diubah ke log-potensi relatif perkiraan.

$$X = \frac{(y_U - Y_S)}{b} \quad (7)$$

Y_S adalah respons yang diperkirakan dengan kurva baku pada log-dosis x perkiraan sediaan uji. Rata-rata perkiraan terpisah setiap f kumpulan, $M' = \Sigma X/f$ adalah log-potensi relatif sediaan uji.

Tabel 6

Koefisien faktorial x_1 untuk analisis uji hayati tertimbang, log-dosis baku yang berturutan (S_i) dan sediaan uji (U_i) dipilih sama, masing-masing dengan banyaknya respons yang sama (f) yang mempunyai jumlah keseluruhan T_i

Desain	Baris	Koefisien faktorial x_1 untuk tiap dosis								ei	T_i
		S_1	S_2	S_3	S_4	U_1	U_2	U_3	U_4		
2,2	a	-1	-1			1	1			4	T
	b	-1	1			-1	1			4	T^a
	ab	1	-1			-1	1			4	T_{ab}^b
3,3	a	-1	-1	-1		-1	-1	1		6	T
	b	-1	0	1		1	0	1		4	T^a
	ab	1	0	-1		-1	0	1		4	T^b
	q	1	-2	1		1	-2	1		12	T^{ab}
	aq	-1	2	-1		-1	-2	1		12	T_{aq}^q
4,4	a	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	8	T
	b	-3	-1	1	3	-3	-1	1	3	40	T^a
	ab	3	1	-1	-3	-3	-1	1	3	40	T^b
	q	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	8	T^{ab}
	aq	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1	8	T_{aq}^q

Untuk menghitung	Persamaan No.	Tetapan	Nilai tetapan untuk Desain		
			2,2	3,3	4,4
M'	8,10	c	1	4/3	5
L	26,29	c'	1	8/3	5

Penetapan faktorial dari respons tiap perlakuan Jika beberapa fungsi dari respons dapat dibuat linier terhadap log-dosis, potensi yang diuji dihitung dari respons total untuk tiap perlakuan dan presisinya diukur berdasarkan interval keyakinan. Hal ini memerlukan (1) dalam unit yang sesuai respons y bergantung secara linier pada log-dosis dalam rentang dosis penetapan dan (2) banyaknya (f) respons adalah sama pada setiap tingkat dosis, baik baku maupun sediaan uji. Nilai y' dijumlah pada tiap tingkat dosis setiap sediaan. Pada kombinasi yang berbeda, total keseluruhan, T_i , menunjukkan secara langsung log-potensi relatif dan keabsahan penetapan uji. Koefisien faktorial pada Tabel 6, 7 dan 8 menunjukkan cara penggabungannya. Dalam suatu baris tertentu tiap T_i dikalikan dengan koefisien yang bersangkutan dan hasil kali dijumlahkan untuk memperoleh T_i . T_i dalam baris-baris berikutnya mempunyai arti yang sama dalam semua penetapan.

T_a dalam baris pertama mengukur perbedaan dalam respons rata-rata baku dalam sediaan uji. T_b dalam baris kedua mengantarkan secara langsung kepada kemiringan gabungan dari kurva dosis-respons untuk baku dan sediaan uji. Baris ketiga sampai kelima (ab , q dan aq) digunakan untuk menguji keabsahan penetapan, seperti diterangkan pada bagian lebih lanjut. Dari total T_a dan T_b , hitung log-potensi relatif sediaan uji, sebelum disesuaikan untuk potensi perkiraannya sebagai:

$$M' = ciT_a / T_b \quad (8)$$

i adalah interval dalam logaritma antara log-dosis yang berurutan baik baku maupun sediaan uji dan tetapan c diberikan terpisah dbagian bawah tiap Tabel. Setiap M' dikoreksi menjadi log-potensi M dengan persamaan 2. Jika dosis-dosis ditempatkan tidak sama pada skala log seperti dalam Tabel 8, sebagai gantinya gunakan tetapan ci pada bagian bawah Tabel.

Dalam penetapan kadar yang seimbang, seperti pada penetapan kortikotropin, hitung M' dengan koefisien dalam Tabel 6. Jika satu sediaan mempunyai kurang satu dosis dari yang lainnya tetapi log-dosis yang berturutan dari baku dan sediaan uji keduanya mempunyai selisih sebesar tetapan *interval* i , gunakan koefisien faktorial pada Tabel 7, untuk koreksi perbedaan sebenarnya diantara log-dosis rata-rata yang diamati, hitung dengan rumus:

$$M' = x_s - x_U + M' \quad (9)$$

Tabel 7

Koefisien faktorial x_i untuk menganalisis penetapan tertimbang parsial log-dosis baku yang berturutan (S) dan sediaan uji (U_i) dipilih sama, masing-masing dengan banyaknya (f) respons yang sama dengan jumlah keseluruhan T_i . Jika banyaknya dosis yang berurutan dari sediaan uji lebih satu dari banyaknya pada baku, tukar tempat S_i dan U_i dalam judul dibalikkan semua tanda dalam baris a, ab dan aq.

Desain	Baris	Koefisien factorial x_i untuk tiap dosis							e_i	T_i
		S_1	S_2	S_3	S_4	U_1	U_2	U_3		
2,1	a	-1	-1			2	1		6	T_a
	b	-1	1			0	1		2	T_b
3,2	a	-1	-1	-1		-1	-1	1	6	T
	b	-1	0	1		1	0	1	4	T^a
	ab	1	0	-1		-1	0	1	4	T^b
	q	1	-2	1		1	-2	1	12	T^a
4,3	a	-3	-3	-3	-3	4	4	4	84	T
	b	-3	-1	1	3	-2	0	2	28	T^a
	ab	3	1	-1	-3	-5	0	5	70	T^b
	q	3	-3	-3	3	2	-4	2	60	T^{ab}
	aq	-1	1	1	-1	1	-2	1	10	T^{aq}

Untuk menghitung	Persamaan No.	Tetapan	Nilai tetapan untuk Desain		
			2,1	3,2	4,3
M'	8,10	c	1/2	5/6	7/6
L	26,29	c'	$\frac{3}{4}$	25/12	49/12

Pada penetapan dengan dosis yang berturutan tidak ditempatkan dalam log-interval yang sama, log-potensi relatif dari sediaan uji tunggal dapat dihitung dengan persamaan 8 dengan koefisien faktorial dan e_i pada Tabel 8.

Pada penetapan dengan dua atau lebih sediaan uji menggunakan baku yang sama, dengan garis dosis-respons yang sejajar di dalam kesalahan eksperimental, tiap log-potensi relatif dapat dihitung dengan kemiringan penetapan yang sama sebagai berikut: Untuk tiap sediaan, tentukan faktor kemiringan $Tb' = \sum(x_i T_i)$ atau $\sum(x_i Y)$, harga-harga x_i adalah koefisien faktorial untuk baku dalam baris yang sesuai b dari Tabel 6 atau Tabel 8. Log-potensi relatif dari tiap sediaan uji adalah:

$$M' = cih'T_a / 2\sum T_b' \quad (10)$$

h' adalah banyaknya harga-harga T_b' , yang dijumlahkan dalam denominator.

Penetapan dari perbedaan respons Jika dosis baku dan sediaan uji dibuat berpasangan dan perbedaan respons dihitung untuk tiap pasangan, perbedaan ini tidak dipengaruhi oleh variasi dalam kepekaan rata-rata pembacaan pasangan. Penetapan insulin dengan 2 dosis yang dibuat berpasangan, sesuai dengan desain pertama dalam Tabel 6, dan memerlukan empat kumpulan kelinci yang sama, masing-masing disuntik dua kali seperti tertera pada *Penetapan Potensi Insulin <161>*. Perbedaan (y) dalam respons gula darah dari tiap kelinci terhadap kedua perlakuan mengarah ke log-potensi relatif M' (lihat dua paragraf pertama dari bab *Perhitungan potensi dari penetapan tunggal*). Injeksi Oktositosin ditetapkan berdasarkan perubahan tekanan darah pada hewan percobaan tunggal setelah penyuntikan bergantian dari dosis tunggal baku dan satu dari dua dosis sediaan uji. Perhitungan potensi dari perbedaan respons sediaan uji dan rata-rata dari dua respons yang berdekatan baku adalah setara dengan desain pertama pada Tabel 7 dengan membalikkan S dan U, I adalah log-interval di antara dua tingkat dosis sediaan uji.

Tabel 8

Koefisien faktorial x_i untuk menganalisis penetapan dengan sekuen 3- atau 4-dosis sebesar 1,5; 2,0; 3,0 dan 4,0 tiap dosis mempunyai banyak respons (f) yang sama

Desain	Baris	Dosis Baku				Dosis sediaan Uji				e_i	T_i
		1,5	2,0	3,0	4,0	1,5	2,0	3,0	4,0		
4,4	<i>a</i>	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	8	T_i
	<i>b</i>	-29	-12	12	29	-29	-12	12	29	3940	T^a
	<i>ab</i>	29	12	-12	-29	-29	12	12	29	3940	T^b
	<i>q</i>	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	8	T^{ab}
	<i>aq</i>	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1	8	T_{aq}^q
3,3	<i>a</i>	-1	-1	-1		1	1	1		6	T_i
	<i>b</i>	-25	-3	28		-25	-3	28		2836	T
	<i>ab</i>	25	3	-28		-25	-3	28		2836	T^a
	<i>q</i>	31	-53	22		31	-53	22		8508	T^b
	<i>aq</i>	-31	53	-22		31	-53	22		8508	T^{ab}
											T_{aq}^q
3,3	<i>a</i>		-1	-1	-1		1	1	1	6	T
	<i>b</i>		-28	3	25		-28	3	25	2836	T^a
	<i>ab</i>		28	-3	-25		-28	3	25	2836	T^b
	<i>q</i>		22	-53	31		22	-53	31	8508	T^{ab}
	<i>aq</i>		-22	53	-31		22	-53	31	8508	T_{aq}^q

Kesalahan Eksperimental dan Uji Keabsahan Penetapan Istilah yang digunakan di sini, “kesalahan eksperimental”, merujuk ke variasi sisa dalam respons dari indikator biologik, bukan untuk kesalahan dalam prosedur atau untuk nilai menyimpang yang memerlukan penggantian. Kesalahan eksperimental diukur berkenaan dengan variansi kesalahan pada respons tunggal atau unit lain, yang dinyatakan secara seragam sebagai s^2 , meskipun ada perbedaan dalam definisi unit. Hal ini diperlukan dalam uji keabsahan penetapan dan dalam menghitung interval keyakinan.

Variansi Kesalahan Dosis Ambang Masing-masing dosis ambang diukur secara langsung dalam beberapa penetapan. Pada penetapan Digitalis masing-masing dosis ambang dinyatakan dengan simbol z , banyaknya atau frekuensi z oleh f , dan jumlah dari z untuk tiap sediaan oleh T , dengan subskrip S dan U masing-masing untuk baku dan sediaan uji. Hitung variansi kesalahan dari z sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum z^2 - \frac{T_S^2}{f_S} - \frac{T_U^2}{f_U} \right]}{n} \quad (11)$$

$n = f_S + f_U - 2$ derajat bebas. Dalam penetapan lain, tiap log-dosis ambang sediaan uji yang diinjeksikan dikurangi log-dosis baku yang bersangkutan pada kelinci yang sama untuk memperoleh perbedaan individual x . Karena tiap x mungkin positif atau negatif (+ atau -),

maka perlu diperhatikan tanda yang benar pada semua penjumlahan. Nyatakan total x untuk hewan yang diinjeksi dengan baku pada hari kedua sebagai T_2 . Hitung variansi kesalahan dari x dengan $n = N - 2$ derajat bebas sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum x^2 - \frac{T_S^2 + T_2^2}{f} \right]}{n} \quad (12)$$

N adalah total jumlah kelinci untuk menyelesaikan penetapan, tidak termasuk penggantian nilai hilang untuk menyelamatkan ukuran dari dua kumpulan.

Variasi kesalahan dari Respons Individual Pada penetapan di farmakope, perbedaan dalam dosis yang mengubah respons rata-rata diperkirakan tidak mempengaruhi variabilitas dalam respons. Perhitungan variansi kesalahan tergantung pada desain penetapan dan bentuk pengaturan untuk setiap nilai yang hilang. Tiap respons lebih dulu diubah ke dalam unit y yang digunakan dalam menghitung potensi. Tentukan variansi kesalahan tunggal dari kombinasi deviasi y sekitar rata-rata untuk tiap tingkat dosis, jumlahkan untuk setiap tingkat. Nilai y yang meragukan dapat diuji seperti dijelaskan pada *Penyiapan data pengamatan yang menyimpang*, dan nilai menyimpang yang telah terbukti dapat diganti sebagai nilai yang seperti tertera pada *Penggantian nilai yang hilang*.

Dalam desain yang paling sederhana, unit respons

diatur secara acak untuk tiap tingkat dosis, seperti pada penetapan kortikotropin. Jika nilai yang hilang diganti dengan menambahkan rata-rata y yang tersisa pada suatu tingkat dosis kepada totalnya, maka derajat bebas (n) pada variansi kesalahan dikurangi dengan satu untuk tiap penggantian, tetapi tidak diperlukan perubahan lain dalam perhitungan. Dengan menganggap bahwa f sama untuk semua dosis atau kelompok, hitung variansi kesalahan dari variasi dalam dosis untuk semua nilai y sebagai berikut:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{T_i^2}{f} \right]}{n} \quad (13)$$

T_i adalah total pada tiap dosis dari nilai f dari y , terdapat sebanyak k total T_i dan derajat bebas $n = \sum f - k$, dengan $\sum f$ dikurangi 1 untuk penggantian.

Jika variasi dalam f diatur dengan mengurangkan nilai rata-rata kelompok dari total kelompok, hitung variansi kesalahan dari y yang diamati dan total T_i yang tidak diatur sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \sum \left(\frac{T_i^2}{f} \right) \right]}{n} \quad (14)$$

$$n = f - k$$

Dalam perhitungan hasil penetapan menggunakan koefisien dari *Tabel 6* atau *Tabel 8*, s^2 dapat dihitung dari respons y untuk tiap h sediaan, meliputi h sediaan uji dan tingkat dosis baku yang berkaitan. Untuk tiap sediaan, hitung $T^j = \sum y$ dan faktor kemiringan $T_b = (x_1 y)$, nilai dari x_1 adalah koefisien faktorial untuk baku pada baris b yang sesuai *Tabel 6* atau *Tabel 8*. Variansi kesalahan penetapan adalah:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{\sum T^2}{k} - \frac{2(\sum T_b)^2}{h'e_b f} \right]}{n} \quad (15)$$

derajat bebas $n = h'(k - 1) - 1$, dan e_b adalah e_i dari *Tabel* dan baris yang sama sebagai koefisien x_1 .

Variasi kesalahan pada Desain Terbatas Pada beberapa penetapan, respons individual terjadi dalam tiga atau lebih kumpulan acak. Contoh kumpulan adalah pasangan hewan dalam penetapan vitamin D, daerah-daerah bening dalam tiap lempeng pada penetapan antibiotik. Masing-masing nilai y dari penetapan ini disusun dalam *Tabel* dua arah, tiap kolom menunjukkan perlakuan atau dosis yang berbeda dan tiap baris menunjukkan kumpulan acak. Nilai-nilai yang hilang dapat diganti seperti dijelaskan pada *Penggantian nilai-nilai yang hilang*. Total kolom k adalah T_i yang diperlukan untuk analisis desain tertimbang. Total baris

$f(T_i)$ menunjukkan sumber variasi yang tidak mempengaruhi potensi yang diperkirakan dan oleh sebab itu dikeluarkan dari kesalahan penetapan. Hitung perkiraan variansi kesalahan dari kuadrat masing-masing y dan jumlah marginal, sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{\sum T_i^2}{k} - \frac{\sum T_i^2}{f} - \frac{T^2}{N} \right]}{n} \quad (16)$$

$T = \sum T_y = \sum T_i$, dan $n = (k - 1)(f - 1)$ derajat bebas harus dikurangi dengan satu untuk tiap perbedaan dalam *tabel* asal yang telah diisi dengan perhitungan.

Jika urutan perlakuan merupakan sumber variasi tambahan yang penting, pengaruhnya dapat dikoreksi dengan rejim dosis untuk suatu seri dari n' kuadrat Latin dengan k baris secara bersama. Buat *Tabel* pengamatan respons y dari tiap hewan penetapan dalam kolom yang terpisah menurut urutan dosis. Respons dari tiap k dosis terjadi sering kali sama dalam tiap k baris dan dalam n' kolom, n adalah banyaknya kuadrat Latin. Jumlahkan respons y dalam tiap baris (T_r) dalam tiap kolom (T_c), dan dalam *Tabel* yang terpisah, untuk tiap dosis atau perlakuan (T_i). Suatu pengamatan yang hilang dapat diganti menggunakan persamaan *1a* seperti dijelaskan pada *Penggantian nilai yang hilang*. Hitung variansi kesalahan dari kuadrat masing-masing y dan dari total marginal dan perlakuan sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{\sum T_i^2}{n'k} - \frac{\sum T_c^2}{k} - \frac{\sum T_r^2}{n'k} - \frac{2T^2}{N} \right]}{n} \quad (16a)$$

$$T = \sum y_y = \sum T_r = \sum T_c = \sum T_i, \text{ dan } N = (k - 1)(n'k - 2)$$

derajat bebas harus dikurangi dengan satu untuk tiap perbedaan dalam *tabel* asal yang telah diisi dengan perhitungan.

Pada penetapan dengan reaksi yang terjadi dalam pasangan, perbedaan di antara hewan penetapan atau reaksi pasangan secara otomatis dipisah-pisah dengan menghitung penetapan dari perbedaan dalam suatu pasangan sebagai respons. Pada insulin, respons adalah perbedaan y dalam gula darah pada kelinci tunggal setelah dua kali penyuntikan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Insulin* <161>. Setelah pengaturan untuk kehilangan kelinci selama penetapan, hitung variansi kesalahan dan respons pada semua empat kelompok dan dari total kelompok $T_i = T_1$ hingga T_4 sebagai :

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{\sum T_i^2}{f} \right]}{n} \quad (17)$$

banyaknya kelinci f adalah sama dalam tiap kelompok dan derajat bebas $n = 4(f - 1)$, dikurangi dengan satu untuk setiap penggantian kelinci yang hilang selama penetapan. Pada penetapan *Injeksi Oksitosin*, setiap y menunjukkan perbedaan antara respons tekanan darah terhadap suatu dosis sediaan uji dan respons rata-rata untuk dua dosis baku yang berdekatan. Hitung variansi kesalahan dari y sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{T_i^2 - T_2^2}{f} \right]}{n} \quad (18)$$

$n = 2(f - 1)$ derajat bebas; T_1 adalah total y untuk dosis rendah sediaan uji dan T_2 untuk dosis tinggi.

Pada penetapan secara mikrobiologi yang dihitung dengan interpolasi dari suatu kurva baku, ubah tiap perbedaan antara respons pasangan terhadap unit log-dosis, X , menggunakan *persamaan 7*. Dengan setiap perbedaan X sebagai unit, suatu komposit s^2 dihitung dari variasi nilai-nilai X dalam f untuk tiap sediaan uji, dijumlahkan dari semua h sediaan uji dalam penetapan sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum X^2 - \sum \left(\frac{T_x^2}{f} \right) \right]}{n} \quad (19)$$

$T_x = \sum X$ untuk sediaan uji tunggal dan derajat bebas $n^x = \sum f - h$.

Pengujian Keabsahan Penetapan Sebagai tambahan pada persyaratan yang khusus dalam tiap monografi dan kombinasi kurva log-dosis respons dengan kemiringan yang signifikan seperti tertera pada *statistik C* dalam bagian selanjutnya, dua kondisi menentukan keabsahan dari masing-masing penetapan faktorial: (1) kurva log-dosis respons sediaan uji harus sejajar dengan kurva baku di dalam kesalahan eksperimental, dan (2) kedua kurva tidak menyimpang secara signifikan dari garis lurus. Jika penetapan sudah dibuat secara acak sempurna atau terdiri dari kumpulan acak, pengujian yang diperlukan adalah menghitung dengan koefisien faktorial untuk ab , q , dan aq dari *Tabel 6* sampai *Tabel 8* dan total perlakuan T_i . Jumlahkan hasil kali koefisien dalam tiap baris yang bersangkutan dengan T_i untuk mendapatkan total hasil kali T_i , yang subskrip i masing-masing berlaku untuk ab , q , dan aq . Masing-masing dari ketiga perbandingan T_i^2/ef dihitung dengan nilai e_i yang sesuai dari tabel dan dengan f yang sama dengan banyaknya y dalam tiap T_i . Pada baris ab diuji kesejajaran garis dosis-respons dan ini adalah satu-satunya pengujian yang ada pada penetapan dengan 2 dosis. Dengan tiga atau lebih dosis dari kedua sediaan, dalam baris q adalah pengujian lengkungan yang dikombinasi pada arah yang sama, dan dalam baris aq pengujian lengkungan yang terpisah pada arah yang berlawanan. Jika tiap perbandingan dalam penetapan

dengan 3 atau 4 dosis melebihi s^2 sebesar tiga kali lipat, hitung:

$$F_3 = \frac{\sum \left(\frac{T_i^2}{ef} \right)}{3s^2} \quad (20)$$

Untuk penetapan dengan 2 dosis, hitung:

$$F_1 = \frac{T_{ab}^2}{e_{ab} fs^2} \quad (21)$$

dan untuk penetapan 3,2 (*Tabel 7*) tentukan:

$$F_2 = \frac{\sum \left(\frac{T_i^2}{ef} \right)}{2s^2} \quad (22)$$

Untuk suatu penetapan absah F_1 , F_2 atau F_3 tidak melebihi nilai yang tertera pada *Tabel 9* (pada kemungkinan 1 dalam 20) untuk derajat bebas n dalam s^2 .

Suatu penetapan dapat tidak memenuhi uji keabsahan dan masih digunakan untuk memperkirakan potensi yang kemudian dapat dikombinasi dengan hasil penetapan yang kedua untuk sediaan uji yang sama seperti diuraikan pada bagian lebih lanjut. Suatu tingkat dosis akhir baik baku maupun sediaan uji atau keduanya dapat berada di luar daerah linier. Dengan tiga atau lebih tingkat dosis dan nilai-nilai $T_a T_{ab}$, dan T_{aq} yang relatif besar, total respons T_i pada suatu dosis akhir dari suatu sediaan dapat mendekati batas tertinggi atau terendah dan menjadi penyebab nilai-nilai yang besar T_{ab} dan T_{aq} . T_i dapat dihilangkan dan penetapan dihitung kembali dengan desain yang sesuai pada *Tabel 7*. Jika penetapan kemungkinan memenuhi pengujian dalam *persamaan 20* atau *22*, hasil potensi yang didapat, M , dapat dikombinasi dengan hasil dari penetapan kedua dalam menghitung log-potensi sediaan uji seperti tertera pada *Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri*. Jika T_a tidak signifikan tetapi T_q menunjukkan garis lengkung kombinasi yang signifikan, dosis yang terbesar (atau terkecil) dari kedua sediaan yang mungkin terlalu besar (atau terlalu kecil). Penghilangan nilai-nilai tersebut dapat menghasilkan penetapan yang absah dengan koefisien faktorial untuk desain yang lebih kecil berikutnya pada *Tabel 6* atau *Tabel 8*. T_q atau $\sum T_q$ yang signifikan secara statistik dapat diabaikan dan semua tingkat dosis dipakai tanpa menyebabkan bias log-potensi M' yang dihitung dari interval keyakinan lebih besar dari 5% apabila kesamaan berikut benar:

$$\frac{T_b^2}{e_b} > \frac{100 T_q^2}{e_q}$$

atau

$$\frac{(\sum T'_b)^2}{e_b} > \frac{100(\sum T'_q)^2}{e_q} \quad (23)$$

tiap T'_b dan T'_q , dihitung dengan T_i (atau y) untuk sediaan tunggal dikali koefisien untuk Baku dalam baris b dan q berurutan. Jika T_a dan T_{ab} keduanya signifikan pada penetapan dengan 2 dosis, satu T_i mungkin di luar daerah linier. Kadang-kadang perkiraan awal atau potensi perkiraan dapat dihitung dari nilai T_i yang tersisa dan desain pertama dalam Tabel 7. Pada penetapan insulin dan obat-obat lain yang responsnya dibuat berpasangan, uji kesejajaran sedemikian tidak peka sehingga dihilangkan. Jika tabung-tabung dalam tiap kumpulan diatur secara sistematis sebagai ganti cara acak pada penetapan mikrobiologi, uji keabsahan dapat mempunyai bias dari pengaruh posisi.

INTERVAL DAN BATAS KEYAKINAN DARI POTENSI

Uji hayati memberikan suatu perkiraan dari potensi sebenarnya dari sediaan uji. Perkiraan tersebut terletak dalam suatu interval keyakinan, yang dihitung sedemikian rupa sehingga kemungkinan tidak lebih dari 1 dalam 20 ($P = 0,05$) bahwa potensi sebenarnya lebih besar dari batas tertinggi interval keyakinan atau lebih rendah dari batas terendah. Mengingat interval tersebut ditentukan oleh sejumlah faktor yang dapat mempengaruhi perkiraan potensi, presisi yang diperlukan untuk sebagian besar uji hayati diberikan dalam monografi dengan istilah interval keyakinan, yang berhubungan secara langsung dengan potensi atau logaritmanya.

Perhitungan umum Meskipun banyak bentuknya, uji hayati dapat digolongkan dalam dua kategori umum: (1) log-potensi dihitung langsung dari harga rata-rata atau perbedaan rata-rata, dan (2) dihitung dari rasio dua statistik.

(1) Bila log-potensi dari suatu penetapan dihitung sebagai rata-rata dari beberapa log-potensi yang diperkirakan mempunyai presisi lebih kurang sama, log-interval keyakinan adalah:

$$L = \frac{2st}{\sqrt{k}} \quad (24)$$

s adalah deviasi baku dari log-potensi perkiraan tunggal, t dibaca dari Tabel 9 dengan derajat bebas n dalam s , dan k adalah banyaknya perkiraan yang dirata-ratakan. Persamaan yang serupa digunakan dan log-potensi dihitung sebagai rata-rata x dari k perbedaan x , dengan deviasi baku s dari suatu x tunggal. Dalam hal manapun, log-potensi M perkiraan terletak ditengah interval keyakinan, sehingga internal keyakinan adalah:

$$X_M = M + \frac{1}{2}L \text{ dan } M = M - \frac{1}{2}L \text{ atau } X_M = M \pm \frac{1}{2}L \quad (25)$$

Batas-batas tertinggi dan terendah diubah menjadi antilogaritma untuk mendapatkan batas-batas potensi yang jelas.

(2) Lebih sering, log-potensi atau potensi dihitung dari suatu rasio dan dalam hal ini panjang dari interval keyakinan dinyatakan sebagai log-interval dalam persamaan

$$L = 2\sqrt{(C-1)(CM'^2 + c'i^2)} \quad (26)$$

Tabel 9

Nilai-nilai t , t^2 , F_i dan X^2 untuk derajat bebas n yang berbeda yang akan dilebihi dengan suatu probabilitas $P = 0,05$ (atau 0,95 rentang keyakinan)*

n	t	$T^2 = F_1$	F_2	F_3	X^2	n	t	$T^2 = F_1$	F_2	F_3	X^2
1	12,706	161,45	-	-	3,84	19	2,093	4,381	3,52	3,13	30,1
2	4,303	18,51	19,00	19,16	5,99	20	2,086	4,351	3,49	3,10	31,4
3	3,182	10,128	9,55	9,28	7,82	21	2,080	4,325	3,47	3,07	32,7
4	2,776	7,709	6,94	6,59	9,49	22	2,074	4,301	3,44	3,05	33,9
5	2,571	6,608	5,79	5,41	11,07	23	2,069	4,279	3,42	3,03	35,2
6	2,447	5,987	5,14	4,76	12,59	24	2,064	4,260	3,40	3,01	36,4
7	2,365	5,591	4,74	4,35	14,07	25	2,060	4,242	3,38	2,99	37,7
8	2,306	5,318	4,46	4,07	15,51	26	2,056	4,225	3,37	2,98	38,9
9	2,262	5,117	4,26	3,86	16,92	27	2,052	4,210	3,35	2,96	40,1
10	2,228	4,965	4,10	3,71	18,31	28	2,048	4,196	3,34	2,95	41,3
11	2,201	4,844	3,98	3,59	19,68	29	2,045	4,183	3,33	2,93	42,6
12	2,179	4,747	3,89	3,49	21,03	30	2,042	4,171	3,32	2,92	43,8
13	2,160	4,667	3,81	3,41	22,36	40	2,021	4,085	3,23	2,84	55,8
14	2,145	4,600	3,74	3,34	23,68	60	2,000	4,001	3,15	2,76	79,1
15	2,131	4,543	3,68	3,29	25,00	120	1,980	3,920	3,07	2,68	146,6

16	2,120	4,494	3,63	3,24	26,30	α	1,960	3,841	3,00	2,60	-
17	2,110	4,451	3,59	3,20	27,59						
18	2,101	4,414	3,55	3,16	28,87						

*adopsi dari bagian-bagian Tabel III hingga IV dari "Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research", R.A. Fisher and F.Yates, Oliver and Boyd, Ltd., Edinburgh.

M' adalah log-potensi relatif seperti telah didefinisikan dalam *Perhitungan Potensi dari suatu Penetapan Tunggal*; i adalah log-interval dosis yang berurutan dan c adalah tetapan karakteristik dari prosedur penetapan. Istilah C tergantung pada ketepatan dengan kemiringan kurva dosis-respons telah ditentukan. (Hal ini kadang-kadang dinyatakan dalam istilah $g = (C - 1)/C$). Dalam penetapan faktorial dihitung sebagai:

$$C = \frac{T_b^2}{(T_b^2 - e_b f s^2 t^2)} \quad (27)$$

s^2 adalah variansi kesalahan dari pengamatan tunggal, t^2 dibaca dari *Tabel 9* dengan derajat bebas dalam s^2 ; f adalah banyaknya respons dalam tiap T_i yang digunakan untuk menghitung T_b dan T_b serta e_b dihitung dengan koefisien faktorial untuk baris b dalam *Tabel 6* hingga *Tabel 8*. Variansi kesalahan s^2 dalam *persamaan 26* tergantung pada desain penetapan, seperti ditunjukkan untuk setiap obat pada bagian selanjutnya. Pada penetapan yang absah C merupakan bilangan positif.

Dalam penetapan dua atau lebih sediaan uji terhadap baku bersama, semuanya dengan kurva dosis-respons yang sejajar dalam batas kesalahan eksperimental, C dapat dihitung dengan variansi kesalahan s^2 untuk penetapan dan dengan kemiringan penetapan sebagai:

$$C = \frac{(\sum T'_b)^2}{(\sum T'_b)^2 - \frac{e_b f h' s^2 t^2}{2}} \quad (28)$$

Faktor kemiringan $T'_b = \sum (x_i T_i)$ atau $\sum (x_i y)$ untuk tiap h' sediaan, termasuk baku, dihitung dengan koefisien faktorial x_i untuk baku dalam baris b yang sesuai dari *Tabel 6* hingga *Tabel 8*. Jika total perlakuan T_i mencakup satu atau lebih penggantian untuk respons yang hilang, ganti $e_b f$ dalam *persamaan 27* atau $e_b f h'/2$ dalam *persamaan 28* dengan $f^2 \sum (x_i^2 / f')$, tiap x_i adalah koefisien faktorial dalam baris b dari *Tabel 6* hingga *Tabel 8*, dalam bab ini, dan f' adalah banyaknya respon dalam T_i yang bersangkutan, sebelum menambahkan pengganti. Dengan C ini, hitung interval keyakinan sebagai :

$$L = 2 \sqrt{(C - 1) (CM'^2 + \frac{c'^2 t^2 h'}{2})} \quad (29)$$

Dalam penetapan yang dihitung dari suatu rasio, log-potensi M yang paling mungkin terletak tidak tepat di

tengah interval keyakinan. Batas keyakinan tertinggi dan terendah dalam logaritma adalah :

$$X_M = \log R + CM' + \frac{1}{2}L \text{ dan } \log R = CM' - \frac{1}{2}L \quad (30)$$

C sering kali agak lebih besar sedikit dari satuan, dan makin tepat cara penetapannya, harga C makin mendekati tepat 1. $R = z_s/z_u$ adalah perbandingan dosis baku dan sediaan uji yang bersesuaian atau potensi perkiraan dari sediaan uji. Batas keyakinan tertinggi dan terendah dalam log-potensi diubah secara terpisah menjadi antilogaritmanya untuk memperoleh potensi yang bersesuaian.

Interval Keyakinan untuk Penetapan Individual

Oleh karena interval keyakinan dapat berbeda dalam rincian dari pola-pola umum di atas, maka hitung untuk tiap penetapan dengan cara-cara khusus yang diberikan di bawah nama bahan pada paragraf berikut.

Penetapan Antibiotik Interval keyakinan dapat dihitung dengan *persamaan 24* dan *persamaan 25*.

Kalsium pantotenat Untuk log-potensi yang diperoleh dengan interpolasi dari kurva baku, interval keyakinan dapat dihitung dengan *persamaan 19* dan *persamaan 24*. Untuk log-potensi yang dihitung dengan *persamaan 8* dan *persamaan 10*, s^2 dapat dihitung dengan *persamaan 15*, C dengan *persamaan 27* atau *persamaan 28*, dan interval keyakinan L dengan *persamaan 26* dan *persamaan 29*.

Injeksi Kortikotropin Hitung log interval keyakinan dengan *persamaan 26* dan *persamaan 27*, koefisien dan tetapan dalam *Tabel 6* untuk penetapan 3 dosis, dan s^2 seperti yang ditentukan dengan *persamaan 13* atau *persamaan 14*.

Digitalis Hitung interval keyakinan sebagai :

$$L = 2 \sqrt{(C - 1) C \left(\frac{\bar{z}_s}{\bar{z}_u} \right)^2 + \left(\frac{f_u}{f_s} \right)} \quad (31)$$

f_u dan f_s adalah banyaknya pengamatan pada sediaan uji dan pada bak, dan

$$C = \frac{\bar{z}_u^2}{\bar{z}_u^2 - \frac{s^2 t^2}{f_u}} \quad (32)$$

ditentukan dengan s^2 dari *persamaan 11*. Batas keyakinan untuk potensi dalam unit F1 adalah :

$$X_{p*} = R \left[C \left(\frac{\bar{z}_s}{\bar{z}_u} \right)^2 \pm \frac{1}{2} L \right] \quad (33)$$

definisi R dapat dilihat pada daftar istilah simbol.

Gonadotropin Korionik Lakukan seperti untuk *Injeksi Korikotropin*.

Heparin Natrium Bila dua penentuan terpisah log-potensi M berbeda lebih dari 0,05; lakukan penetapan tambahan dan hitung variansi kesalahan dari M di antara nilai-nilai N sebagai :

$$s^2 = \frac{\left[\sum M^2 - \frac{(\sum M)^2}{N} \right]}{n} \quad (34)$$

$n = N-1$ derajat kebebasan. Dengan nilai-nilai ini, tentukan interval keyakinan dalam logaritma (L) dengan persamaan 24.

Injeksi Insulin Hitung variasi kesalahan (s^2) dari y dengan persamaan 16 dan C sebagai :

$$C = \frac{T_b^2}{(T_b^2 - s^2 t^2 N)} \quad (35)$$

t^2 dari Tabel 9 tergantung kepada $n = 4(f-1)$ derajat bebas dalam s^2 dan $N = 4f$ adalah jumlah dari perbedaan dalam empat kelompok. Dengan persamaan 26 hitung interval keyakinan L dalam logaritma, dengan $c't^2 = 0,09062$. Batas keyakinan tertinggi dan terendah dalam unit Insulin FI diperoleh dari antilogaritma dari X_M pada persamaan 30.

Injeksi Oksitosin Hitung perkiraan log interval keyakinan dengan persamaan 26, sebagai berikut :

$$C = \frac{(T_2 - T_1)^2}{\left[(T_2 - T_1)^2 \right] - \frac{4(f+1)s^2 t^2}{3}} \quad (36)$$

s^2 ditentukan dengan persamaan 18 dan

$$c' = \frac{4f-1}{8(f+1)} \quad (37)$$

Aktivitas Vitamin B12 Lakukan seperti *Kalsium Pantotenat*.

Kombinasi dari Penetapan yang Berdiri Sendiri

Bila metodenya memungkinkan, tambahan hewan dapat ditambahkan pada penetapan yang kurang presisi hingga hasil-hasil yang digabungkan mengurangi interval keyakinan dalam batas yang ditentukan dalam monografi. Jika diperlukan dua atau lebih penetapan yang berdiri sendiri, masing-masing ditujukan kepada

log-potensi M , harga M digabungkan untuk menentukan potensi rata-rata tertimbang dari sediaan uji. Kecuali pada penetapan *Heparin Natrium* yang log-potensi sama besar disetimbangkan, ketepatan relatif dua atau lebih M terpisah menentukan bobot yang ditentukan untuk setiap nilai dalam menghitung harga rata-rata dan interval keyakinannya.

Sebelum menggabungkan dua atau lebih M terpisah yang diperkirakan, konsistensi bersamanya harus diuji. Bila harga-harga M konsisten, masing-masing interval keyakinannya akan tumpang tindih atau bila tumpang tindihnya kecil, hitung harga pendekatan χ_M^2 . Tentukan dari tiap h penetapan individual suatu bobot w , yang dinyatakan sebagai :

$$w = \frac{4t^2}{L^2} \quad (38)$$

dengan panjang interval keyakinan L yang dihitung dengan persamaan yang sesuai dari bagian terdahulu, dan t^2 dibaca dari Tabel 9 untuk derajat bebas n dalam variansi kesalahan pengujian. Jumlahkan masing-masing bobot untuk memperoleh $\sum w$. Kemudian suatu pendekatan χ^2 dengan $h-1$ derajat bebas ditentukan sebagai :

$$\text{Pendekatan } \chi_M^2 = \frac{\sum (wM^2) - \frac{\{\sum (wM)\}^2}{\sum w}}{\sum w} \quad (39)$$

Untuk dua penetapan dengan log-potensi M_1 dan M_2 dan bobot w_1 dan w_2 , persamaan 35 disederhanakan menjadi :

$$\text{Pendekatan } \chi_M^2 = \frac{w_1 w_2 (M_1 - M_2)^2}{w_1 + w_2} \quad (40)$$

dengan satu derajat bebas. Jika pendekatan χ_M^2 benar-benar terletak di bawah nilai kritis χ^2 dalam Tabel 9, gunakan bobot w dalam menghitung log-potensi rata-rata M dan interval keyakinan L . Jika χ_M^2 mendekati atau melebihi nilai kritis ini, sebagai gantinya gunakan semi-bobot w' (persamaan 47 ketika menghitung M).

Hitung log-potensi rata-rata M dari dua atau lebih penetapan yang sama-sama konsisten sebagai:

$$\bar{M} = \frac{\sum (wM)}{\sum w} \quad (41)$$

Ini adalah nilai tunggal yang paling mungkin di dalam interval keyakinan gabungan dengan panjang L_c ditetapkan sebagai akar dari:

$$L_C^2 = \frac{4t^2}{\sum w} \left[1 + \frac{4}{\sum w^2} \sum \frac{w \{ (\sum w) - w \}}{n'} \right] \quad (42)$$

tiap $n' = n - 4(h-2)/(h-1)$ dan t_L^2 diinterpolasi dari Tabel 9 dengan derajat bebas:

$$n_L = \frac{\sum w^2}{\sum (w^2/n)}$$

Untuk dua penetapan ($h = 2$) dengan log-potensi M_1 dan M_2 dan bobot w_1 dan w_2 , persamaan di atas dapat ditulis kembali sebagai:

$$L_C^2 = \frac{4t_L^2}{\sum w} \left[1 + \frac{4w_1w_2}{\sum w^2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \right] \quad (43)$$

$\sum w = w_1 + w_2$. Apabila L_c interval keyakinan untuk suatu perkiraan kombinasi, tidak melebihi persyaratan dalam monografi, batas keyakinan tertinggi dan terendah dalam $\frac{1}{2} L_c$ di atas dan di bawah M , untuk memperoleh interval keyakinan mendekati 95%.

Jika variasi potensi hasil penetapan antara h penentuan terpisah, seperti diuji dengan χ_M^2 , mencapai atau melebihi $P = 0,05$, beberapa perkiraan ditetapkan semi-bobot w' . Dari bobot w , hitung variansi dari tiap M sebagai:

$$V = \frac{1}{w} = \frac{L^2}{4t^2} \quad (44)$$

Hitung variansi heterogenitas antara penetapan sebagai :

$$v = \frac{\sum M^2 - \frac{(\sum M)^2}{h}}{h-1} - \frac{\sum V}{h} \quad (45)$$

Atau, bila $h = 2$

$$v = \frac{(M_1 - M_2)^2}{2} - \frac{V_1 + V_2}{2} \quad (46)$$

Bila V bervariasi secara jelas hingga v yang dihitung seperti di atas merupakan angka negatif, sebagai gantinya hitung suatu perkiraan v dengan menghilangkan bagian setelah tanda minus pada persamaan 45 dan persamaan 46.

Semi-bobot dinyatakan sebagai :

$$w' = \frac{1}{(V+v)} \quad (47)$$

Substitusi w' dan $\sum w'$ untuk w dan $\sum w$ dalam persamaan 41 untuk memperoleh rata-rata semi-bobot M . Hal ini terletak dekat dengan tengah interval keyakinan dari perkiraan panjang L_c ,

$$L_c^2 = \frac{4t^2}{\sum w'} \quad (48)$$

dan t^2 dari Tabel 9 mempunyai $\sum n$ derajat bebas.

Jika χ_M^2 pada persamaan 39, dari $h = 4$ atau lebih perkiraan M , melebihi tingkat kritis dalam Tabel 9 lebih dari 50%, dan bobot w berbeda kurang dari 30%, h perkiraan dari M dapat diperiksa untuk nilai menyimpang dapat dihilangkan dalam menghitung M dengan w' .

Jika potensi obat ditetapkan berulang kali di suatu laboratorium dengan menggunakan metode uji hayati yang sama, penentuan berturut-turut dari kemiringan b dan variansi kesalahan s^2 dapat tersebar secara acak di dalam kesalahan pengambilan contoh uji di sekitar nilai yang umum untuk setiap parameter. Dengan membuat kurva perkiraan dari penetapan yang berturut-turut pada suatu peta kendali mutu untuk masing-masing statistik dan menghitung nilai tengah dan batas kendali yang menyatakan variasi acak yang diperbolehkan, memungkinkan untuk memeriksa secara terus-menerus konsistensi dari suatu teknik penetapan secara terus-menerus.

Apabila perkiraan dari b dan s dari penetapan tunggal terletak dalam batas kendali, maka dapat diganti dengan rata-rata yang diperoleh laboratorium. Tolak tiap penetapan yang statistiknya berada di luar batas kendali, atau terima penetapan hanya setelah penelitian saksama validitasnya.

Penetapan Gabungan dari Beberapa Sediaan

Setiap monografi menguraikan penetapan dari sediaan uji tunggal terhadap baku. Meskipun tidak diberikan secara tegas, beberapa sediaan uji yang berbeda, sering dimasukkan dalam penetapan yang sama dan masing-masing dibandingkan secara terpisah dengan respons yang sama terhadap baku. Kenyataan ini menjamin bertambahnya jumlah pengamatan dengan baku. Dengan f pengamatan pada tiap tingkat dosis dari masing-masing h sediaan uji yang berbeda, jumlah pengamatan pada tiap tingkat dosis baku dapat bertambah secara menguntungkan, bila h besar, menjadi $f\sqrt{h}$. Aturan ini hanya dapat digunakan sebagai pendekatan di mana perbedaan-perbedaan kecil atau kesetaraan harus dipisah-pisah, dan dalam hal manapun hanyalah bersifat anjuran.

Jika semua dari beberapa penetapan yang dilakukan bersamaan memenuhi persyaratan keabsahan, dan mempunyai kurva log-dosis respons yang linier dengan kemiringan b yang sama dan variansi kesalahan s^2 yang sama dari garis-garis tersebut, kedua nilai statistik tadi dapat dipandang sebagai karakteristik penetapan. Kombinasi semua bukti dari penetapan yang sama menjadi nilai tunggal kemiringan penetapan menghasilkan perkiraan b yang lebih stabil dan dapat dipercaya, dibandingkan jika setiap sediaan uji dianalisis secara terpisah. Demikian pula derajat bebas dan kehandalan dari variasi kesalahan s^2 dapat bertambah. Interval keyakinan yang dihitung dengan nilai-nilai gabungan untuk b dan s^2 lebih kecil dalam rata-rata dibandingkan bila berdasarkan hanya kepada bagian data yang relevan. Untuk perhitungan atau penggunaan perkiraan penetapan yang demikian lihat persamaan 10,

15, 16, 19, 28 dan 29. Potensi perkiraan dengan kemiringan yang dihitung dari sediaan uji tunggal dan baku terletak di dalam bagian dari interval keyakinan

yang dihitung dari gabungan kemiringan untuk seluruh penetapan. Karena didasarkan pada bukti, cara yang terakhir dianggap merupakan perkiraan yang lebih baik.

DAFTAR ISTILAH

Simbol	Keterangan
A	serapan untuk menghitung % pengurangan pertumbuhan bakteri dari pengamatan kekeruhan
b	kemiringan dari garis lurus hubungan respons (y) dengan log-dosis (x) [Persamaan 2b, 4, 5, 6]
c	tetapan untuk menghitung M' dengan persamaan 8 dan 10
c'	tetapan untuk menghitung L dengan persamaan 26 dan 29
ci	tetapan untuk menghitung M' bila dosis ditempatkan seperti tertera pada Tabel 8.
$c'i^2$	tetapan untuk menghitung L bila dosis ditempatkan seperti tertera pada Tabel 8.
C	Simbol untuk menghitung ketepatan dari kemiringan dalam interval keyakinan [Persamaan 27, 28, 35, 36].
χ^2	Tetapan statistik untuk menguji kesignifikanan suatu ketidaksesuaian [Tabel 9].
χ_M^2	χ^2 untuk menguji ketidaksesuaian antara log-potensi perkiraan yang berbeda [Persamaan 39, 40].
e_b	e_i dari baris b dalam Tabel 6 hingga Tabel 8.
$e_b'i$	perkalian dari $\sum (x - \bar{x})^2$ {tabel 5; Persamaan 6}
e_i	jumlah kuadrat dari koefisien faktorial dalam tiap baris dari Tabel 6 dan Tabel 8.
e_q	e_i dari baris q dalam Tabel 6 dan Tabel 8
f	banyaknya respons pada tiap kali tingkat dosis dari suatu sediaan; banyaknya replikat atau kumpulan.
f_s	banyaknya pengamatan pada baku.
f_u	banyaknya pengamatan pada sediaan uji
F_1 hingga F_3	rasio variansi yang diamati dengan derajat bebas 1 sampai 3 dalam pembilang [Tabel 9].
G_1, G_2 dan G_3	perbedaan relatif dalam pengujian untuk nilai yang menyimpang [Tabel 1].
h	banyaknya sediaan uji dalam penetapan ganda.
h'	banyaknya sediaan dalam penetapan ganda, termasuk baku dan h sediaan uji, $h' = h + 1$
i	interval dalam logaritma antara log dosis berurutan, sama untuk baku dan sediaan uji.
k	banyaknya log-potensi perkiraan dalam suatu rata-rata [Persamaan 24; banyaknya perlakuan atau dosis (Tabel 4; Persamaan 1, 13, 15, 16); banyaknya rentang atau kelompok dalam suatu seri [Tabel 2]; banyaknya baris, kolom, dan dosis dalam suatu kuadrat latin tunggal [Persamaan 1a, 16a].
L	panjangnya interval keyakinan dalam logaritma [Persamaan 24, 26, 29, 38], atau dalam pengertian ukuran dari potensi relatif dari pengenceran-pengenceran yang dibandingkan [Persamaan 48]

Simbol	Keterangan
L_c	panjangnya interval keyakinan gabungan [Persamaan 42, 43]
L_c'	panjangnya interval keyakinan untuk rata-rata semi-bobot M [Persamaan 48]
LD_{50}	dosis letal yang diharapkan mematikan 50% dari hewan penetapan yang diuji [Persamaan 2c]
M	log-potensi [Persamaan 2]
M'	log potensi sediaan uji, relatif terhadap potensi perkiraannya.
$\overline{M}$	log potensi rata-rata
n	derajat bebas dalam suatu variansi perkiraan s^2 atau dalam statistik t atau χ^2
n'	banyaknya kuadrat Latin dengan baris-baris yang bersamaan [Persamaan 1a, 16a]
N	banyaknya; misalnya, pengamatan dalam suatu pengujian celah [Tabel 1], atau respon y pada suatu penetapan [Persamaan 16]
P	probabilitas dari pengamatan hasil tertentu, atau dari nilai-nilai tabel statistik, biasanya $P=0,05$ atau 0,95 untuk rentang keyakinan [Tabel 1, 2, 9].
P_*	potensi, P_* = antilog M atau dihitung secara langsung
R	perbandingan dari dosis tertentu sediaan baku terhadap dosis yang sesuai sediaan uji yang sesuai, atau potensi perkiraan sediaan uji [Persamaan 2, 30, 33]
R_*	perbandingan dari rentang yang terbesar pada k rentang dalam suatu seri terhadap jumlah rentang [Tabel 2]
$s = \sqrt{s^2}$	simpangan baku dari unit respons, juga dari log-potensi perkiraan tunggal dalam penetapan langsung [Persamaan 24]
s^2	variansi kesalahan dari unit respons.
S_i	log-dosis baku [Tabel 6, 7]
Σ	jumlah dari.
t	t studen untuk n derajat bebas dan probabilitas $P = 0,05$ [Tabel 9].
T	jumlah dari y respons dalam satu penetapan [Persamaan 16]
T'	jumlah yang tidak lengkap untuk suatu penetapan dalam kelompok acak dengan satu pengamatan yang hilang [Persamaan 1]
T_1	$\Sigma (y)$ untuk hewan percobaan yang disuntik dengan sediaan baku pada hari pertama [Persamaan 18, 36]
T_2	$\Sigma (y)$ untuk hewan percobaan yang disuntik dengan sediaan baku pada hari kedua [Persamaan 18, 36]
T_a	T_i untuk perbedaan dalam respons terhadap baku dan sediaan uji [Tabel 6 hingga Tabel 8]
T_{ab}	T_i untuk menguji perbedaan kemiringan antara sediaan baku dan sediaan uji [Tabel 6 hingga Tabel 8]
T_b	T_i untuk menguji kelengkungan yang berlawanan dalam kurva-kurva untuk baku dan sediaan uji [Tabel 6 hingga Tabel 8]

Simbol	Keterangan
T_b'	$\sum (X_i T_i)$ atau $\sum (X_i Y)$ untuk menghitung kemiringan dari kurva log-dosis respons [Persamaan 10, 23, 28].
T_i	jumlah dari hasil kali T_i dengan koefisien faktorial yang sesuai dalam masing-masing baris dari Tabel 6 hingga Tabel 8.
T_q	T_i untuk menguji kelengkungan yang serupa dalam kurva-kurva untuk baku dan sediaan uji [Tabel 6 hingga Tabel 8]
T_r	baris atau total kumpulan dalam penetapan dengan kumpulan acak [Persamaan 16]
T_r'	total yang tidak lengkap untuk kumpulan acak dengan suatu pengamatan yang hilang dalam Persamaan 1.
T_i	total dari f respons y untuk dosis sediaan [Tabel 6 hingga Tabel 8; Persamaan 6, 13, 14, 16].
T_i'	Total yang tidak lengkap untuk perlakuan dengan suatu pengamatan yang hilang dalam Persamaan 1.
U_i	log dosis sediaan uji [Tabel 6 hingga Tabel 8]
v	Variansi untuk heterogenitas antara penetapan [Persamaan 45]
$T = \frac{1}{w}$	Variansi M individual [Persamaan 44 hingga persamaan 47]
w	bobot yang ditetapkan untuk M untuk penetapan individual [Persamaan 38], atau untuk suatu probit untuk menghitung LD_{50} [Persamaan 2a, 2b]
w'	semi-bobot untuk tiap M dalam suatu seri penetapan [Persamaan 47, 48]
x	log-dosis obat dalam uji hayati [Persamaan 5]; juga perbedaan antara dua log-dosis ambang pada hewan yang sama [Persamaan 12]
x^*	koefisien untuk menghitung respons terendah dan tertinggi yang diharapkan Y_L dan Y_H dalam kurva log-dosis respons [Tabel 4; Persamaan 3]
x_i	koefisien faktorial untuk perkalian $(x - \bar{x})$ untuk menghitung kemiringan dari garis lurus [Tabel 5; Persamaan 6]
$\bar{x}$	log-dosis rata-rata [Persamaan 5]
$\bar{x}_s$	log-dosis rata-rata untuk baku [Persamaan 9]
$\bar{x}_u$	log-dosis rata-rata untuk sediaan uji [Persamaan 9]
X	log-potensi dari suatu unit respons, sebagai interpolasi dari suatu kurva baku [Persamaan 7a, 7b, 19]
X_M	batas keyakinan untuk suatu log potensi M perkiraan [Persamaan 25, 30]
χ_p^*	batas keyakinan untuk potensi perkiraan langsung P^* seperti tertera pada penetapan Digitalis [Persamaan 33]
y	respons individual yang diamati terhadap dosis obat dalam unit yang digunakan dalam menghitung potensi dan variansi kesalahan [Persamaan 13 hingga Persamaan 16]; perbedaan unit antara respons berpasangan dalam penetapan 2 dosis [Persamaan 17, 18]

Simbol	Keterangan
$y_1, \dots, y_N$	Respons yang diamati terdapat dalam daftar menurut urutan besarnya, untuk menghitung G_1 , G_2 atau G_3 dalam <i>Tabel 1</i> .
y'	penggantian untuk nilai yang hilang [<i>Persamaan 1</i>]
$\bar{y}$	respons rata-rata dalam satu kelompok atau penetapan [<i>Persamaan 5</i>]
y_t	respons rata-rata terhadap perlakuan tertentu [<i>Persamaan 36</i>]
Y	respons perkiraan dari hubungan dosis respons sering dengan penilaian subskrip [<i>Persamaan 3</i> hingga <i>Persamaan 5</i>]
z	Penetapan dosis ambang secara langsung dengan titrasi (seperti tertera pada penetapan <i>Digitalis</i>) [<i>Persamaan 11</i>]
$\bar{z}$	Dosis ambang rata-rata dalam suatu kumpulan seperti tertera pada penetapan <i>Digitalis</i> [<i>Persamaan 31, 32, 33</i>].

PENETAPAN AKTIVITAS VITAMIN B12 <91>

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Larutan uji Ukur atau timbang saksama sejumlah zat uji, bila perlu telah diserbukhaluskan, masukkan ke dalam wadah yang sesuai berisi larutan pengekstraksi. Untuk tiap g atau ml zat uji diperlukan 25 ml larutan pengekstraksi yang dibuat segar. Tiap 100 ml pengekstraksi mengandung 1,29 g *dinatrium fosfat P*, 1,1 g *asam sitrat anhidrat P* dan 1,0 g *natrium metabisulfat P* dalam air. Campuran dipanaskan dalam otoklaf pada suhu 121° selama 10 menit. Biarkan partikel yang tidak larut mengendap, saring atau sentrifus jika perlu. Encerkan sejumlah alikot jernih dengan air hingga larutan uji akhir mengandung vitamin B₁₂ dengan aktivitas lebih kurang setara dengan aktivitas *Larutan baku sianokobalamin*, yang dimasukkan ke dalam tabung penetapan kadar.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI*, larutkan dalam *etanol P* 25% hingga kadar 1,0 µg per ml. Simpan dalam lemari pendingin.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dengan air hingga volume sedemikian rupa hingga setelah masa inkubasi seperti tertera pada *Prosedur*, perbedaan transmitans antara blangko terinokulasi dan aras 5,0 ml *Larutan baku* tidak kurang dari yang setara dengan perbedaan 1,25 mg bobot sel kering. Kadar ini biasanya antara 0,01 ng dan 0,04 per ml *Larutan baku*. Buat larutan baku segar untuk setiap penetapan kadar.

Larutan persediaan media basal Buat media sesuai formula dan cara berikut: Campuran dehidrat yang mengandung komponen sama dapat digunakan dengan syarat ketika dikonsitusi menurut ketentuan yang tercantum pada etiket, memberikan suatu media yang

sebanding dengan yang diperoleh dari formula berikut ini. Tambahkan menurut urutan dalam daftar, larutkan secara hati-hati *L-sistin P* dan *L-triptofan P* dalam *asam klorida P* sebelum penambahan delapan larutan berikutnya dalam larutan yang diperoleh. Tambahkan 10 ml air, campur, dan larutkan *dekstrosa anhidrat P*, *natrium asetat P* dan *asam askorbat P*. Saring jika perlu, tambahkan *Larutan polisorbit 80*, atur pH larutan antara 5,5 dan 6,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* dan tambahkan air murni hingga 250 ml.

<i>L-Sistin P</i>	0,1	g
<i>L-Triptofan P</i>	0,05	g
<i>Asam klorida 1 N</i>	10	ml
<i>Larutan adenin-guanin-urasil</i>	5	ml
<i>Larutan xantin</i>	5	ml
<i>Larutan vitamin I</i>	10	ml
<i>Larutan vitamin II</i>	10	ml
<i>Larutan garam A</i>	5	ml
<i>Larutan garam B</i>	5	ml
<i>Larutan asparagin</i>	5	ml
<i>Larutan kasein terhidrolisis asam</i>	25	ml
<i>Dekstrosa anhidrat P</i>	10	g
<i>Natrium asetat anhidrat P</i>	5	g
<i>Asam askorbat P</i>	1	g
<i>Larutan polisorbit 80</i>	5	ml

Larutan kasein terhidrolisis asam Buat seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat <121>*.

Larutan asparagin Larutkan 2,0 g *L-asparagin P* dalam air hingga 200 ml. Simpan di bawah lapisan toluen dalam lemari pendingin.

Larutan adenin-guanin-urasil Buat seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat <121>*.

Larutan xantin Suspensikan 200 mg xantin dalam 30 ml hingga 40 ml air, panaskan hingga suhu lebih kurang 70°, tambahkan 6,0 ml *amonium hidroksida 6 N*, aduk sampai zat padat melarut. Dinginkan dan

tambahkan air hingga 200 ml. Simpan di bawah lapisan toluen dalam lemari pendingin.

Larutan garam A Larutkan 10 g kalium fosfat monobasa P dan 10 g kalium fosfat dibasa P dalam air hingga 200 ml. Tambahkan 2 tetes asam klorida P dan Simpan di bawah lapisan toluen.

Larutan garam B Larutkan 4,0 g magnesium sulfat P; 0,20 g natrium klorida P; 0,20 g besi(II) sulfat P dan 0,20 g mangan sulfat P dalam air hingga 200 ml. Tambahkan 2 tetes asam klorida P dan simpan di bawah lapisan toluen.

Larutan polisorbit 80 Larutkan 20 g polisorbit 80 P dalam etanol P hingga 200 ml. Simpan dalam lemari pendingin.

Larutan vitamin I Larutkan 10 mg riboflavin P, 10 mg tiamin hidroklorida P, 100 µg biotin P dan 20 mg niasin P dalam asam asetat glasial 0,02 N hingga 400 ml. Simpan terlindung dari cahaya dan di bawah lapisan toluen dalam lemari pendingin.

Larutan Vitamin II Larutkan 20 mg asam para-amino benzoat P, 10 mg kalsium pantotenat P, 40 mg piridoksin hidroklorida P, 8 mg piridiksamin hidroklorida P dan 2 mg asam folat P dalam larutan etanol netral P (1 dalam 4) hingga 400 ml. Simpan terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Sediaan sari tomat Sentrifus dari tomat dalam kaleng yang dapat diperoleh di perdagangan hingga hampir seluruh daging buah terpisah. Suspensikan bahan penyaring analitik lebih kurang 5 g per liter ke dalam beningan dan saring dengan bantuan pengurangan tekanan melalui lapisan bahan penyaring. Ulangi jika perlu, hingga diperoleh filtrat jernih berwarna jerami. Simpan di bawah lapisan toluen dalam lemari pendingin.

Media Biakan [Catatan Campuran dehidrat yang mengandung komponen sama dapat digunakan dengan syarat jika dikonsitusi menurut ketentuan yang tercantum pada etiket memberikan suatu media yang sebanding dengan yang diperoleh dari formula berikut ini.] Larutkan 0,75 g ekstrak ragi P larut-air; 0,75 g pepton kering P; 1,0 g dekstrosa anhidrat P dan 0,20 g kalium fosfat monobasa P dalam 60 ml hingga 70 ml air. Tambahkan 10 ml Larutan sari tomat dan 1 ml Larutan polisorbit 80. Atur pH larutan 6,8 dengan natrium hidroksida 1 N dan tambahkan air hingga 100 ml. Masukkan 10 ml larutan dalam tabung reaksi dan tutup dengan kapas, sterilkan tabung dan isinya dalam otoklaf pada suhu 121° selama 15 menit. Dinginkan secepat mungkin untuk menghindari pembentukan warna akibat panas berlebih.

Media suspensi Encerkan sejumlah volume Larutan persediaan media basal, dengan air sama banyak. Masukkan 10 ml larutan ke dalam tabung reaksi. Sterilkan dan dinginkan seperti tertera pada Media biakan.

Biakan persediaan *Lactobacillus leichmannii* Tambahkan 1,0 g hingga 1,5 g agar ke dalam 100 ml Media biakan panaskan diatas tangas uap, sambil diaduk hingga agar melarut. Masukkan lebih kurang 10 ml larutan panas dalam tabung reaksi, tutup dan sterilkan pada suhu 121° selama 15 menit dalam otoklaf (dengan

pengatur suhu) dan biarkan tabung dingin dengan posisi tegak. Inokulasi dengan cara tusukan tiga atau lebih tabung dengan biakan murni *Lactobacillus leichmannii* (sebelum menggunakan pertama kali biakan segar dalam penetapan ini, lakukan pemindahan biakan paling sedikit 10 kali berturut-turut selama 2 minggu). Inkubasi selama 16 - 24 jam pada suhu yang dipilih antara 30° dan 40°, usahakan tetap dalam $\pm 0,5$ dan akhirnya simpan dalam lemari pendingin. Buat biakan segar dalam agar tegak paling sedikit tiga kali tiap minggu dan tidak boleh digunakan untuk pembuatan inokulum jika berumur lebih dari empat hari. Aktivitas jasad renik dapat ditingkatkan dengan memindahkan biakan tegak tiap hari atau tiap 2 hari, untuk mencapai tingkat dimana ruahan dalam inokulum cair dapat diamati 2 - 4 jam setelah inokulasi. Biakan yang tumbuh lambat, jarang memberikan kurva respons yang sesuai dan dapat memberikan hasil yang salah.

Inokulum [Catatan Suspensi beku *Lactobacillus leichmannii* dapat digunakan sebagai biakan induk, dengan syarat menghasilkan inokulum seperti biakan segar.] Pindahkan sel dari biakan induk *Lactobacillus leichmannii*, ke dalam 2 tabung steril masing-masing berisi 10 ml media biakan. Inkubasi biakan selama 16 - 24 jam pada suhu yang dipilih antara 30° dan 40°; pertahankan suhu tetap dalam $\pm 0,5$ °. Secara aseptik sentrifus biakan dan enaptuangkan beningan. Suspensikan sel dari biakan dalam 5 ml Media suspensi steril dan campur. Tempatkan volume dengan media suspensi steril sedemikian rupa hingga enceran (1 dalam 20) dalam larutan natrium klorida P 0,9% memberikan transmitrans 70% jika diukur pada panjang gelombang lebih kurang 530 nm menggunakan larutan natrium klorida P 0,9% sebagai blangko. Buat pengenceran (1 dalam 400) suspensi yang telah diukur menggunakan Larutan persediaan media basal dan gunakan untuk inokulum uji (Enceran ini dapat diubah bila perlu hingga diperoleh respons uji yang diinginkan).

Kalibrasi spektrofotometer Tera panjang gelombang spektrofotometer secara berkala, menggunakan sel panjang gelombang baku atau alat yang sesuai. Sebelum membaca setiap pengujian, kalibrasi spektrofotometer untuk transitans 0% dan 100% menggunakan air dengan panjang gelombang yang diatur pada 530 nm.

Prosedur Bersihkan semua alat secermat mungkin, sebaiknya dilanjutkan dengan pemanasan pada suhu 250° selama 2 jam untuk tabung reaksi kaca tahan panas dengan ukuran lebih kurang 20 mm x 150 mm dan alat kaca lainnya, karena kepekaan yang tinggi dari jasad renik uji terhadap spora bahan pencuci. Tambahkan dalam tiap tabung dari 2 seri tabung reaksi berturut-turut 1,0 ml; 1,5 ml; 2,0 ml; 3,0 ml; 4,0 ml dan 5,0 ml Larutan baku. Pada tiap tabung ini dan 4 tabung kosong yang serupa tambahkan 5,0 ml Larutan persediaan media basal dan air hingga 10 ml. Letakkan 1 seri tabung berisi Larutan baku dan Larutan uji di dalam satu rak dan seri kedua dalam rak lain atau bagian dari rak, sebaiknya letakkan urutan tabung secara acak. Tutup tabung untuk menghindari kontaminasi bakteri dan sterilkan dalam otoklaf pada suhu 121° selama 5 menit, bila perlu atur

supaya suhu tersebut tercapai tidak lebih dari 10 menit dengan cara memanaskan otoklaf sebelumnya. Dinginkan secepat mungkin untuk menghindari pembentukan warna media akibat panas berlebihan. Lakukan upaya untuk mempertahankan sterilitas dan pendinginan secara seragam selama penetapan kadar, karena letak tabung yang terlalu berdekatan dalam otoklaf dapat menyebabkan kecepatan pemanasan yang bervariasi.

Secara aseptik tambahkan ke dalam tiap tabung 0,5 ml *Inokulum* kecuali 2 dari 4 tabung yang tidak berisi *Larutan baku* (blangko tidak terinokulasi). Inkubasi tabung pada suhu antara 30° dan 40° pertahankan suhu tetap dalam $\pm 0,5^\circ$ selama 16 - 24 jam.

Hentikan pertumbuhan dengan cara pemanasan pada suhu tidak kurang dari 80° selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang. Goyangkan isinya, dan ukur transmitans dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 530 nm. Pengamatan dilakukan beberapa detik setelah digoyang, bila transmitans tetap selama 30 detik atau lebih. Lakukan pembacaan untuk tiap tabung dalam selang waktu yang hampir sama.

Dengan mengatur transitans pada 100 untuk blangko tidak terinokulasi, baca transmitans dari blangko terinokulasi. Jika perbedaan lebih besar dari 5% atau jika terkontaminasi dengan jasad renik lain abaikan hasil penetapan.

Dengan mengatur transmitans pada 100% untuk blangko tidak terinokulasi, baca transmitans tiap tabung lain. Abaikan hasil penetapan bila kemiringan kurva baku menunjukkan masalah sensitivitas.

Perhitungan Buat kurva baku antara konsentrasi dan respons dengan cara berikut. Periksa dan abaikan tiap transitans yang menyimpang. Untuk tiap tingkat kadar baku, hitung respons dari jumlah harga duplikasi transmitans (Σ) sebagai selisih, $y = 2,00 - \Sigma$. Buat kurva dengan respons pada ordinat kertas grafik terhadap logaritma volume dalam ml dari *Larutan baku* dalam ml tiap tabung pada absis menggunakan ordinat baik skala aritmetika atau logaritmik, sehingga diperoleh garis mendekati lurus yang lebih baik. Gambar garis lurus atau kurva yang paling mendekati titik yang diperoleh.

Hitung respons y , dengan menambah bersama dua transmitans untuk tiap kadar *Larutan uji*. Baca dari kurva baku logaritma volume *Larutan baku* yang sesuai untuk tiap harga y yang terletak dalam rentang titik terendah dan tertinggi dari baku. Kurangkan dari tiap logaritma yang diperoleh dari logaritma volume dalam ml dari *Larutan uji* untuk memperoleh perbedaan, x , untuk tiap tingkat dosis. Hitung harga rata-rata dari x untuk tiap 3 atau lebih tingkat dosis untuk memperoleh $\bar{x} = M'$, log potensi relatif dari *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam μg , *Sianokobalamin BPF1* sesuai dengan sianokobalamin dalam sediaan uji dengan persamaan $\text{antilog } M = \text{antilog } (M' + \log R)$, R adalah jumlah dalam μg sianokobalamin dalam tiap mg (kapsul atau tablet) yang digunakan.

Replikasi Ulangi seluruh penetapan sekurang-kurangnya satu kali menggunakan *Larutan uji* yang dibuat terpisah. Jika perbedaan antara dua log potensi M

tidak lebih dari 0,08, harga rata-rata. M , adalah log potensial sediaan uji, seperti tertera pada *Penetapan Aktivitas Vitamin B₁₂ dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika dua penetapan berbeda lebih dari 0,08, lakukan satu atau lebih penetapan tambahan. dari harga rata-rata dua atau lebih harga M yang tidak berbeda lebih dari 0,15 hitung potensi rata-rata *Larutan uji*.

PENETAPAN GOLONGAN DARAH ABO DONOR <101>

Antigen sel darah merah dalam darah dan antibodi dalam serum atau plasma ditentukan dengan cara manual atau otomatis.

Cara manual, ambil beberapa ml darah tanpa anti koagulan dan biarkan menjendal. Buang serum dan suspensikan sel darah merah tersebut hingga kadar 2% - 3% dalam larutan *natrium klorida* P 0,9 % steril.

Cara otomatis, ambil beberapa ml darah, hindari penjendalan dengan menambahkan 1 bagian volume larutan *dikalium edetat* P 10 % untuk tiap 32 bagian volume darah yang diuji. Pisahkan plasma dan komponen sel dan buat suspensi sel darah merah dalam larutan *natrium klorida* P 0,9 % yang sesuai untuk jenis alat yang digunakan.

Uji Antigen

Buat campuran terpisah suspensi sel darah merah masing-masing dengan *Pereaksi golongan darah anti A*, *Pereaksi golongan darah anti-B* dan *Pereaksi golongan darah anti-A, B (golongan O)*, dengan spesifisitas yang telah ditunjukkan dengan uji menggunakan sel darah merah yang diketahui golongan A, B dan O, dan tentukan antigen yang ada dengan aglutinasi.

Uji Manual Campur 1 bagian volume *Pereaksi golongan darah ABO* yang sesuai dengan 1 bagian volume suspensi sel darah merah dalam tabung reaksi. Diamkan tabung pada suhu ruang selama 1 - 2 jam dan goyang tabung perlahan-lahan agar endapan terbagi merata. Amati aglutinasi secara makroskopis.

Uji Otomatis Lakukan uji dengan peralatan otomatis, sesuai ketentuan pabrik. Campur suspensi sel darah merah dengan *Pereaksi golongan darah ABO* yang sesuai. Diamkan agar terbentuk aglutinasi, tentukan tingkat aglutinasi secara visual dengan menampung endapan/aglutinat diatas kertas saring atau dengan detektor fotometrik yang sesuai dilengkapi alat perekam otomatis.

Uji Antibodi

Buat campuran terpisah serum atau plasma dengan suspensi sel darah merah manusia golongan A (sub golongan A₁ dan A₂), golongan B dan golongan O dan tentukan antibodi yang ada dengan pola aglutinasi cara manual atau otomatis seperti tertera pada *Uji Antigen*.

Jika cara di atas digunakan untuk menetapkan golongan darah penerima dan bukan untuk pemeriksaan donor, harus diperhatikan bahwa perkembangan antibodi tidak sempurna pada bayi umur kurang dari 1 tahun; dalam hal ini golongan darah pada anak hanya berdasarkan pada antigen yang terdapat dalam sel darah merah.

Pereaksi Golongan Darah ABO

[Catatan Pereaksi golongan darah ABO pada umumnya dipilih atas dasar kesesuaian penggunaan dalam uji manual.] Jika pereaksi akan digunakan untuk uji otomatis, kesesuaian pereaksi diperkirakan dengan melakukan uji otomatis menggunakan sejumlah besar suspensi sel darah merah golongan ABO yang berbeda termasuk sub golongan A₁, A₂, A₂B dan Ax.

Pereaksi golongan darah ABO berasal dari serum atau plasma defibrinasi dari donor terpilih yang mempunyai golongan darah ABO yang sengaja diimunisasi dengan sel darah merah atau senyawa spesifik dari golongan darah atau sub golongan darah yang sesuai. Sebagai pengganti dapat berasal dari serum hewan atau biakan limfosit mamalia. Sediaan yang berasal dari darah manusia harus bebas dari antigen permukaan hepatitis B yang diuji dengan metode yang peka.

Pereaksi golongan darah ABO dapat berupa cairan atau hasil konstitusi pereaksi kering. Pereaksi cair jernih atau sedikit opalesen, warna kekuningan atau tidak berwarna dan tidak keruh dapat mengandung pengawet antimikroba yang sesuai. Pereaksi kering berupa serbuk warna kuning pucat atau padatan rapuh.

Pereaksi golongan darah ABO terdiri dari tiga jenis yaitu, pereaksi golongan darah anti A, pereaksi golongan darah anti B dan pereaksi golongan darah anti A, B (golongan O).

Pereaksi golongan darah anti-A mengaglutinasi sel darah merah manusia yang mengandung antigen A, meliputi sub golongan A₁ dan A₂, tetapi jarang membentuk aglutinasi dengan sel darah merah golongan Ax. Pereaksi ini dapat mengaglutinasi sel darah merah golongan A dan AB meliputi sub golongan A₁, A₂, A₁B dan A₂B tetapi tidak mengaglutinasi sel darah merah sub golongan Ax atau Ax.B. Pereaksi tidak mengaglutinasi sel darah merah manusia yang tidak mengandung antigen A, yaitu sel darah merah golongan O dan B. Pereaksi tidak menunjukkan aglutinasi dalam kondisi seperti tertera pada penggunaan untuk tiap kumpulan sel yang lengkap dari golongan darah O dan B yang dipilih mengandung antigen sel darah merah dengan rentang luas atau mengandung antibodi terhadap protein serum faktor Gm atau Km. Pereaksi tidak mengaglutinasi sel darah merah golongan O atau B yang dilapisi IgG.

Pereaksi golongan darah anti-B mengaglutinasi sel darah merah manusia yang mengandung antigen B yaitu sel darah merah golongan B dan AB termasuk sub golongan A₁B dan A₂B. Pereaksi tidak membentuk aglutinasi dengan sel darah merah yang tidak mengandung antigen B yaitu sel darah merah golongan O dan A termasuk sub golongan A₁ dan A₂. Pereaksi

tidak membentuk aglutinasi dalam kondisi seperti tertera pada penggunaan untuk tiap kumpulan sel yang lengkap dari golongan darah O dan A yang dipilih mengandung antigen sel darah merah dengan rentang luas atau mengandung antibodi terhadap protein serum faktor Gm atau Km. Pereaksi tidak mengaglutinasi golongan darah merah O atau A yang dilapisi IgG.

Pereaksi golongan darah anti-A, B (golongan O) mengaglutinasi sel darah merah manusia yang mengandung antigen A atau B, yaitu mengaglutinasi sel darah merah golongan A, B dan AB termasuk sub golongan A₁, A₂, Ax, A₁B, A₂B dan Ax B. Pereaksi tidak mengaglutinasi sel darah merah manusia yang tidak mengandung antigen A atau B yaitu sel darah merah golongan O. Pereaksi tidak menunjukkan aglutinasi dalam kondisi seperti tertera pada penggunaan untuk tiap kumpulan sel yang lengkap dari golongan darah O yang dipilih mengandung antigen dalam sel darah merah atau yang mengandung antibodi terhadap protein serum faktor Gm atau Km. Pereaksi tidak mengaglutinasi sel darah merah golongan O yang dilapisi IgG.

Baku pembanding Serum Golongan Darah Anti-A Manusia BPFI; Serum Golongan Darah Anti-B Manusia BPFI; Serum Golongan Darah Anti A, B Manusia BPFI.

Pereaksi golongan darah ABO bila perlu direkonstitusi seperti tertera pada etiket, memenuhi syarat sebagai berikut:

AVIDITAS Pada kaca obyek, campur sejumlah volume sediaan uji dengan volume sama suspensi 5% - 10%. Suspensi sel darah merah dari masing-masing golongan atau sub golongan; gunakan secara terpisah untuk masing-masing tipe sel darah. Waktu yang diperlukan hingga aglutinasi yang timbul pertama (bila dilihat dengan mata telanjang) tidak lebih dari 2 kali dari waktu yang diperlukan bila digunakan Serum golongan darah BPFI yang sesuai.

Pereaksi golongan darah anti A Gunakan sel darah merah manusia dari sub golongan A₁, A₂B dan bila perlu sub golongan A₂ dan A₁B, baku yang sesuai yaitu Serum Golongan Darah Anti A Manusia BPFI.

Pereaksi golongan darah anti B Gunakan sel darah merah manusia dari sub golongan B, baku yang sesuai yaitu Serum Golongan Darah Anti B Manusia BPFI.

Pereaksi golongan darah anti A, B (Golongan O) Gunakan sel darah merah manusia dari sub golongan A₁, A₂ dan golongan B, baku yang sesuai yaitu Serum Golongan Darah Anti A, B Manusia BPFI.

Lakukan prosedur yang tertera di atas pada suhu 20° - 25° menggunakan sel darah merah sub golongan Ax; aglutinasi pertama yang timbul terlihat dengan mata telanjang tidak lebih dari 2 menit.

POTENSI Potensi pereaksi golongan darah ABO ditetapkan dengan membandingkan aktivitas antibodi aglutinin salin dengan Serum Golongan Darah BPFI atau dengan baku lain yang potensinya telah dibakukan dengan baku BPFI yang sesuai.

Lakukan titrasi pereaksi uji dan sediaan baku secara bersamaan terhadap suspensi sel darah merah manusia dari golongan atau sub golongan di bawah ini.

Pereaksi golongan darah Anti-A Tidak kurang dari 64 unit antibodi anti-A per ml; untuk tiap tipe sel darah merah terhadap yang dititrasi, titer pereaksi uji tidak kurang dari seperempat dari titer *Serum golongan darah anti-A manusia BPFI* yang telah direkonstitusi.

Gunakan sel darah merah sub golongan A₁, A₂B dan sebaiknya menggunakan juga sub golongan A₂ dan A₁B.

Pereaksi golongan darah Anti-B Tidak kurang dari 64 unit antibodi anti-B per ml; titer pereaksi uji tidak kurang dari seperempat titer *Serum Golongan Darah anti-B manusia BPFI* yang telah direkonstitusi. Gunakan sel darah merah manusia golongan B.

Pereaksi golongan darah Anti-A, B (golongan O) Tidak kurang dari 64 unit antibodi anti-A dan antibodi anti-B per ml; titer pereaksi uji tidak kurang dari seperempat titer *Serum golongan darah anti-A, B manusia BPFI* yang telah direkonstitusi.

Gunakan sel darah merah manusia sub golongan A₁ dan A₂ dan golongan B.

Pereaksi golongan darah anti-A, B yang tidak diencerkan memberikan aglutinasi yang mudah dideteksi dengan sekurang-kurangnya satu contoh sel darah merah sub golongan Ax.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril tertutup kedap. *Pereaksi golongan darah ABO* cair yang mengandung pengawet antimikroba, simpan dalam keadaan beku, sebaiknya pada suhu di bawah -30°.

Pereaksi golongan darah ABO cair yang mengandung pengawet antimikroba, simpan pada suhu 2° hingga 8°; hindari pembekuan kecuali pengawet antimikroba tersebut tidak merusak sediaan dalam keadaan beku.

Pereaksi golongan darah ABO kering disimpan pada suhu tidak lebih dari 20°.

PENETAPAN GOLONGAN Rh DONOR <111>

Antigen sel darah merah dalam darah dapat ditentukan dengan cara manual atau otomatis. Mengingat antibodi sistem Rh hanya ditemukan dalam darah manusia, yang telah diimunisasi dengan sel darah merah manusia yang mengandung antigen Rh, dengan sengaja atau tidak sengaja, maka dalam penetapan golongan Rh donor adalah penting hanya bergantung pada reaksi sel darah merah.

Untuk uji manual atau otomatis buat suspensi sel darah merah manusia seperti tertera pada *Penetapan Golongan Darah ABO Donor* <101>, untuk uji manual gunakan suspensi darah yang sesuai yang telah dicegah dari penjendalan dengan penambahan anti koagulan yang sesuai.

[Catatan Bila dilakukan uji anti globulin tidak langsung buat suspensi sel darah merah 10%.]

Uji Antigen D Campur suspensi sel darah merah dengan IgM, *Pereaksi golongan darah anti-D* atau dengan IgG, *Pereaksi golongan darah anti-D*, dengan spesifisitas yang telah ditunjukkan pada uji sel darah

merah positif-D (sebaiknya genotipe R₁r) dan sel darah merah negatif-D dan tentukan antigen anti-D jika dengan cara aglutinasi. Jika digunakan pereaksi IgG, perlu dilakukan peningkatan aglutinasi dengan penambahan enzim proteolitik yang sesuai atau albumin serum sapi atau dengan uji sel darah merah yang telah disensitisasi dengan pereaksi antiglobulin.

Uji manual Gunakan satu dari beberapa cara berikut. Fenotipe D^u jarang terdeteksi dengan menggunakan IgM *pereaksi golongan darah anti D*; maka gunakan IgG *pereaksi golongan darah anti D*, sebaiknya sesuai dengan metode (i) atau (iii) berikut:

Menggunakan IgM, *pereaksi golongan darah anti-D* Campur 1 bagian volume pereaksi dengan 1 bagian volume suspensi sel darah merah dalam tabung reaksi. Inkubasi tabung pada suhu 37° selama 1 - 2 jam dan ketuk perlahan-lahan hingga endapan sel terdispersi. Amati aglutinasi dalam tabung secara makroskopik.

Menggunakan IgG, *pereaksi golongan darah anti D*.

i. Campur 1 bagian volume pereaksi dengan 1 bagian volume suspensi sel darah merah dalam tabung reaksi dan tambahkan sejumlah volume suspensi sediaan papain teraktivasi yang sesuai 0,5% pada pH 5,4. Inkubasi tabung pada suhu 37° selama 30 menit dan ketuk perlahan-lahan hingga endapan sel tersebar merata. Amati aglutinasi dalam tabung secara makroskopik.

ii. Campur 1 bagian volume pereaksi dengan 1 bagian volume suspensi sel darah merah dalam tabung reaksi. Inkubasi tabung pada suhu 37° selama 1 jam, kemudian tambahkan 1 bagian volume larutan *albumin serum sapi P* 30% untuk menggantikan beningan yang kontak dengan endapan sel darah merah, dan jaga agar endapan sel darah merah tidak terganggu. Inkubasi kembali tabung pada suhu 37° selama 30 menit dan tutup perlahan-lahan hingga endapan sel terdispersi. Amati aglutinasi dalam tabung secara makroskopik.

iii. Lakukan uji antiglobulin tidak langsung dengan membuat suspensi sel darah merah 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% sebagai berikut. Tambahkan 4 bagian volume pereaksi ke dalam 2 bagian volume suspensi sel darah merah. Inkubasi tabung pada suhu 37° selama 45 menit. Buat kontrol positif menggunakan sel darah merah positif-D yang diketahui (sebaiknya genotipe R₁r) dan buat kontrol negatif menggunakan sel negatif-D yang diketahui. Setelah inkubasi, cuci sel uji dan sel kontrol 4 kali dengan larutan *natrium klorida P* 0,9%, tiap kali buang cairan beningan sesempurna mungkin. Suspensikan kembali sel dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga diperoleh suspensi padatan darah lebih kurang 10%. Campur 1 tetes suspensi ini dengan volume sama pereaksi anti IgG manusia yang sesuai dengan pengenceran yang sesuai pada pelat tetes. Goyang pelat tetes perlahan-lahan, amati reaksi positif berupa aglutinasi yang timbul setelah 5 menit (setelah waktu tersebut, besar kemungkinan terbentuk aglutinasi tidak khas). Dengan cara lain, cuci sel uji dan sel kontrol dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% secara manual atau dengan alat mekanik otomatis, dan kemudian tambahkan sejumlah volume yang sesuai

pereaksi anti IgG manusia dengan pengenceran yang sesuai. Setelah disentrifus amati aglutinasi berupa endapan sel darah merah.

Uji otomatis Lakukan dengan cara seperti tertera pada *Penetapan Golongan Darah ABO Donor <101>*, menggunakan *Pereaksi golongan darah Rh* yang sesuai sebagai pengganti pereaksi golongan darah ABO.

Uji Antigen C dan E Darah donor yang diuji dengan cara di atas menunjukkan negatif-D, harus diuji lagi terhadap antigen C dan E. Hanya darah donor yang negatif terhadap ketiga antigen dianggap sebagai negatif Rh (rr). Uji terhadap antigen C dan E dilakukan seperti pada *Uji Antigen-D* menggunakan pereaksi golongan darah Rh anti-C atau anti-E yang sesuai. Dalam sistem otomatis, contoh darah biasanya diuji terhadap ketiga antigen secara simultan.

Pereaksi golongan darah Rh Pereaksi golongan darah Rh dipilih atas dasar kesesuaian penggunaan dalam uji manual. Jika pereaksi tersebut akan digunakan dalam uji otomatis, kesesuaian pereaksi harus dikaji dengan melakukan uji otomatis menggunakan sejumlah besar suspensi sel darah merah yang mencakup fenotipe Rh dari berbagai variasi.

Pereaksi golongan darah anti-D, pereaksi golongan darah anti-D, IgM, mudah digunakan tapi tidak selalu terpercaya. Pereaksi golongan darah anti-D, IgG, lebih banyak tersedia dan lebih umum digunakan.

Pereaksi golongan darah Rh dibuat dari sera atau plasma didefibrinasi dari satu orang atau lebih yang diimunisasi dengan antigen yang sesuai dari sistem Rh atau dari biakan limfosit mamalia. Hanya bahan yang telah diuji negatif terhadap *antigen permukaan Hepatitis B* dengan metode peka dapat digunakan. Pereaksi golongan darah Rh dapat berupa cairan atau hasil rekonstitusi pereaksi kering.

Pereaksi cair jernih atau sedikit opalesen, kekuningan atau cairan tidak berwarna tanpa kekeruhan, dapat mengandung bahan pengawet antimikroba yang sesuai. Pereaksi kering berupa serbuk kuning pucat atau padatan rapuh.

Pereaksi golongan darah Rh terdiri dari 4 tipe, yaitu pereaksi golongan darah anti-D, IgM; pereaksi golongan darah anti-D, IgG; pereaksi golongan darah Anti-C; dan pereaksi golongan darah anti-E.

Pereaksi golongan darah anti-D, IgM, mengaglutinasi suspensi sel positif-D dalam larutan *natrium klorida P 0,9%*. Pereaksi harus tidak menunjukkan aglutinasi dalam kondisi seperti tertera pada penggunaan untuk tiap kumpulan sel yang lengkap yang tidak mengandung antigen D dan yang dipilih sebagai antigen sel darah merah dengan rentang luas.

Pereaksi golongan darah anti-D, IgG, mengaglutinasi sel darah merah manusia positif-D dalam larutan *albumin serum sapi P 20% - 30%*. Pereaksi ini juga melapisi suspensi sel darah merah manusia positif-D dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga sel ini kemungkinan dapat diaglutinasi dengan pereaksi antiglobulin anti-IgG. Dengan modifikasi kimia IgG, pereaksi golongan darah anti-B, IgG, dapat mengaglutinasi suspensi sel darah merah manusia

positif-D dalam larutan *natrium klorida-P 0,9%*. Pereaksi harus tidak menunjukkan aglutinasi atau melapisi, dalam kondisi seperti tertera pada penggunaan, untuk tiap kumpulan sel yang lengkap yang tidak mengandung antigen D dan yang dipilih sebagai antigen sel darah merah dengan rentang luas.

Pereaksi golongan darah anti-C mengandung terutama IgM, atau IgG, antibodi anti-C. Lakukan uji yang sesuai terhadap kelas imunologis antibodi yang ada (masing-masing seperti tertera pada pereaksi golongan darah anti-D, IgM, dan pereaksi golongan darah anti-D, IgG).

Untuk mendeteksi antigen C dalam donor negatif D; anti C, D (yaitu anti-G) dapat digunakan. Aktivitas anti-C harus dapat bereaksi dengan antigen C^w jika dalam kombinasi, C^w/c. Anti-G yang bereaksi dengan antigen C atau D, atau kedua antigen C dan D, jika ada tidak mempengaruhi sediaan yang negatif-DE. Dengan cara lain pereaksi anti-C dapat digunakan, dibuat dari donor negatif-C, positif-D, E.

Anti-C harus dapat mendeteksi antigen C^w jika dalam kombinasi C^w/c, dan dapat mendeteksi C dalam posisi *sis* dengan e dan E (Ce, CE). Pereaksi ini kurang dapat bereaksi dengan kompleks CE (CDE, CdE). Pereaksi golongan darah Anti-C tidak boleh menunjukkan aglutinasi, dalam kondisi seperti tertera pada penggunaan, untuk tiap kumpulan sel yang lengkap yang tidak mengandung antigen C atau C^w (atau antigen D dalam anti-G) yang dipilih sebagai antigen sel darah merah dengan rentang luas meliputi A, B dan E.

Pereaksi golongan darah anti-E dapat mengandung terutama IgM atau IgG, antibodi anti-E dan lakukan uji yang sesuai terhadap kelas imunologis antibodi yang ada (masing-masing seperti tertera pada pereaksi golongan darah anti-D, IgM, dan pereaksi golongan darah anti-D, IgM, dan pereaksi golongan darah anti-D, IgG).

Banyak contoh pereaksi anti-E mengandung sejumlah anti-cE, antibodi Rh yang mengaglutinasi hanya sel darah merah manusia dengan antigen c dan E dinyatakan dengan gen c dan E yang terdapat dalam kompleks gen Rh yang sama, yaitu posisi *cis*, dan yang tidak mengaglutinasi sel yang mengandung antigen E yang dinyatakan dari kompleks gen seperti CDE dan CdE yang tidak mengandung e. Pereaksi golongan darah anti-E harus menunjukkan aglutinasi terhadap sel darah merah harus yang mengandung antigen E yang tidak menunjukkan kompleks gen yang juga mengandung e. Pereaksi tidak boleh menunjukkan aglutinasi, dalam kondisi seperti tertera pada penggunaan, tiap kumpulan sel yang lengkap yang dipilih sebagai antigen sel darah merah dengan rentang luas. Kemungkinan lain dapat digunakan pereaksi anti-D, E.

Pereaksi golongan darah Rh, jika perlu direkonstitusi seperti tertera pada etiket, memenuhi persyaratan berikut.

POTENSI

Pereaksi golongan darah anti-D, IgM Mengandung anti-D sebagai *aglutinin salin* dalam jumlah yang memberikan reaksi positif pada pengenceran 1 dalam 32

terhadap sel darah merah yang diketahui mengandung antigen D.

Pereaksi golongan darah anti-D, IgG Potensi pereaksi golongan darah anti-D, IgG, ditetapkan dengan membandingkan aktivitas antibodi *agglutinin albumin* dengan *Serum Golongan Darah BPFI* yang sesuai atau dengan baku lain yang sesuai yang telah dibakukan terhadap *Serum Golongan Darah BPFI*.

Lakukan penetapan titrasi pereaksi uji bersama dengan sediaan baku terhadap suspensi sel darah manusia yang mengandung antigen D.

Pereaksi golongan darah anti-D, IgG, mengandung tidak kurang dari 32 unit antibodi anti-D per ml, titer pereaksi yang diuji tidak kurang dari setengah dari titer *Serum Golongan Darah Tidak Lengkap Anti-Rh₀ (anti-D) Manusia BPFI* (mengandung 32 unit).

Pereaksi golongan darah anti-C Mengandung antibodi anti-C dalam jumlah tertentu yang dapat memberikan reaksi positif terhadap sel darah merah yang diketahui mengandung antigen C pada pengenceran 1 dalam 8.

Pereaksi golongan darah anti-E Mengandung antibodi anti-E dalam jumlah tertentu yang dapat memberikan reaksi positif terhadap sel darah merah yang diketahui mengandung antigen E pada pengenceran 1 dalam 8.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril tertutup kedap.

Sediaan dalam bentuk cair yang tidak mengandung pengawet antimikroba disimpan dalam keadaan beku sebaiknya pada suhu di bawah -30°.

Sediaan bentuk cair yang mengandung pengawet antimikroba disimpan pada suhu 2° hingga 8°, hindari pembekuan kecuali bila pengawet tersebut tidak merusak pereaksi dalam keadaan beku.

Sediaan kering disimpan pada suhu tidak lebih dari 20°.

PENETAPAN KADAR KALSIUM PANTOTENAT <121>

Baku Pembanding Kalsium Pantotenat BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Kalsium Pantotenat BPFI* yang telah dikeringkan dan disimpan di tempat gelap, diatas *fosfor pentoksida P*, hindari penyerapan uap air selama penimbangan. Larutkan dengan lebih kurang 500 ml air dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 10 ml asam asetat 0,2 N dan 100 ml larutan *natrium asetat P* (1 dalam 60), encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan setara dengan 50 µg *Kalsium Pantotenat BPFI*. Simpan di bawah lapisan *toluen P* dalam lemari pendingin.

Larutan baku Pada hari pengujian, encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* yang diukur saksama dengan air hingga kadar antara 0,01 µg dan 0,04 µg kalsium pantotenat per ml, gunakan kadar yang tepat hingga respons yang diperoleh seperti tertera pada *Prosedur*, 2,0 ml dan 4,0 ml *Larutan baku* yang digunakan, berada dalam garis lurus kurva respons log-kadar.

Larutan uji Buat larutan seperti tertera pada masing-masing monografi dengan kadar setara kalsium pantotenat dalam *Larutan baku*.

Larutan persediaan media basal

Larutan kasein terhidrolisa asam	25 ml
Larutan Sistin Triptofan	25 ml
Larutan polisorbit 80	0,25 ml
Dekstrosa anhidrat	10 g
Natrium asetat anhidrat	5 g
Larutan Adenin-Guanin-Urasil	5 ml
Larutan Riboflavin-Tiamin Hidroklorida	
-Biotin	5 ml
Larutan asam para-aminobenzoat-Niasin	
-Piridoksin Hidroklorida	5 ml
Larutan garam A	5 ml
Larutan garam B	5 ml

Larutkan dekstrosa anhidrat dan natrium asetat dalam larutan yang dicampur terdahulu, atur pH 6,8 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N, encerkan dengan air hingga 250 ml.

Larutan kasein terhidrolisis asam Campur 100 g *kasein P* bebas vitamin dengan 500 ml *asam klorida 6 N* dan refluks campuran selama 8 - 12 jam. Hilangkan asam klorida dalam campuran dengan penyulingan pada tekanan rendah hingga sisa berbentuk pasta kental. Larutkan kembali pasta yang terbentuk dengan air, atur pH 3,5±0,1 dengan *natrium hidroksida 1 N* dan tambahkan air hingga 1000 ml. Tambahkan 20 g *arang aktif P*, aduk selama 1 jam dan saring. Ulangi perlakuan dengan arang aktif. Simpan di bawah *toluen P* dalam lemari pendingin pada suhu tidak kurang dari 10°. Saring larutan jika pada waktu penyimpanan terbentuk endapan.

Larutan sistin-triptofan Suspensikan 4,0 g *L-sistin P* dan 1,0 g *L-triptofan P* (atau 2,0 g *D,L-triptofan*) dalam 700 - 800 ml air, panaskan pada suhu 70° hingga 80° dan tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 2) tetes demi tetes dengan pengadukan sampai padatan larut. Simpan di bawah *toluen P* dalam lemari pendingin pada suhu tidak kurang dari 10°.

Larutan adenin-guanin-urasil Larutkan dengan pemanasan *adenin sulfat P*, *guanin hidroklorida P* dan *urasil P* masing-masing 200 mg dalam 10 ml asam klorida 4 N, dinginkan dan tambahkan air hingga 200 ml. Simpan di bawah lapisan *toluen* dalam lemari pendingin.

Larutan polisorb 80 Larutkan 25 g *polisorb 80 P* dalam *etanol P* hingga 250 ml.

Larutan riboflavin-tiamin hidroklorida-biotin Buat larutan dalam *asam asetat 0,02 N* hingga tiap ml mengandung masing-masing 20 µg *riboflavin P*, 10 µg *tiamin hidroklorida P* dan 0,04 µg *biotin P*. Simpan di bawah lapisan toluen dalam lemari pendingin.

Larutan asam para aminobenzoat-niasin-piridoksin hidroklorida Buat larutan dalam *etanol P* 25% netral hingga tiap ml mengandung 10 µg *asam p-aminobenzoat P*, 50 µg *niasin P* dan 40 µg *piridoksin hidroklorida P*. Simpan dalam lemari pendingin.

Larutan garam A Larutkan 25 g *kalium fosfat monobasa P* dan 25 g *kalium fosfat dibasa P* dalam air hingga 500 ml. Tambahkan 5 tetes *asam klorida P*, simpan di bawah lapisan toluen.

Larutan garam B Larutkan 10 g *magnesium sulfat P* dan 500 mg *natrium klorida P*, 500 mg *besi(II) sulfat P* dan 500 mg *mangan sulfat P* dalam air hingga 500 ml. Tambahkan 5 tetes *asam klorida P*, simpan di bawah lapisan toluen.

Biakan persediaan lactobacillus plantarum Larutkan 2,0 g *ekstrak ragi P* larut air dalam 100 ml air, tambahkan 500 mg *dekstrosa anhidrat P*, 500 mg *natrium asetat anhidrat P* dan 1,5 g *agar P*, panaskan capuran di atas tangas uap sambil diaduk hingga agar terlarut. Tuang masing-masing lebih kurang 10 ml larutan agar panas ke dalam tabung reaksi, tutup tabung, sterilkan pada suhu 121°, biarkan tabung mendingin dalam posisi tegak. Buat biakan dari biakan murni *Lactobacillus plantarum* dengan tusukan pada tiga atau lebih tabung reaksi. Inkubasi selama 16 - 24 jam pada suhu antara 30° dan 37 ° ± 0,5° kemudian simpan dalam lemari pendingin. Buat biakan segar dari biakan persediaan setiap minggu dan tidak boleh digunakan sebagai inokulum bila umur biakan lebih dari 1 minggu.

Media biakan Pada tiap seri tabung berisi 5,0 ml *Larutan persediaan media basal* tambahkan 5,0 ml air yang mengandung 0,2 µg kalsium pantotenat. Sumbat tabung dengan kapas, sterilkan dengan otoklaf pada suhu 121° dan dinginkan.

Inokula Pindahkan sel dari *Biakan persediaan lactobacillus plantarum* ke dalam tabung steril berisi 10 ml *Media biakan*. Inkubasi biakan selama 16 hingga 24 jam pada suhu yang dipilih antara 30° dan 37° ± 0,5°. Suspensi sel yang diperoleh adalah *Inokula*.

Prosedur Pada dua seri tabung reaksi ukuran sama masukkan 1,0 ml dan/atau 1,5 ml; 2,0 ml; 3,0 ml; 4,0 ml dan 5,0 ml *Larutan baku*. Pada tiap tabung dan 4 tabung sejenis yang tidak berisi *Larutan baku* tambahkan 5,0 ml *Larutan persediaan media basal* dan air secukupnya hingga 10 ml. Pada dua seri tabung reaksi sejenis

masukkan sejumlah *Larutan uji* setara dengan 3 atau lebih tingkat *kadar Larutan baku* meliputi tingkat 2,0 ml; 3,0 ml dan 4,0 ml. Pada masing-masing tabung tambahkan 5,0 ml *Larutan persediaan media basal* dan air secukupnya hingga 10 ml. Tempatkan dua seri tabung *Larutan baku* dan *Larutan baku* bersama-sama dalam rak tabung dan sebaiknya tempatkan tabung secara acak.

Tutup tabung untuk mencegah kontaminasi jasad renik dan panaskan dalam otoklaf pada suhu 121° selama 5 menit. Dinginkan dan tambahkan 1 tetes inokula pada tiap tabung kecuali 2 dari 4 tabung yang tidak berisi *Larutan baku* (sebagai blangko yang tidak diinokulasi) dan campur. Inokulasi tabung pada suhu antara 30° dan 37° ± 0,5° selama 16 - 24 jam, sampai tidak terbentuk penambahan kekeruhan pada tabung yang mengandung baku kadar tertinggi dalam waktu 2 jam.

Tentukan transmitans tabung dengan cara sebagai berikut: Campur isi tiap tabung, ukur transmitans pada panjang gelombang antara 540 nm dan 660 nm, setelah tercapai keadaan stabil. Keadaan stabil dicapai beberapa detik setelah dikocok, bila pembacaan transmitans stabil selama 30 detik atau lebih. Gunakan interval waktu yang relatif sama untuk setiap pembacaan tabung.

Atur transmitans 1,00 menggunakan blangko yang tidak diinokulasi, ukur transmitans blangko terinokulasi. Dengan transmitans 1,00 untuk blangko terinokulasi, ukur transmitans tabung-tabung lain. Jika terjadi kontaminasi dengan jasad renik asing, ulangi pengujian.

Perhitungan Buat kurva baku antar kadar dan respons dengan cara sebagai berikut: Untuk tiap tingkat kadar *Larutan baku*, hitung respons dari jumlah harga duplikasi transmitans (Σ) sebagai selisih, $Y = 2,00 - \Sigma(\text{dari transmitans})$. Gambarkan kurva dengan respons pada ordinat kertas grafik terhadap log dari volume *Larutan baku* dalam ml tiap tabung pada absis, untuk ordinat menggunakan skala aritmetika atau logaritmik sehingga diperoleh mendekati garis lurus. Gambar garis lurus atau kurva yang paling sesuai dengan titik yang diperoleh.

Hitung respons y dengan menambah bersama dua transmitans untuk tiap kadar *Larutan uji*. Baca dari kurva baku logaritma volume *Larutan baku* yang sesuai untuk tiap harga y yang terletak pada rentang titik terendah dan tertinggi dari baku. Kurangkan dari tiap logaritma yang diperoleh, logaritma dari volume dalam ml *Larutan uji* untuk memperoleh perbedaan, x , untuk tiap tingkat dosis. Harga rata-rata x untuk masing-masing tiga atau lebih tingkat dosis untuk memperoleh $x = M'$, log-potensi relatif *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg *Kalsium Pantotenat BPFI* yang sesuai dengan kalsium pantotenat dalam sejumlah bahan yang digunakan untuk pengujian sebagai antilog:

$$M = \text{antilog} (M' + \log R)$$

R adalah jumlah mg kalsium pantotenat yang diperkirakan ada dalam tiap mg (kapsul atau tablet) yang digunakan untuk pengujian.

Pengulangan Ulangi seluruh penetapan sekurang-kurangnya satu kali, dengan *Larutan uji* yang dibuat terpisah. Jika perbedaan antara dua log-potensi *M* tidak lebih dari 0,08, harga rata-rata *M* adalah log-potensi sediaan uji seperti tertera pada *Rentang dan batas keyakinan dari potensi* dalam *Desain analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika dua penetapan berbeda lebih dari 0,008 lakukan satu atau lebih penetapan tambahan. Dari harga rata-rata dua atau lebih harga *M* yang tidak berbeda lebih dari 0,15, hitung potensi rata-rata *Larutan uji*.

PENETAPAN POTENSI ANTIBIOTIK SECARA MIKROBIOLOGI <131>

Aktivitas (potensi) antibiotik dapat ditunjukkan pada kondisi yang sesuai dengan efek daya hambatnya terhadap mikroba. Penurunan aktivitas antimikroba tidak dapat ditunjukkan oleh metode kimia, sehingga pengujian secara mikrobiologi atau biologi merupakan standar dalam penetapan penurunan aktivitas anti mikroba. Bab ini mencakup cara kerja penetapan antibiotik yang tercantum dalam Farmakope ini, dengan pengujian secara mikrobiologi.

Ada dua metode umum yang dapat digunakan, yaitu penetapan dengan lempeng-silinder atau “cawan” dan penetapan dengan cara “tabung” atau turbidimetri. Metode pertama berdasarkan difusi antibiotik dari silinder yang dipasang tegak lurus pada lapisan agar padat dalam cawan Petri atau cawan, sehingga mikroba yang ditambahkan dihambat pertumbuhannya pada daerah berupa lingkaran atau “zona” di sekeliling silinder yang berisi larutan antibiotik. Metode turbidimetri berdasarkan atas hambatan pertumbuhan biakan mikroba dalam larutan serba sama antibiotik, dalam media cair yang dapat menumbuhkan mikroba dengan cepat bila tidak terdapat antibiotik.

PERALATAN

Semua peralatan harus dicuci bersih sebelum dan sesudah digunakan. Peralatan gelas untuk menyimpan dan memindahkan mikroba uji, disterilkan dengan pemanasan kering atau dengan uap air.

Pengendalian Suhu

Pengendalian termostatik diperlukan dalam beberapa tahap penetapan secara mikrobiologi, waktu membiakkan mikroba dan penyiapan inokulanya, selama inkubasi dalam penetapan pada cawan dan tabung. Suhu pada penetapan dengan cara cawan dipertahankan pada lebih kurang 0,5° dari suhu yang dipilih. Pengendalian suhu yang lebih dekat (lebih kurang 0,1° dari suhu yang dipilih) sangat penting untuk inkubasi pada penetapan dengan cara tabung, hal ini dapat diperoleh dengan sirkulasi udara atau air, kapasitas panas dari air yang

lebih besar lebih menguntungkan daripada sirkulasi udara.

Spektrofotometer

Pengukuran transmitans dalam pita frekuensi yang sempit, membutuhkan spektrofotometer yang sesuai dan mempunyai sumber cahaya panjang gelombang yang dapat diubah atau dibatasi menggunakan filter 580 nm untuk penyiapan inokula dengan kerapatan tertentu, atau dengan filter 530 nm untuk pengukuran serapan pada pengujian dengan cara tabung. Untuk tujuan yang disebut terakhir, alat dapat diatur hingga dapat menerima tabung yang digunakan untuk inkubasi (lihat *Wadah untuk Penetapan Secara Turbidimetri*) dan menggunakan sel yang dimodifikasi yang dilengkapi dengan pipa pembuangan untuk memudahkan pertukaran isi dengan cepat, atau lebih disukai sel yang mempunyai saluran untuk pengaliran secara sinambung selama pengukuran. Atur serapan dengan blangko untuk serapan nol menggunakan media cair yang jernih tanpa inokula yang disiapkan seperti dinyatakan untuk masing-masing antibiotik, termasuk sejumlah yang sama larutan uji dan formaldehida dalam tiap sampel. [*Catatan Pengukuran serapan atau tranmitans dapat digunakan untuk penyiapan inokula.*]

Wadah untuk Penetapan secara Lempeng-Silinder

Untuk penetapan cara lempeng, gunakan cawan Petri kaca atau plastik (lebih kurang 100 mm x 20 mm) yang mempunyai tutup dari bahan yang sesuai. Untuk silinder, gunakan silinder besi tahan karat atau porselen dengan toleransi ukuran masing-masing lebih kurang 0,1 mm: diameter luar 8 mm, diameter dalam 6 mm, dan tinggi 10 mm. Cuci silinder dengan saksama untuk membersihkan semua residu, kadang-kadang diperlukan suatu asam seperti *asam nitrat 2 N* atau asam kromat seperti tertera pada *Pencucian Peralatan Kaca* <1331>.

Wadah untuk Penetapan secara Turbidimetri

Untuk penetapan dengan cara tabung, gunakan tabung reaksi kaca atau plastik dengan ukuran misalnya 125 x 16 mm atau 150 x 18 mm yang panjang, diameter dan ketebalannya relatif seragam serta permukaannya tidak cacat dan tidak tergores. Tabung yang akan ditempatkan pada spektrofotometer harus yang sesuai, tanpa goresan dan tidak cacat. Bersihkan saksama tabung dari semua residu antibiotik dan sisa larutan pembersih, dan sterilkan sebelum digunakan untuk penetapan berikutnya.

MEDIA DAN PENGECER **Media**

Media yang diperlukan untuk penyiapan inokula mikroba uji dibuat dari bahan-bahan yang tertera di bawah ini. Sedikit modifikasi dari masing-masing bahan, atau media kering yang direkonstitusi, dapat dilakukan dengan syarat media yang dihasilkan mempunyai daya

menumbuhkan yang sama atau lebih baik dan memberikan respons kurva baku yang sama.

Larutkan bahan-bahan dalam air hingga 1 liter, dan atur pH larutan menggunakan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam klorida 1 N*, hingga sesudah sterilisasi uap air pH media sesuai dengan yang tertera.

MEDIA 1

<i>Pepton P</i>	6,0 g
<i>Digesti pankreatik kasein</i>	4,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	3,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,0 g
<i>Dekstroza P</i>	1,0 g
<i>Air</i>	15,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi 6,6±0,1	

MEDIA 2

<i>Pepton P</i>	6,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	3,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Agar P</i>	15,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi 6,6±0,1	

MEDIA 3

<i>Pepton P</i>	5,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	1,5 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Natrium klorida P</i>	3,5 g
<i>Dekstroza P</i>	1,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	3,68 g
<i>Kalium fosfat monobasa P</i>	1,32 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi 7,0±0,05	

MEDIA 4

Sama seperti *Media 2*, kecuali tambahkan 1,0 g *Dekstroza P*.

MEDIA 5

Sama seperti *Media 2*, kecuali pH setelah sterilisasi 7,9 ±0,1.

MEDIA 8

Sama seperti *Media 2*, kecuali pH setelah sterilisasi 5,9 ±0,1.

MEDIA 9

<i>Digesti pankreatik kasein P</i>	17,0 g
<i>Digesti papaik kedele P</i>	3,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	5,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	2,5 g

<i>Dekstroza P</i>	2,5 g
<i>Agar P</i>	20,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi 7,2 ± 0,1	

MEDIA 10

Sama seperti *Media 9*, kecuali menggunakan *agar P* 12,0 g sebagai ganti 20,0 g, dan setelah pendidihan media untuk melarutkan agar, tambahkan 10 ml *polisorbat 80 P*. pH setelah sterilisasi 7,2±0,1.

MEDIA 11

Sama seperti *Media 1* kecuali pH setelah sterilisasi 8,3±0,1.

MEDIA 13

<i>Dekstroza P</i>	20,0 g
<i>Pepton P</i>	10,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi 5,6±0,1	

MEDIA 19

<i>Pepton P</i>	9,4 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	4,7 g
<i>Ekstrak daging P</i>	2,4 g
<i>Natrium klorida P</i>	10,0 g
<i>Dekstroza P</i>	10,0 g
<i>Agar P</i>	23,5 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi 6,1±0,1	

MEDIA 32

Sama seperti *Media 1* kecuali tambahkan 300 mg *mangan sulfat P*.

MEDIA 34

<i>Gliserin P</i>	10,0 g
<i>Pepton P</i>	10,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	10,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	3,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi 7,0±0,1	

MEDIA 35

Sama seperti *Media 3*, kecuali tambahkan 17,0 g *agar P*.

MEDIA 36

<i>Digesti pankreatik kasein P</i>	15,0 g
<i>Digesti papaik kedele P</i>	5,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	5,0 g
<i>Agar P</i>	15,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi 7,3 ± 0,1	

MEDIA 39

Sama seperti *Media 3*, kecuali pH setelah sterilisasi $7,9 \pm 0,1$.

MEDIA 40

<i>Ekstrak ragi P</i>	20,0 g
<i>Poliipepton P</i>	5,0 g
<i>Dekstrosa P</i>	10,0 g
<i>Kalium fosfat monobasa P</i>	2,0 g
<i>Polisorbat 80 P</i>	0,1 g
<i>Agar P</i>	10,0 g
<i>Air</i>	1000 ml

pH setelah sterilisasi $6,7 \pm 0,2$.

MEDIA 41

<i>Digesti pankreatik kasein P</i>	9,0 g
<i>Dekstrosa P</i>	20,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	5,0 g
<i>Natrium sitrat P</i>	10,0 g
<i>Kalium fosfat monobasa P</i>	1,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	1,0 g
<i>Air</i>	1000 ml

pH setelah sterilisasi $6,8 \pm 0,1$

Dapar Fosfat Dan Larutan Lain

Buat seperti di bawah ini atau dengan cara lain yang sesuai, dapar fosfat yang diperlukan untuk antibiotik yang ditetapkan. Dapar disterilkan setelah pembuatan dan pH yang tertera pada masing-masing adalah pH setelah sterilisasi.

Dapar Nomor 1; 1%; pH 6,0. Larutkan 2,0 g *kalium fosfat dibasa P* dan 8,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga $6,0 \pm 0,05$ dengan asam fosfat 18 N atau *kalium hidroksida 10 N*.

Dapar Nomor 3; 0,1 M; pH 8,0 Larutkan 16,73 g *kalium fosfat dibasa P* dan 0,523 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air 1000 ml. Atur pH hingga $8,0 \pm 0,1$ dengan asam fosfat 18 N atau *kalium hidroksida 10 N*.

Dapar Nomor 4; 0,1 M; pH 4,5 Larutkan 13,61 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga $4,5 \pm 0,05$ dengan asam fosfat 18 N atau *natrium hidroksida 10 N*.

Dapar Nomor 6; 10%; pH 6,0 Larutkan 20,0 g *kalium fosfat dibasa P* dan 80,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga $6,0 \pm 0,05$ dengan asam fosfat 18 N atau *natrium hidroksida 10 N*.

Dapar Nomor 10; 0,2 M; pH 10,5 Larutkan 35,0 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air dan tambahkan 2 ml *kalium hidroksida 10 N*. Atur pH hingga $10,5 \pm 0,1$ dengan asam fosfat 18 N atau *kalium hidroksida 10 N*.

Dapar Nomor 16; 0,1 M; pH 7,0 Larutkan 13,6 g *kalium fosfat dibasa P* dan 4,0 g *kalium fosfat monobasa*

P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga $7,0 \pm 0,2$ dengan asam fosfat 18 N atau *natrium hidroksida 10 N*.

Larutan Lain Gunakan bahan-bahan tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*. Untuk air, gunakan *Air Murni*; untuk *natrium klorida* gunakan *Injeksi Natrium Klorida*; untuk *formaldehida encer* adalah *Larutan Formaldehida* yang diencerkan dengan air 1:3.

UNIT DAN BAKU PEMBANDING

Potensi antibiotik dinyatakan dalam “unit” atau “ μg ” aktivitas. Pada umumnya “unit” atau “ μg ” aktivitas antibiotik. *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* (BPFI) dikalibrasi terhadap baku primer antibiotik yang bersangkutan. *Antibiotik BPFI* dibuat dan diedarkan oleh instansi yang berwenang.

Pengertian “ μg ” aktivitas berasal dari sediaan antibiotik yang dipilih sebagai baku pembanding yang dianggap secara keseluruhan terdiri dari bahan kimia tunggal, dan oleh karena itu dinyatakan potensi 1000 “ μg ” per mg. Dalam beberapa hal, sebagai hasil pengembangan metode pembuatan dan pemurnian antibiotik tertentu, aktivitas sediaan dapat lebih dari 1000 “ μg ” per mg. Karenanya dapat dimengerti bahwa sediaan yang demikian mempunyai aktivitas yang setara dengan jumlah tertentu “ μg ” baku pembanding asli. Tetapi pada umumnya “ μg ” aktivitas adalah tepat setara secara numerik dengan μg (bobot) sediaan murni. Kesulitan timbul pada beberapa keadaan seperti jika antibiotik terdiri dari bentuk basa bebas dan garamnya, dan “ μg ” aktivitas dinyatakan untuk salah satu dari bentuk tersebut; bahan antibiotik terdiri dari sejumlah komponen yang mempunyai sifat kimia yang sangat mirip tetapi mempunyai aktivitas antibiotik yang berbeda; atau potensi dari satu kelompok antibiotik dinyatakan dengan baku pembanding yang merupakan salah satu antibiotik anggotanya, tetapi sediaan itu sendiri dapat tidak serba sama (heterogen). Dalam hal ini “ μg ” aktivitas dinyatakan dalam “unit”. “ μg ” aktivitas harus tidak dianggap sama dengan μg (bobot) dari bahan antibiotik.

PENYIAPAN BAKU

Untuk menyiapkan larutan persediaan, larutkan sejumlah baku pembanding antibiotik yang ditimbang saksama dan sebelumnya telah dikeringkan seperti tertera pada *Tabel 1*, atau seluruh isi satu vial, jika diperlukan, dalam pelarut seperti tertera pada tabel tersebut, kemudian encerkan hingga kadar yang dikehendaki. Simpan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu yang ditentukan. Pada hari penetapan, buat pengenceran dari larutan persediaan 5 atau lebih larutan untuk pengujian dengan kadar bertahap, umumnya dengan perbandingan 1:1,25 untuk penetapan dengan prosedur *Lempeng-Silinder* atau lebih kecil untuk penetapan turbidimetri. Gunakan pengencer akhir yang dinyatakan dan urutan kadar dengan dosis tengah yang ditentukan.

TABEL 1
PENYIAPAN LARUTAN PEMBANDING PERSEDIAAN DAN PENGECERANNYA

Antibiotik dan cara penetapan [Cara Lempeng (CL) atau turbidimetri (T)]	Larutan persediaan			Enceran uji	
	Pelarut awal (Kadar awal yang ditetapkan sebelumnya) [pengencer selanjutnya bila berbeda]	Kadar persediaan akhir per ml	Batas waktu penggunaan	Pengencer akhir	Dosis tengah (μg aktivitas atau unit per ml)
Amfoterisin B (CL)	Dimetil sulfoksida	1 mg	hari yang sama	D.10	1,0 μg
Amikasin (T)	Air	1 mg	14 hari	Air	10 μg
Bleomisin (CL)	D.16	2 U	14 hari	D.16	0,04 U
Demeklosiklin (T)	Asam klorida 0,1 N	1 mg	4 hari	Air	0,1 μg
Dihidrostreptomisin (CL)	D.3	1 mg	30 hari	D.3	1,0 μg
Dihidrostreptomisin (T)	Air	1 mg	30 hari	Air	30 μg
Doksisisiklin (T)	Asam klorida 0,1 N	1 mg	5 hari	Air	0,1 μg
Eritromisin (CL)	Metanol (10 mg/ml); [D.3]	1 mg	14 hari	D.3	1,0 μg
Gentamisin (CL)	D.3	1 mg	30 hari	D.3	0,1 μg
Gramisidin (T)	Alkohol 95%	1 mg	30 hari	Alkohol 95%	0,04 μg
Kanamisin (T)	Air	1 mg	30 hari	Air	10 μg
Kandisidin (T)	Dimetilsulfoksida	1 mg	hari yang sama	Air	0,06 μg
Kapreomisin (T)	Air	1 mg	7 hari	Air	100 μg
Karbenisilin (CL)	D.1	1 mg	14 hari	D.1	20 μg
Kloksasilin (CL)	D.1	1 mg	7 hari	D.1	5,0 μg
Kloramfenikol (T)	Alkohol (10 mg/ml); [Air]	1 mg	30 hari	Air	2,5 μg
Klortetrasiklin (T)	Asam klorida 0,01 N	1 mg	4 hari	Air	0,06 μg
Kolistin (CL)	Air (10 mg/ml); [D. 6]	1 mg	14 hari	D.6	1,0 μg
Metasiklin (T)	Air	1 mg	7 hari	Air	0,06 μg
Nafsilin (CL)	D.1	1 mg	2 hari	D.1	2,0 μg
Natamisin (CL)	Dimetil sulfoksida	1 mg	hari yang sama	D.10	5,0 μg
Natrium kolistimetat (CL)	Air (10 mg/ml); [D.6]	1 mg	hari yang sama	D.6	1,0 μg
Neomisin (CL)	D.3	1 mg	14 hari	D.3	1,0 μg
Neomisin (T)	D.3	100 μg	14 hari	D.3	1,0 μg
Netilmisin (CL)	D.3	1 mg	7 hari	D.3	0,1 μg
Nistatin (CL)	Dimetilformamida	1000 U	hari yang sama	D.6	20 U
Novobiosin (CL)	Alkohol (10 mg/ml); [D.3]	1 mg	5 hari	D.6	0,5 μg
Oksitetrasiklin (T)	Asam klorida 0,1 N	1 mg	4 hari	Air	0,24 μg
Paromomisin (CL)	D.3	1 mg	21 hari	D.3	1,0 μg
Penisilin G (CL)	D.1	1000 U	4 hari	D.1	1,0 μg
Polimiksin B (CL)	Air; [D.6]	10.000 U	14 hari	D.6	10 U
Rolitetrasiklin (T)	Air	1 mg	1 hari	Air	0,24 μg
Sefalotin (CL)	D.1	1 mg	5 hari	D.1	1,0 μg
Sefapirin (CL)	D.1	1 mg	3 hari	D.1	1,0 μg
Sikloserin (T)	Air	1 mg	30 hari	Air	50 μg
Sisomisin (CL)	D.3	1 mg	14 hari	D.3	0,1 μg
Streptomisin (T)	Air	1 mg	30 hari	Air	30 μg
Tetrasiklin (T)	Asam klorida 0,1 N	1 mg	1 hari	Air	0,24 μg
Tikarsilin (CL)	D.1	1 mg	1 hari	D.1	5,0 μg
Tiostrepton (T)	Dimetilsulfoksida	1 U	hari yang sama	Dimetil sulfoksida	0,80 U
Tobramisin (T)	Air	1 mg	14 hari	Air	2,5 μg
Troleandomisin (T)	Isopropil alkohol – air (4:1)	1 mg	hari yang sama	Air	25 μg
Tilosin (T)	Metanol (10 mg/ml); [D.16]	1 mg	30 hari	D.3:Metanol (1:1)	4 μg
Vankomisin (CL)	Air	1 mg	7 hari	D.4	10 μg
Zink Basitrasin (CL)	Asam klorida 0,01 N	100 U	hari yang sama	D.1	1,0 U

Catatan: “D” menyatakan “dapar” diikuti nomor sesuai dengan yang tertera pada dapar kalium fosfat.

Untuk amfoterisin B, natrium kolistimetat dan nistatin, buat larutan baku pembanding dan larutan uji secara bersamaan.

Untuk amfoterisin B, encerkan selanjutnya larutan persediaan dengan *dimetil sulfoksida P* hingga diperoleh kadar 12,8; 16; 20; 25 dan 31,2 μg per ml pada saat menjelang membuat larutan uji. Enceran larutan uji harus mengandung sejumlah yang sama *dimetil sulfoksida P* seperti pada enceran larutan baku pembanding.

Untuk zink basitrasin, tiap enceran *Larutan Baku* harus mengandung *asam klorida P* sejumlah sama dengan *Enceran larutan uji*.

Untuk neomisin yang ditetapkan dengan cara *Turbidimetri*, encerkan secara kuantitatif *Larutan persediaan* 100 μg per ml dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan dengan kadar setara 25,0 μg per ml. Ke dalam labu tentukur 50 ml yang terpisah, masukkan masing-masing 1,39; 1,67; 2,00; 2,40; dan 2,88 ml larutan ini, tambahkan 5,0 ml *asam klorida 0,01 N* pada tiap labu dan encerkan dengan *Dapar nomor 3* sampai tanda, hingga diperoleh kadar neomisin larutan 0,69; 0,83; 1,0; 1,2; 1,44 μg per ml. Gunakan larutan ini untuk membuat garis respons baku.

Untuk Nistatin, encerkan selanjutnya larutan persediaan dengan dimetil formamida hingga diperoleh kadar 256 unit, 320 unit, 400 unit, 500 unit dan 624 unit per ml pada saat menjelang membuat pengenceran *Larutan uji*. Buat *Larutan baku* untuk garis respons bersamaan dengan pengenceran larutan uji. *Enceran larutan uji* harus mengandung sejumlah yang sama dimetilformamida seperti pada larutan baku. Gunakan peralatan kaca aktinik rendah warna merah.

Untuk Polimiksin B, buat larutan persediaan dengan menambahkan 2 ml air untuk tiap 5 mg bahan baku pembanding.

TABEL 2
MIKROBA UJI UNTUK PENETAPAN ANTIBIOTIK DENGAN PROSEDUR SEPERTI
TERTERA PADA TABEL 1

Antibiotik	Mikroba uji	Nomor ATCC
Amfoterisin B	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	9763
Amikasin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Basitrasin	<i>Micrococcus luteus</i>	10240
Bleomisin	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	607
Demeklosiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Dihidrostreptomisin (CL)	<i>Bacillus subtilis</i>	6633
Dihidrostreptomisin (T)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10031
Doksisiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Eritromisin	<i>Micrococcus luteus</i>	9341
Gentamisin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228
Gramisidin	<i>Enterococcus hirae</i>	10541
Kanamisin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Kandisidin	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	9763
Kapreomisin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10031
Karbenisilin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25619
Kloksasilin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Kloramfenikol	<i>Escherichia coli</i>	10536
Klortetrasiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Kolistin	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	4617
Metasiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Nafsilin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Natrium kolistimetat	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	4617
Neomisin (CL)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228
Neomisin (T)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10031
Netilmisin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228
Nistatin	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2601
Novobiosin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228
Oksitetrasiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Paramomisin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228
Penisilin G	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Polimiksin B	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	4617
Rolitetrasiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Sefalotin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Sefapirin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Sikloserin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Sisomisin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228
Spektinomisin	<i>Escherichia coli</i>	10536
Streptomisin (T)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10031
Tetrasiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Tilosin	<i>Staphylococcus aureus</i>	9144
Tiostrepton (T)	<i>Enterococcus hirae</i>	10541
Tobramisin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737
Troleandomisin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10031
Vankomisin	<i>Bacillus subtilis</i>	6633

PENYIAPAN SAMPEL

Dari informasi yang ada untuk penyiapan sediaan yang akan diuji (contoh), berikan potensi perkiraan tiap satuan bobot atau volume dan berdasarkan perkiraan ini, pada hari penetapan buat larutan persediaan serta enceran larutan uji seperti tertera pada setiap antibiotik dengan pengencer akhir yang sama seperti untuk baku perbandingan. Penetapan menggunakan 5 tingkat dosis baku, memerlukan hanya 1 tingkat dosis sampel pada kadar perkiraan sama dengan tingkat dosis tengah baku.

MIKROBA DAN INOKULA

Mikroba Uji

Mikroba uji untuk tiap antibiotik tertera pada *Tabel 2* beserta nomor identifikasi *American Type Culture Collection (ATCC)* yang bersangkutan. Metode penetapan dengan mikroba uji tersebut tertera pada *Tabel 1*. Pelihara biakan pada media agar miring dengan kondisi inkubasi seperti tertera pada *Tabel 3* dan pindahkan setiap minggu pada agar miring yang baru. Untuk *Klebsiella pneumoniae* gunakan biakan tidak berkapsul. Untuk *Enterococcus hirae* dapat digunakan biakan tusukan ("stab cultures").

Penyiapan Inokula

Untuk persiapan penetapan, lepaskan biakan segar mikroba dari agar miring atau biakan lain dalam 3 ml *natrium klorida P* dan butiran kaca steril. Inokulasikan ke permukaan 250 ml media agar seperti tertera pada *Tabel 3* dalam sebuah botol Roux, kecuali untuk *Enterococcus hirae* dan *Staphylococcus aureus* (ATCC 9144), dibiakkan dalam media cair. Sebarakan

suspensi secara merata ke atas permukaan agar dengan bantuan butiran kaca steril dan inkubasikan pada suhu yang ditetapkan selama waktu tertentu. Pada akhir periode inkubasi, buat suspensi persediaan dengan mengumpulkan biakan ke dalam 50 ml larutan *natrium klorida P 0,9%* steril, kecuali untuk bleomisin (gunakan 50 ml *Media 34*).

Tetapkan dengan percobaan, jumlah suspensi persediaan yang dimasukkan untuk *Inokula*, dimulai dengan volume yang tertera pada *Tabel 3*. Percobaan harus diinkubasikan sesuai waktu yang tertera pada *Metode Turbidimetri* di bagian *Prosedur*. Sesuaikan jumlah *Inokula* pada kebutuhan perhari, jika dibutuhkan, untuk mendapatkan suatu hubungan dosis-respon yang optimum dari jumlah pertumbuhan mikroba uji di dalam tabung dan lama waktu inkubasinya. Pada saat periode inkubasi selesai sesuai dengan yang tertera pada *Metode Turbidimetri* di bagian *Prosedur*, tabung yang mengandung dosis tengah dari *Larutan Baku* harus memiliki serapan paling sedikit 0,3; kecuali untuk amikasin, klortetrasiklin, gramisidin, dan tetrasiklin (serapannya 0,35), dan kapreomisin, metasiklin, dan tobramisin (serapannya 0,4).

Untuk penetapan dengan cara *Lempeng-Silinder* tetapkan dengan percobaan untuk mengatur jumlah suspensi persediaan yang dimasukkan untuk inokula, dimulai dengan volume yang tertera pada *Tabel 3* hingga menghasilkan batas daerah hambatan yang memuaskan dengan diameter lebih kurang 14 - 16 mm dan memberikan suatu hubungan dosis yang reproduibel. Buat inokula dengan menambahkan sejumlah suspensi persediaan ke dalam media agar yang telah dicairkan dan didinginkan hingga suhu 45° - 50°, putar hingga diperoleh suspensi homogen.

TABEL 3
PENYIAPAN INOKULA

Mikroba uji & (Nomor ATCC)	Kondisi Inkubasi			Komposisi inokula yang dianjurkan		Antibiotik yang ditetapkan
	Media	Suhu (°)	Waktu (jam)	Media	Jumlah (ml per 100 ml)	
<i>Bacillus subtilis</i> (6633)	32	32-35	5 hari	5 8	** **	Dihidrostreptomisin, Vankomisin
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (4617)	1	32-35	24	10	0,1	Natrium kolistimetat, Kolistin, Polimiksin B
<i>Escherichia coli</i> (10536)	1	32-35	24	3	0,7	Kloramfenikol
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (10031)	1	36 - 37,5	16 - 24	3	0,05 0,1 2	Kapreomisin Streptomisin, Troleandomisin, Dihidrostreptomisin Neomisin
<i>Micrococcus luteus</i> (9341)	1	32-35	24	11	1,5	Eritromisin
<i>Micrococcus luteus</i> (10240)	1	32-35	24	1	0,3	Basitrasin
<i>Mycobacterium smegmatis</i> (607)	36	36 - 37,5	48	35	1,0	Bleomisin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (25619)	1	36 - 37,5	24	10	0,5	Karbenisilin
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (9763)	19	29 - 31	48	13 19	0,2 1,0	Kandisidin Amfoterisin B
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (2601)	19	29 - 31	48	19	1,0	Nistatin
<i>Staphylococcus aureus</i> (9144)	3	35 - 39	16-18	39	2-3	Tilosin

Mikroba uji & (Nomor ATCC)	Kondisi Inkubasi			Komposisi inokula yang dianjurkan		Antibiotik yang ditetapkan		
	Media	Suhu (°)	Waktu (jam)	Media	Jumlah (ml per 100 ml)			
<i>Staphylococcus aureus</i> (29737)	1	32 - 35	24	1	0,1	Sefalotin, Sefapirin, Kloksasilin		
				1	0,3	Nafsilin		
				1	1,0	Penisilin G		
				3	0,1	Amikasin,	Klortetrasiklin,	Demeklosiklin,
						Doksisiklin,	Metasiklin,	Oksitetrasiklin,
				3	0,2	Rolitetrasiklin, Tetrasiklin		
				3	0,4	Kanamisin		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (12228)	1	32 - 35	24	3	0,15	Sikloserin		
						Tobramisin		
				11	0,25	Netilmisin		
				1	4,0	Novobiosin		
				11	0,03	Gentamisin, Sisomisin		
				11	0,4	Neomisin		
				11	2,0	Paromomisin		
<i>Enterococcus hirae</i> (10541)	3	36 - 37,5	16 - 18	3	1,0	Gramisidin		
	40	36 - 37,5	18 - 24	41	0,2	Tiostrepton		

** Seperti yang disyaratkan.

[Catatan Pada penetapan Karbenisin untuk *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25619), gunakan 0,5 ml dari pengenceran 1:25 dari larutan stok suspensi per 100 ml Medium 10.]

CARA PENGUJIAN

Desain Penetapan

Penetapan secara mikrobiologi memperoleh presisi yang meyakinkan melalui pemisahan sumber-sumber penyebab kesalahan potensial serta bias yang relatif besar dengan menggunakan desain penetapan yang sesuai. Pada penetapan dengan metode *Lempeng-Silinder*, perbandingan pokok dibatasi pada hubungan pengukuran diameter hambatan antar cawan, tidak termasuk variasi di antara cawan pada penyiapannya dan penanganan berikutnya. Untuk melaksanakan penetapan dengan turbidimetri sehingga perbedaan kekeruhan yang diamati akan menggambarkan perbedaan kadar antibiotik, diperlukan keseragaman suhu tabung melalui pengendali termostatik dalam inkubator dan penghindaran bias sistematis dengan penempatan tabung secara acak dalam rak terpisah, tiap rak terdiri dari satu set perlakuan yang lengkap. Perbandingan pokok kemudian dibatasi pada hubungan antara kekeruhan yang diamati pada tiap rak.

[Catatan: Untuk beberapa tujuan, desain penetapan diatur sedemikian rupa hingga tiap satu set perlakuan terdiri dari tidak kurang dari 3 tabung untuk tiap kadar sampel dan kadar baku, dan tiap set ditempatkan dalam satu rak.]

Dengan pembatasan ini, dianjurkan menggunakan desain penetapan satu tingkat dosis dengan suatu kurva baku. Pada penetapan dengan kurva baku, buat pengenceran larutan sebanyak 5, 6 atau lebih, diantaranya satu kadar sesuai dengan kadar acuan (S_3) baku dan larutan uji dengan satu tingkat dosis tengah seperti tertera pada *Penyiapan Larutan Baku* dan *Sediaan Uji*. Suatu penetapan dipandang sebagai penetapan pendahuluan jika potensi yang dihitung kurang dari 80% atau lebih dari 125% dari yang diperkirakan pada penyiapan larutan uji persediaan. Dalam hal ini, tentukan potensi perkiraan yang sesuai dan ulangi penetapan.

Penetapan potensi secara mikrobiologi dipengaruhi oleh variabel antar-penetapan dan intra-penetapan, sehingga diperlukan dua atau lebih penetapan yang berdiri sendiri untuk perkiraan potensi yang dapat dipercaya dari penetapan sediaan tertentu atau sediaan uji. Penetapan diawali dengan pembuatan terpisah larutan persediaan dan pengenceran baik baku maupun sediaan uji, ulangi penetapan sediaan uji pada hari yang berbeda. Jika potensi perkiraan pada penetapan kedua berbeda secara signifikan dari yang pertama, ditunjukkan oleh kesalahan baku terhitung, maka lakukan satu atau lebih penetapan tambahan. Gabungan hasil suatu seri kecil penetapan yang berdiri sendiri dalam sebaran beberapa hari merupakan perkiraan potensi yang lebih dipercaya daripada satu penetapan yang besar dengan jumlah keseluruhan cawan atau tabung yang sama.

Metode Lempeng-Silinder

Untuk mempersiapkan penetapan menggunakan cawan Petri, tuang 21 ml *Media 2* ke dalam masing-masing sejumlah cawan yang diperlukan, dan biarkan memadat sebagai lapisan dasar yang licin dengan ketebalan seragam, kecuali untuk amfoterisin B dan nistatin, tidak digunakan lapisan dasar yang terpisah. Untuk eritromisin, entamisin, neomisin B, paromomisin, dan sisomisin gunakan *Media 11*. Untuk bleomisin, gunakan 10 ml *Media 35*. Untuk dihidrostreptomisin gunakan *Media 5*. Untuk vankomisin, gunakan 10 ml *Media 8*. Untuk karbenisilin, natrium kolistimetat, kolistin, dan polimiksin B, gunakan *Media 9*. Untuk netilmisin, gunakan 20 ml *Media 11*. Tambahkan 4 ml lapisan inokula (lihat *Penyiapan Inokula* dan *Tabel 3*), buat seperti tertera untuk masing-masing antibiotik, kecuali untuk bleomisin (gunakan 6 ml), untuk netilmisin (gunakan 5 ml), untuk nistatin dan amfoterisin B (gunakan 8 ml), putarkan cawan untuk menyebar-ratakan inokula pada permukaan dan biarkan memadat. Jatuhkan 6 buah silinder pada permukaan

yang telah diinokulasi dari ketinggian 12 mm, menggunakan alat mekanik atau alat lain untuk menjamin penempatannya pada radius 2,8 cm, kemudian tutup cawan untuk mencegah kontaminasi. Setelah ke-6 silinder pada tiap cawan Petri diisi dengan enceran larutan antibiotik seperti tertera di bawah ini, inkubasi cawan pada suhu 32° - 35°, atau pada suhu seperti tertera di bawah ini sesuai dengan masing-masing antibiotik selama 16 - 18 jam. Ambil semua silinder, ukur dan catat diameter tiap hambatan pertumbuhan hingga mendekati 0,1 mm. Inkubasi cawan pada suhu 29° - 31° untuk amfoterisin B dan nistatin. Inkubasi novobiosin pada suhu 34° - 36°. Inkubasi pada suhu 36° - 37,5° untuk Karbenisilin, natrium kolistimetat, kolistin, dihidrostreptomisin, gentamisin, neomisin, netilmisin, paromomisin, polimiksin B, sisomisin, dan vankomisin.

Pada penetapan 1 tingkat dosis dengan kurva baku, buat pengenceran dengan 5 tingkat dosis baku (S_1 - S_5) dan satu tingkat dosis uji (U_3) yang sesuai dengan S_3 kurva baku, seperti tertera pada *Penyiapan Baku* dan *Penyiapan Sampel Uji*. Untuk memperoleh kurva baku, isi silinder selang-seling pada tiap 3 cawan dengan dosis tengah baku (S_3) dan tiap silinder dari 9 silinder sisanya dengan satu dari empat pengenceran larutan baku. Lakukan hal yang sama untuk 3 pengenceran baku lainnya. Untuk tiap sediaan uji, isi silinder selang-seling pada tiap 3 cawan dengan dosis tengah baku (S_3) dan 9 silinder sisa dengan enceran larutan uji yang sebanding (U_3).

Metode Turbidimetri

Pada hari penetapan, siapkan dosis yang diperlukan dengan mengencerkan larutan persediaan baku dan tiap larutan uji seperti tertera pada *Penyiapan Baku* dan *Penyiapan Sampel*. Tambahkan 1 ml tiap dosis, kecuali untuk gramisidin, tiostrepton, dan tilosin (gunakan 0,10 ml) pada masing-masing 3 tabung reaksi yang telah disiapkan dan tempatkan 3 replikat tabung dengan posisi secara acak pada rak tabung. Secara bersamaan letakkan pada tiap rak 1 tabung atau 2 tabung kontrol yang berisi 1 ml pengencer tanpa antibiotik (lihat *Tabel 1*). Setelah selesai semua pengisian larutan (untuk kandisidin dalam waktu 30 menit ketika air ditambahkan pada *Larutan persediaan metilsulfoksida*), tambahkan 9,0 ml inokula ke dalam tiap tabung pada rak dan setelah lengkap pengisian rak segera ditempatkan dalam inkubator atau tangas air dengan suhu yang dipertahankan pada 36° - 37,5° kecuali untuk kandisidin (inkubasi pada suhu 27° - 29°). Inkubasi tabung selama 4 - 5 jam, kecuali untuk kapreomisin, kloramfenikol, sikloserin, dihidrostreptomisin, spektinomisin, streptomisin, dan troleandomisin (inkubasi selama 3 - 4 jam), tilosin (inkubasi selama 3 - 5 jam), dan kandisidin (inkubasi selama 16 - 18 jam). Setelah inkubasi, tambahkan 0,5 ml larutan formaldehida encer ke dalam tiap tabung, kecuali untuk tilosin (panaskan rak di dalam tangas air pada suhu 80° - 90° selama 2 - 6 menit atau di dalam tangas uap selama 5 - 10 menit, dan biarkan sampai suhu kamar), ambil satu rak sekaligus, dan ukur transmitansi atau

serapannya dengan spektrofotometer yang sesuai pada 530 nm atau 580 nm (lihat *Spektrofotometer* pada bagian *Peralatan*).

Pada penetapan 1 tingkat dosis dengan kurva baku, buat pengenceran hingga 5 tingkat dosis larutan baku (S_1 sampai S_5) dan satu tingkat dosis larutan uji (U_3) dari tiap sediaan sampai dengan 20 sediaan uji yang sama dengan S_3 baku. Buat juga satu S_3 tambahan sebagai uji pertumbuhan. Tambahkan 1 ml masing-masing larutan uji, kecuali untuk gramisidin, tiostrepton, dan tilosin (gunakan 0,10 ml) pada 3 tabung dan 1 ml pengencer bebas antibiotik pada 6 tabung sebagai kontrol. Letakkan secara acak satu set lengkap, termasuk 2 tabung kontrol pada satu rak tabung. Tambahkan 9,0 ml inokula, kecuali untuk tiostrepton (gunakan 10,0 ml inokula), inkubasikan, tambahkan 0,5 ml formaldehida encer dan akhiri penetapan di atas. Tetapkan masa inkubasi yang pasti dengan mengamati pertumbuhan pada kadar rujukan (dosis tengah) pengenceran baku (S_3).

CARA PERHITUNGAN

Untuk menghitung potensi dari data yang diperoleh dengan metode lempeng silinder atau turbidimetri lakukan seperti tertera pada *Potensi hasil interpolasi dari kurva baku* seperti tertera pada *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>, menggunakan metode garis lurus transformasi log dengan prosedur penyesuaian kuadrat terkecil dan uji linieritas. Bila sejumlah penetapan dari bahan uji yang sama dilakukan menggunakan kurva baku yang sama, hitung koefisien variasi dari hasil semua penetapan bahan uji. Bila lebih dari satu penetapan dilakukan untuk bahan uji dengan kurva baku yang berbeda, buat rata-rata dari dua atau lebih nilai potensi.

PENETAPAN POTENSI FRAKSI FAKTOR VIII <141>

Potensi fraksi faktor VIII ditetapkan dengan membandingkan jumlah yang diperlukan untuk mengurangi waktu jendal campuran uji yang mengandung semua zat yang berperan dalam penjudulan darah, dengan sejumlah sediaan baku yang diperlukan untuk menimbulkan efek sama dalam kondisi metode penetapan yang sesuai. Metode tahap tunggal dapat digunakan jika memberikan hasil yang tidak berbeda bermakna, menggunakan sediaan baku, dengan memperhatikan ketelitian metode.

Baku pembanding Faktor Koagulasi VIII Darah Manusia BPFI.

Metode Rekonstitusi seluruh isi satu ampul *Faktor Koagulasi VIII Darah Manusia BPFI* dengan 1 ml air, gunakan segera. Ke dalam *Faktor Koagulasi VIII Darah Manusia BPFI* yang telah direkonstitusi dan sediaan uji tambahkan *Dapar imidazol pH 7,3* secukupnya hingga kadar antara 0,5 dan 2 unit per ml; larutan stabil selama 15 menit pada suhu 20°. Buat 3 pengenceran dengan saksama berturut-turut berkelipatan dua dalam rentang (1

dalam 16) sampai (1 dalam 256) menggunakan campuran 1 bagian volume larutan *trinitratum sitrat P* 3,8% dan 5 bagian volume larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga waktu jendal antara 17 detik dan 35 detik, gunakan segera. Masukkan ke dalam 6 tabung (75 mm x 10 mm) masing-masing 0,1 ml *Larutan faktor jendal V*, *Pereaksi fosfolipida* dan *Pereaksi serum normal*. Ke dalam tabung pertama, tambahkan 0,1 ml larutan baku pengenceran tertinggi, tempatkan tabung dalam tangas air pada suhu 37°, tambahkan 0,1 ml *kalsium klorida 0,05 M* dan mulai hitung waktu menggunakan penghitung detik. Menit berikutnya tambahkan 0,1 ml larutan baku pengenceran tertinggi kedua ke dalam tabung kedua, tempatkan tabung ke dalam tangas air dan tambahkan 0,1 ml *kalsium klorida 0,05 M* pada saat 1 menit menggunakan penghitung detik. Ulangi prosedur untuk larutan baku pengenceran terendah dan larutan uji pengenceran tertinggi sampai terendah hingga kalsium klorida ditambahkan pada saat 2 menit, 3 menit, 4 menit dan 5 menit masing-masing menggunakan penghitung detik.

Siapkan 12 tabung kaca masing-masing mengandung 0,2 ml *kalsium klorida 0,025 M* dan tabung selanjutnya mengandung 3 ml *Plasma substrat*. Masukkan dalam tangas air pada suhu 37°. Pada saat 14 menit 40 detik dengan penghitung detik, masukkan 0,1 ml campuran dari tabung inkubasi pertama ke dalam satu tabung yang mengandung 0,2 ml larutan *kalsium klorida P* dan campur. Pada saat 15 menit, tambahkan 0,2 ml *Plasma substrat* hangat dan menggunakan penghitung detik kedua, catat sebagai waktu jendal, interval antara penambahan *Plasma substrat* dan indikasi pertama terbentuknya fibrin yang dapat dilihat secara visual atau dengan alat mekanik. Ulangi prosedur menggunakan tabung inkubasi lain pada interval 1 menit dan lakukan penetapan seri kedua pada saat 21 - 26 menit. Periode inkubasi diatur hingga waktu jendal dari penetapan yang berkaitan dalam dua seri tidak berbeda lebih dari 5%, dan menunjukkan pembentukan aktivator protrombin plato stabil telah tercapai. Untuk memastikan tidak terdapat cemaran bermakna dari pereaksi dengan faktor jendal VIII, lakukan penetapan blangko dengan cara larutan uji diganti dengan sejumlah setara campuran 1 bagian volume larutan *trinitratum sitrat P* 3,8% dan 5 bagian volume larutan *natrium klorida P* 0,9%. Hasil penetapan tidak absah jika waktu jendal yang dicatat dalam penetapan blangko kurang dari 40 detik. Hitung hasil penetapan menggunakan metode statistik baku.

Pereaksi

Larutan faktor jendal V Larutan faktor jendal V dibuat dengan metode di bawah ini atau dengan metode lain dengan meniadakan faktor VIII. Buat dari plasma segar sapi beroksalat dengan fraksinasi pada suhu 4° dengan larutan jenuh *amonium sulfat P* yang dibuat pada suhu 4°. Gunakan fraksi yang mengendap pada kejenuhan antara 38% dan 50% (mengandung faktor jendal V tidak tercemar dengan faktor jendal VIII secara bermakna), dialisa untuk menghilangkan amonium sulfat dan encerkan dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga diperoleh larutan yang mengandung antara 10 dan 20 %

jumlah faktor jendal V yang terdapat dalam plasma segar normal manusia.

Tetapkan kandungan faktor jendal V dalam larutan dengan cara sebagai berikut: Buat dua pengenceran dalam *Dapar imidazol pH 7,3* yang mengandung 1 bagian volume larutan uji dalam 10 bagian volume dan 20 bagian volume. Lakukan uji pada tiap pengenceran sebagai berikut: Campur masing-masing 0,1 ml *Plasma substrat kekurangan faktor jendal V*, enceran larutan uji, *ekstrak trombokinase* dan *kalsium klorida 0,025 M*. Catat sebagai waktu jendal, interval antara penambahan larutan kalsium klorida dan indikasi pertama terbentuk fibrin yang dapat dilihat secara visual atau dengan alat mekanik.

Dengan cara yang sama lakukan penetapan waktu jendal rangkap dua, untuk 4 pengenceran dari kumpulan plasma normal manusia dalam *Dapar imidazol pH 7,3* yang masing-masing mengandung 1 bagian volume dalam 10 bagian volume (setara dengan 100% faktor jendal V), 50 bagian volume (20%), 100 bagian volume (10%) dan 1000 bagian volume (1%).

Untuk menghitung hasil waktu jendal, buat rata-rata waktu jendal untuk setiap pengenceran plasma manusia pada kertas grafik log putaran ganda terhadap kesetaraan persentase faktor jendal V dan baca persentase faktor jendal V untuk dua pengenceran dari *Larutan faktor jendal V* dengan cara interpolasi kurva. Rata-rata dari dua hasil yang diperoleh sebagai persentase faktor jendal V dalam larutan.

Pereaksi serum normal Kumpulkan darah normal manusia dalam botol kaca kering steril, inkubasi pada suhu 37° selama 3 jam, biarkan pada suhu 4° selama semalam, pisahkan serum, beku keringkan dan simpan dalam desikator hampa udara di atas *fosfor pentoksida P*. Larutkan sejumlah serum kering yang dihitung diperoleh dari 1 ml serum dalam *Dapar imidazol pH 7,3* secukupnya hingga 10 ml dan biarkan pada suhu 4° selama 24 - 36 jam.

Otak lembu jantan yang dikeringkan dengan aseton Potong otak segar lembu jantan yang sebelumnya telah dibebaskan dari pembuluh darah dan jaringan ikat menjadi bagian kecil. Masukkan ke dalam *aseton P* untuk dehidrasi awal. Sempurnakan dehidrasi dengan cara menumbuk sejumlah 30 g bahan di dalam mortir beberapa kali berturut-turut dengan 75 ml *aseton P* di dalam mortir, beberapa kali berturut-turut sampai diperoleh serbuk kering setelah penyaringan. Kemudian keringkan pada suhu 37° selama 2 jam hingga semua sisa aseton menguap.

Fosfolipida Cuci sejumlah otak manusia normal atau otak sapi dan bebaskan dari selaput otak dan pembuluh darah dan maserasi dalam alat pencampur yang sesuai. Timbang 1000 - 1300 g maserat dan ukur volume (v ml). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 4 kali v ml *aseton P*, saring dengan diisap dan keringkan endapan pada suhu 37° selama semalam. Ekstraksi endapan kering dua kali, tiap kali dengan 2 kali v ml campuran 2 bagian volume *eter minyak tanah P* (jarak didih 30° - 40°) dan 3 bagian volume *eter minyak tanah P* (jarak didih 40° - 60°), saring masing-masing ekstrak melalui kertas saring yang sebelumnya telah dicuci dengan campuran eter minyak

tanah. Kumpulkan ekstrak dan uapkan sampai kering pada suhu 45° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg. Larutkan sisa dalam 0,2 v ml eter *P* dan biarkan pada suhu 4° hingga terbentuk endapan. Sentrifus dan uapkan beningan di bawah pengurangan tekanan hingga volume lebih kurang 100 ml per kg dari maserat asal. Biarkan pada suhu 4° hingga terbentuk endapan (12 - 24 jam) dan sentrifus. Ke dalam beningan tambahkan 5 bagian volume aseton *P*, sentrifus, buang beningan, keringkan endapan dan simpan dalam desikator hampa udara, terlindung cahaya.

Pereaksi fosfolipida Suspensikan 125 mg fosfolipida dalam 5 ml air, kocok dan aduk hingga diperoleh suspensi yang homogen. Buat pengenceran dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga memberikan perbedaan waktu jendal minimum sesuai dengan perbedaan waktu jendal terbesar antara pengenceran berturut-turut dari sediaan baku dan sediaan uji. Umumnya kadar antara 50 µg dan 250 µg per ml. Suspensi encer dapat disimpan pada suhu -20° selama 6 minggu.

Plasma substrat Pisahkan plasma dari 9 bagian volume darah manusia atau darah sapi yang ditampung dalam 1 bagian volume larutan *trinitrium sitrat P* 3,8% atau dari 3,5 bagian volume darah manusia atau darah sapi yang ditampung dalam 1 bagian volume larutan yang mengandung *dinatrium hidrogen sitrat P* 2% dan *D-glukosa P* 2,5%. Pada kasus pertama, *Plasma substrat* dibuat pada hari pengambilan darah. Pada kasus kedua, *Plasma substrat* dapat dibuat hingga 2 hari setelah pengambilan darah.

Plasma substrat kekurangan faktor jendal V Sebaiknya gunakan plasma yang berkekurangan bawaan atau dibuat dengan cara sebagai berikut: Pisahkan plasma dari darah manusia yang dikumpulkan dalam 0,1 bagian volume larutan *natrium oksalat P* 1,34% dan inkubasi pada suhu 37° selama 24 - 36 jam. Plasma ini harus mempunyai waktu jendal dari 70 detik sampai 100 detik, jika dilakukan penetapan seperti tertera pada penetapan kandungan dalam *Larutan faktor jendal V*; jika waktu jendal kurang dari 70 detik, inkubasi plasma selama 12 - 24 jam lagi. Simpan dalam jumlah kecil pada suhu 20° atau di bawah -20°.

Ekstrak trombokinase Ekstraksi 1,5 g *Otak lembu jantan yang dikeringkan dengan aseton* dalam 60 ml air pada suhu 50° selama 10 - 15 menit, sentrifus selama 2 menit pada 1500 rpm dan tuang beningan. Aktivitas ekstrak ini akan bertahan beberapa hari jika disimpan di dalam lemari pendingin. Larutan *kresol P* 0,03% dapat ditambahkan sebagai bakterisida.

PENETAPAN POTENSI FRAKSI FAKTOR IX <151>

Potensi fraksi faktor IX ditetapkan dengan membandingkan jumlah sediaan uji yang diperlukan waktu jendal campuran uji yang mengandung sejumlah zat yang berperan dalam penjendalan darah, kecuali faktor jendal IX dengan jumlah sediaan baku yang

diperlukan untuk menimbulkan efek sama dalam kondisi metoda penetapan yang sesuai.

Baku pembanding Faktor koagulasi faktor IX Darah Manusia BPFI (mengandung sejumlah aktivitas faktor jendal IX).

Metode Larutan uji Larutkan isi wadah dalam volume tertentu air setara dengan volume *air untuk injeksi P* seperti tertera pada etiket. Jika sediaan uji mengandung heparin, netralkan heparin dengan penambahan volume yang sesuai dari *Injeksi Protamin Sulfat* yang mengandung 5 mg protamin sulfat per ml (seperti tertera pada penetapan *Heparin* dalam *Fraksi Faktor IX*).

Rekonstitusi seluruh isi satu ampul *Faktor Koagulasi IX Darah Manusia BPFI* dengan 1 ml air dan gunakan segera.

Buat larutan baku primer dari *Faktor Koagulasi IX Darah Manusia BPFI* dalam *Plasma kekurangan faktor IX*, hingga mengandung lebih kurang 1 unit aktivitas faktor jendal IX FI per ml. Buat dengan cara pengenceran yang sama larutan dari sediaan uji, hingga diperkirakan mempunyai kadar sama. Inkubasi larutan pada suhu 37° selama 5 menit. Buat dari masing-masing larutan 2 set terdiri dari 3 seri pengenceran dalam *Dapar imidazol pH* 7,3 mengandung antara 0,1 unit dan 0,01 unit per ml. Masukkan 0,1 ml dari masing-masing pengenceran set pertama kedalam tabung uji terpisah, masing-masing mengandung 0,1 ml *Plasma kekurangan faktor IX* dan tandai tabung dengan S₁ untuk set pengenceran sediaan uji. Masukkan 0,1 ml dari masing-masing pengenceran set kedua kedalam tabung uji terpisah, masing-masing mengandung 0,1 ml *Plasma kekurangan faktor IX* dan tandai tabung dengan S₂ dan U₂ dengan cara sama. Kedalam isi masing-masing tabung, dengan urutan S₁, U₁, U₂, S₂, tambahkan 0,1 ml enceran yang sesuai dari *Pereaksi sefalin* dan tempatkan tabung dalam tangas air pada suhu 37° . Setelah 30 detik tambahkan 0,1 ml *Suspensi kaolin*, tepat 10 menit kemudian tambahkan 0,1 ml *kalsium klorida 0,025 M* dan catat waktu jendal. Ulangi prosedur menggunakan 2 set pengenceran segar dimulai dari kata "Masukkan 0,1 ml masing-masing dari pengenceran set pertama" tetapi tandai masing-masing tabung dengan S₃, U₃, S₄ dan U₄ dan atur secara berurutan U₃, S₃, S₄, U₄. Untuk memastikan tidak terdapat cemaran bermakna dari pereaksi dengan faktor jendal I, lakukan penetapan blanko dengan mengganti *Larutan uji* dengan volume setara *Dapar imidazol pH* 7,3. Hasil penetapan absah jika waktu jendal blanko antara 100 detik dan 200 detik. Hitung hasil penetapan menggunakan metode statistik baku.

Pereaksi

Pereaksi sefalin Pelarut yang digunakan untuk membuat pereaksi harus mengandung antioksidan yang sesuai seperti *hidroksianisol butilat P* dengan kadar 0,1 mM. Ke dalam 0,5 g - 1 g *Otak lembu jantan yang dikeringkan dengan aseton*, tambahkan 20 ml aseton *P* dan diamkan selama 2 jam, sentrifus selama 2 menit pada 500 gravitasi dan tuang beningan. Keringkan sisa pada

tekanan 15 mmHg dan ekstraksi bahan kering dengan 20 ml *kloroform P* selama 2 jam, kocok campuran berkali-kali. Setelah pemisahan bahan padat dengan penyaringan atau sentrifus, uapkan *kloroform* dari ekstrak pada tekanan 15 mmHg. Suspensikan sisa dalam 5 ml hingga 10 ml larutan *natrium klorida P* 0,9 % . Emulsi persediaan dapat disimpan beku atau beku kering selama 3 bulan.

Plasma kekurangan faktor IX Sediaan plasma manusia dengan aktivitas faktor IX tak terdeteksi, disimpan pada suhu 20° selama tidak lebih dari 3 bulan.

Suspensi kaolin Suspensikan 0,4 g *kaolin ringan P* dalam 100 ml larutan *natrium klorida P* 0,9%. Kocok segera sebelum digunakan.

PENETAPAN POTENSI INSULIN <161>

Manifestasi utama dari aktivitas insulin, yaitu menurunkan kadar gula darah secara tiba-tiba yang merupakan dasar untuk penetapan biologis potensi insulin. Prosedur penetapan walaupun relatif tidak praktis, mempunyai nilai yang besar karena secara akurat menggambarkan dengan tepat efek pada penderita diabetes. Adanya metode fisikokimia yang canggih (misalnya kromatografi cair) merupakan uji secara kuantitatif yang memiliki tingkat akurasi dan presisi tinggi untuk mengukur potensi insulin dan sediaan insulin. Walaupun metode ini canggih tetapi tidak dapat menggambarkan bioidentitas insulin dan sediaan insulin tersebut. Selanjutnya uji kualitatif pada kelinci dimasukkan dalam bab ini dan penggunaannya ada dalam setiap monografi yang sesuai.

Metode kuantitatif gula darah kelinci digunakan untuk penetapan potensi baku pembandingan insulin, untuk validasi stabilitas sediaan insulin baru dan untuk penetapan aktifitas spesifik dari analog insulin.

Metode Kuantitatif Gula Darah Kelinci

Baku pembandingan *Dekstrosa BPFI*, bentuk anhidrat dari *dektrosa*; keringkan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Insulin BPFI*; simpan pada suhu tidak lebih dari -15°. Setelah vial dibuka, tanpa penundaan, pindahkan secara saksama isi vial ke dalam labu tentukur kering dan bersih yang sesuai. Tutup rapat labu, simpan dalam lemari pembeku. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan untuk uji atau penetapan kadar. *Insulin Manusia BPFI*; simpan dalam lemari pendingin pada suhu antara -20° dan -18°. Setelah vial dibuka tanpa penundaan, pindahkan secara saksama isi vial ke dalam labu tentukur kering dan bersih yang sesuai. Tutup rapat labu, simpan dalam lemari pembeku. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan untuk uji atau penetapan kadar. *Insulin (sapi) BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pembeku pada suhu antara -20° dan -18°, dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan kelembaban. *Insulin (babi) BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam lemari pembeku pada suhu antara -20° dan -18°.

Setelah dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, lindungi dari cahaya dan kelembaban.

Pengencer Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, siapkan larutan dalam air mengandung *kresol P* atau *fenol P* 0,1% - 0,25% (b/v), *gliserin P* 1,4% - 1,8% (b/v), dan *asam klorida P* yang sesuai untuk mengatur pH antara 2,5 dan 3,5.

Larutan baku persediaan Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, larutkan secara kuantitatif sejumlah *Insulin BPFI* yang ditimbang saksama atau satu vial beku kering *Insulin BPFI*, dari spesies yang sesuai dalam *Pengencer* untuk membuat larutan baku persediaan yang mengandung 40 unit Insulin FI per ml dan mempunyai pH antara 2,5 dan 3,5. Simpan di tempat dingin, hindari dari pembekuan dan gunakan dalam waktu 6 bulan.

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* untuk membuat dua larutan, masing-masing mengandung 1,0 unit Insulin FI per ml (larutan baku 1) dan 2,0 unit Insulin FI per ml (larutan baku 2).

Larutan uji persediaan Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku persediaan*, kecuali menggunakan sejumlah zat uji sebagai pengganti *Insulin BPFI*. Larutan mengandung lebih kurang 40 unit Insulin FI per ml.

Larutan uji Encerkan sejumlah *Larutan uji persediaan* dengan *Pengencer* untuk membuat dua enceran uji, berdasarkan potensi yang diasumsikan, mengandung 1,0 unit Insulin FI per ml (*Larutan Uji 1*) dan 2,0 unit Insulin FI per ml (*Larutan Uji 2*). Jika injeksi insulin netral, atur pH antara 2,5 dan 3,5 sebelum membuat enceran.

Dosis enceran yang akan disuntikkan Pilih dosis enceran yang akan disuntikkan berdasarkan percobaan atau pengalaman, umumnya volume antara 0,30 ml dan 0,50 ml. Untuk masing-masing hewan volume *Larutan baku* sama dengan *Larutan uji*.

Penyiapan hewan uji Pilih kelinci sehat yang sesuai dengan bobot tubuh tidak kurang dari 1,8 kg. Kelinci diaklimatisasi di laboratorium selama tidak kurang dari 1 minggu sebelum digunakan, pelihara dengan pakan yang seragam dan air tersedia sepanjang waktu.

Prosedur Kelinci dibagi 4 kelompok yang sama dengan tidak kurang dari 6 pada setiap kelompok. Pada hari sebelumnya, lebih kurang 20 jam sebelum penetapan, sediakan sejumlah pakan untuk masing-masing kelinci yang akan dikonsumsi dalam waktu 6 jam. Ikuti jadwal pemberian makan setiap hari pengujian. Selama pengujian, puasakan kelinci sampai seluruh pengambilan specimen darah selesai. Perlakukan kelinci secara hati-hati untuk mencegah kegelisahan, dan suntik secara subkutan sejumlah dosis yang ditetapkan sesuai rancangan (lihat *Tabel 1*), penyuntikkan kedua dilakukan

pada hari berikutnya, atau tidak lebih dari 1 minggu kemudian. Waktu antara injeksi pertama dan kedua adalah sama untuk setiap kelinci.

Tabel 1

Kelompok	Penyuntikan pertama	Penyuntikan kedua
1	<i>Larutan Baku 2</i>	<i>Larutan Uji 1</i>
2	<i>Larutan Baku 1</i>	<i>Larutan Uji 2</i>
3	<i>Larutan Uji 2</i>	<i>Larutan Baku 1</i>
4	<i>Larutan Uji 1</i>	<i>Larutan Baku 2</i>

Contoh darah Pada 1 jam±5 menit dan 2,5 jam±5 menit setelah penyuntikan, ambil spesimen darah dari setiap kelinci melalui vena tepi telinga atau lebih efektif dari arteri aurikularis.

Penetapan dekstrosa Tetapkan kandungan dekstrosa dari spesimen darah dengan prosedur yang sesuai yang diadaptasi dengan analisis secara otomatis. Prosedur dibawah ini dapat digunakan.

Larutan antikoagulan Larutkan 1 g natrium EDTA dan 200 mg natrium fluorida dalam 1 liter air, campur.

Larutan baku dekstrosa Pindahkan sejumlah *Dekstrosa BPF1* yang diketahui kadarnya kedalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Larutan antikoagulan* (1:9) untuk mendapatkan rentang kadar antara 20 dan 100 mg per 100 ml, yang diketahui sama dengan kadar pada sampel darah kelinci.

Larutan uji Pipet secara terpisah 0,1 ml setiap sampel darah, masukkan ke dalam tabung reaksi dan tambahkan 0,9 ml *Larutan antikoagulan*.

Prosedur Lakukan dialisa *Larutan uji* melalui membran semipermeable dalam waktu yang cukup sehingga dekstrosa melewati membran masuk ke dalam larutan *salin LP* yang mengandung glukosa oksidase, "horseradish peroxidase", 3-metil-2-benzotiazolinon hidrazon hidroklorida *LP*, dan N,N-dimetilanilin. Tetapkan serapan *Larutan Uji* pada 600 nm pada kolorimeter. Lakukan penetapan serupa terhadap serapan *Larutan Baku Dekstrosa* pada awal dan akhir setiap penetapan.

Perhitungan Hitung respons setiap kelinci pada tiap penyuntikan dari jumlah 2 nilai gula darah, dan kurangi respons tanpa memperhatikan urutan kronologis respons yang diamati, untuk memperoleh perbedaan individu, y, seperti dijelaskan pada *Tabel 2*.

Jika data dari satu atau lebih kelinci hilang pada penetapan, jangan gunakan rumus interval kepercayaan yang tertera, tapi gunakan rumus statistik lain. Data tetap dapat dianalisa menggunakan analisa variansi yang sesuai.

Jika jumlah kelinci, f, dilakukan melalui penetapan yang sama dalam setiap kelompok, jumlah y's dalam setiap kelompok dan hitung $T_a = -T_1 + T_2 + T_3 - T_4$ dan $T_b = T_1 + T_2 + T_3 + T_4$. Logaritma potensi relatif dari enceran uji adalah $M_{\square} = 0,301 T_a / T_b$. Potensi injeksi dalam Unit per mg setara dengan antilog ($\log R + M_{\square}$), dimana $R = v_s / v_u$, v_s adalah jumlah unit per ml *Larutan Baku* dan v_u adalah jumlah mg insulin per ml yang sesuai *Larutan Uji*.

Tetapkan rentang kepercayaan 95% untuk log potensi relatif menggunakan teori Fieller's (lihat *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>). Jika rentang kepercayaan lebih dari 0,082, yang sesuai pada $P = 0,95$ dengan batas kepercayaan lebih kurang 10% dari potensi yang dihitung, ulangi pengujian hingga gabungan data dari dua atau lebih penetapan, tetapkan kembali seperti tertera pada *Kombinasi dari Penetapan yang Berdiri Sendiri* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>, memenuhi batas yang dapat diterima.

Tabel 2

Ke lom pok	Perbedaan	Respon Individu (y)	Respons Total (T)	Standar Deviasi Perbedaan (S)
1	Larutan Baku 2 Larutan Uji 1	y_1	T_1	S_1
2	Larutan Uji 2- Larutan Baku 1	y_2	T_2	S_2
3	Larutan Uji 2- Larutan Baku 1	y_3	T_3	S_3
4	Larutan Baku 2- Larutan Uji 1	y_4	T_4	S_4

UJI BIOIDENTITAS

Lakukan seperti pada *Metode Kuantitatif Gula Darah Kelinci* dengan modifikasi sebagai berikut :

Prosedur Kelinci dibagi dalam 4 kelompok yang sama, masing-masing kelompok 2 kelinci.

Perhitungan Lakukan perhitungan seperti pada *Metode Kuantitatif Gula Darah Kelinci*, tetapi tidak menetapkan rentang kepercayaan dari log potensi relatif, M' .

Interpretasi hasil Jika nilai potensi yang diperoleh adalah tidak kurang dari 15 unit FI per mg, persyaratan *Uji bioidentitas* terpenuhi. Jika nilai potensi kurang dari 15 unit FI per mg, ulangi pengujian dengan menggunakan 8 kelinci lebih dari jumlah awal. Jika potensi rata-rata dari 2 kumpulan uji kurang dari 15 unit FI per mg, persyaratan uji terpenuhi.

Lampiran

Teori Fieller untuk Penetapan Rentang Kepercayaan Perbandingan

Versi Teori Fieller ini digunakan bila pembilang dan penyebut tidak saling berhubungan. Asumsi persamaan pembilang dan penyebut terdistribusi normal dan kelompok kelinci ukurannya sama.

Selanjutnya rentang kepercayaan 95% untuk rasio adalah: M

$$(L,U) = \frac{M' \pm \frac{t}{Tb} \sqrt{(1-g)S^2N + (M')^2S_D^2}}{1-g}$$

f adalah derajat kebebasan pada *standard errors* = $4(k-1)$, k adalah jumlah kelinci pada setiap kelompok; t adalah persentil atas 97,5 dari distribusi t dengan derajat kebebasan f dan

$$(L,U) = \frac{t^2 S_D^2}{T_B^2}$$

Jika $g \geq 1$, penyebut tidak berbeda signifikan dari 0 sehingga rumus tidak dapat dipakai,

$$S_N = 0,301\sqrt{k} \sqrt{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2 + S_4^2}$$

$$S_D = 0,301\sqrt{k} \sqrt{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2 + S_4^2}$$

PENETAPAN POTENSI STREPTOKINASE <171>

Potensi streptokinase ditetapkan dengan membandingkan kemampuannya untuk mengaktivasi plasminogen manusia menjadi plasmin terhadap *Sediaan baku*. Plasmin yang dihasilkan ditentukan dengan cara mengukur waktu lisis yang dibutuhkan untuk melisis jendalan fibrin pada kondisi metode penetapan yang sesuai.

Sediaan baku Sediaan baku *Streptokinase-Streptodornase BPFI*, terdiri dari campuran beku kering streptokinase dan streptodornase dengan laktosa atau sediaan lain yang aktivitasnya telah dibakukan dengan *Streptokinase-Streptodornase BPFI*.

Penetapan potensi Jika tidak dinyatakan lain, gunakan *dapar fosfat-sitrat pH 7,2* yang mengandung 3% *serum albumin serum sapi P* untuk membuat dan mengencerkan larutan.

Buat larutan *Sediaan baku* mengandung lebih kurang 1000 unit streptokinase per ml dan buat larutan sediaan uji dengan kadar lebih kurang sama. Simpan larutan tersebut dalam es dan gunakan dalam waktu tidak lebih dari 6 jam. Buat tiga seri pengenceran larutan sediaan baku dengan faktor pengenceran 1,5 sehingga waktu lisis jendalan yang terlama tidak lebih dari 20 menit. Buat larutan yang sama untuk sediaan uji. Simpan larutan dalam es dan gunakan dalam waktu tidak lebih dari 1 jam. Gunakan 24 tabung bergaris tengah 8 mm, tandai tabung S_1, S_2, S_3 sesuai dengan pengenceran sediaan baku dan T_1, T_2, T_3 sesuai dengan pengenceran sediaan uji, untuk tiap pengenceran digunakan 4 tabung. Letakkan semua tabung dalam es. Ke dalam tiap tabung masukkan masing-masing 0,2 ml larutan yang sesuai, 0,2 ml larutan

dapar fosfat-sitrat pH 7,2 mengandung 3% *albumin serum sapi P* dan 0,1 ml larutan trombin mengandung 20 unit per ml. Letakkan semua tabung dalam tangas air 37° dan biarkan selama 2 menit hingga tercapai suhu yang merata. Dengan pipet otomatis masukkan ke dasar tabung pertama 0,5 ml larutan *Fraksi euglobulin 1%*, campur. Kemudian dengan selang waktu 5 detik masukkan berturut-turut ke dalam tabung 0,5 ml larutan *Fraksi euglobulin 1%*. Dengan menggunakan penghitung waktu, ukur waktu dalam detik mulai dari penambahan euglobulin dan saat terjadinya lisis jendalan dalam tiap tabung. Hitung hasil uji dengan metode statistik baku menggunakan logaritma waktu analisis.

Pereaksi

Fraksi Euglobulin Gunakan darah segar manusia yang ditampung dalam wadah mengandung larutan antikoagulan (misalnya larutan natrium sitrat) atau darah manusia untuk transfusi yang ditampung dalam kantong plastik darah tepat mencapai waktu kadaluarsa. Buang darah yang mengalami hemolisis. Sentrifus dengan kecepatan 1500 - 1800 g pada suhu 15°, sehingga diperoleh plasma bening mengandung sedikit trombosit. Plasma dari golongan darah yang sama dapat dicampur.

Tambahkan 75 g *barium sulfat P* pada 1 liter plasma manusia dan kocok selama 30 menit. Sentrifus dengan kecepatan tidak kurang dari 15.000 gravitasi pada suhu 15°, ambil beningan. Tambahkan 10 ml larutan *aprotinin P* mengandung 0,2 mg per ml dan kocok. Masukkan 25 liter air suhu 4° ke dalam wadah berukuran tidak kurang dari 30 liter dalam ruangan bersuhu 4°. Tambahkan lebih kurang 500 g karbon dioksida padat. Segera tambahkan sambil diaduk cairan beningan yang diperoleh dari plasma, terbentuk endapan putih. Biarkan mengendap pada suhu 4° selama 10 - 15 jam. Buang beningan jernih dengan pipa sifon. Kumpulkan endapan dengan cara sentrifus pada suhu 4°. Suspensikan endapan dengan mendispersikan secara mekanik dalam 500 ml air pada suhu 4°. Kocok selama 5 menit dan kumpulkan endapan dengan cara sentrifus pada suhu 4°. Dispersikan endapan secara mekanik dalam 60 ml larutan mengandung larutan *natrium klorida P 0,9%* dan larutan *natrium sitrat P 0,09%*, atur pH hingga 7,2 - 7,4 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P 1%*. Saring melalui penyaring kaca masir; untuk mempermudah kelarutan, haluskan partikel endapan dengan alat yang sesuai. Cuci penyaring dan alat penghalus dengan 40 ml larutan klorida-sitrat dan encerkan hingga 100 ml dengan pelarut sama. Beku keringkan larutan, umumnya diperoleh antara 6 - 8 g euglobulin per liter plasma manusia.

Uji kesesuaian Buat larutan menggunakan *dapar fosfat-sitrat pH 7,2* mengandung 3% *albumin serum sapi P*. Masukkan 0,1 ml larutan sediaan baku streptokinase mengandung 10 unit per ml dan 0,1 ml larutan trombin mengandung 20 unit per ml ke dalam tabung pada suhu 37°. Dengan cepat tambahkan 1 ml larutan *Fraksi euglobulin* mengandung 10 mg per ml. terbentuk jendalan padat yang jelas dalam waktu kurang dari 10 detik. Catat waktu yang diperlukan mulai saat penambahan larutan

Fraksi euglobulin sampai saat terjadinya lisis jendalan. Waktu lisis tidak lebih dari 15 menit.

Larutan trombin Larutan *Sediaan baku* trombin manusia mengandung 20 unit per ml dalam *dapar fosfat-sitrat pH 7,2* mengandung 3% *albumin serum sapi P*.

Sediaan Baku Trombin Manusia Adalah Baku Internasional yang pertama dari campuran beku-kering trombin manusia murni dengan sukrosa.

Wadah dan penyimpanan Pada suhu 4° terlindung dari kelembaban dan gunakan dalam waktu tidak lebih dari 1 tahun.

PERANGKAT INFUS DAN TRANSFUSI <181>

Persyaratan ini digunakan untuk alat kesehatan yang pada etiket tertera steril atau non-pirogen atau alat yang kontak langsung atau tidak langsung dengan sistem kardiovaskular, sistem limfatik atau cairan serebrospinal. Semua alat kesehatan diantaranya perangkat pemberian larutan, perangkat perpanjangan fungsi organ, perangkat pemindah, perangkat pemberian darah, kateter intravena, alat oksigenerator luar tubuh yang ditanam dan perlengkapannya, alat dan slang dialisis beserta perlengkapannya, katup jantung, alat cangkok pembuluh darah, graf vaskular, kateter pemberian obat secara intramuskular, dan perangkat infus dan transfusi. Persyaratan ini tidak berlaku untuk produk ortopedi, sarung tangan karet atau pembalut luka.

Sterilitas Memenuhi syarat; lakukan penetapan menurut *Alat Kesehatan Steril* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* <71>.

Endotoksin bakteri Lakukan seperti tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri* <201>.

Untuk alat kesehatan, batas endotoksin bakteri tidak lebih dari 20,0 unit endotoksin FI per alat, kecuali untuk alat kesehatan yang kontak dengan cairan serobrospinal batas endotoksin tidak lebih dari 2,15 unit endotoksin FI.

Alat yang gagal memenuhi persyaratan, dapat diulang sekali lagi dengan *Uji Endotoksin bakteri* yang lain. Untuk alat kesehatan yang tidak dapat diuji menggunakan *Uji Endotoksin Bakteri* <201> karena penghambat atau pemacu uji tidak dapat dihilangkan, lakukan *Uji Pirogen* <231>.

Penyiapan alat Pilih tidak kurang dari 3 tetapi tidak lebih dari 10 alat. Cuci atau rendam alat dengan Pereaksi air LAL. Volume larutan pencuci atau pengekstrak disesuaikan dengan ukuran dan konfigurasi alat.

Untuk alat dengan etiket “jalur cairan nonpirogenik” alirkan pada jalur cairan pengekstrak yang telah dipanaskan 37±1,0°, jaga cairan pengekstrak tetap kontak dengan jalur yang relevan tidak kurang dari 1 jam pada suhu ruang terkontrol. Ekstrak dikumpulkan, jika

memungkinkan. Batas endotoksin pada larutan pencuci atau pengekstrak dihitung menggunakan rumus:

$$(K \times N)/(V)$$

K adalah jumlah endotoksin yang diperbolehkan per alat, *N* adalah jumlah alat yang diuji, dan *V* adalah volume total ekstrak atau pencuci. Jika larutan pencuci atau pengekstrak tak diencerkan tidak sesuai untuk *Uji Endotoksin Bakteri* <201>, ulangi uji penghambat atau pemacu setelah netralisasi dan pembuangan zat pengganggu atau setelah larutan diencerkan dengan suatu faktor yang tidak melebihi Pengenceran Valid Maksimum. Pengenceran valid maksimum suatu alat dihitung dengan cara membagi batas endotoksin dengan sensitivitas λ pada etiket Air Pereaksi LAL yang digunakan.

Pirogen Untuk contoh yang tidak dapat diuji dengan *Uji Endotoksin Bakteri* <201> karena penghambat atau pemacu uji tidak dapat dihilangkan, lakukan *Uji Pirogen* <231>. Pilih 10 sampel, dan untuk mendapat cairan gabungan, gunakan metode penyiapan untuk alat yang sesuai seperti tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri* <201>, tetapi menggunakan cairan pencuci atau pengekstrak tidak lebih dari 40 ml larutan natrium klorida P 0,9% steril bebas pirogen per alat. Memenuhi syarat *Uji Pirogen* <231>.

Persyaratan lain Alat kesehatan yang terbuat dari plastik atau polimer lain memenuhi syarat *Uji Biologi-Plastik dan Polimer lain* seperti tertera pada *Wadah Plastik* <1131>. Alat kesehatan yang terbuat dari elastomer memenuhi syarat seperti tertera pada *Tutup Elastomer untuk Injeksi* <721>. Jika penandaan kelas elastomer, plastik dan polimer lain diperlukan, lakukan uji in-vivo yang sesuai seperti tertera pada bab uji umum pada *Uji Reaktivitas Biologi, In Vivo* <251>.

UJI DAYA HIPOTENSIF <191>

Baku pembanding *Histamin Dihidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan diatas silika gel selama 2 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Larutan baku histamin Timbang seksama sejumlah *Histamin Dihidroklorida BPFI* larutkan dalam air hingga kadar setara dengan 1,0 µg histamin basa per ml.

Hewan uji Gunakan kucing dewasa sehat, bila betina pastikan tidak hamil, dan timbang bobot tubuh, suntikkan secara intraperitoneal bahan anastesi seperti fenobarbital natrium untuk mempertahankan tekanan darah. Hewan uji disekap sedemikian hingga dapat mencegah kehilangan panas tubuh yang berlebihan. Bila dikehendaki masukan kanula trakhea. Paparkan karotid atau arteri lain yang sesuai, pisahkan dari jaringan sekelilingnya dan catat tekanan darah berkesinambungan menggunakan

manometer atau alat lain yang mempunyai kepekaan sama atau lebih. Kemudian paparkan vena femoral sebagai tempat penyuntikan intravena.

Tetapkan kepekaan hewan uji terhadap histamin dengan menyuntikan *Larutan baku histamin* yang setara dengan 0,05 µg, 0,1 µg dan 0,15 µg histamin basa per kg bobot tubuh hewan uji, dengan interval waktu yang sama tidak kurang dari 5 menit. Ulangi penyuntikan dan abaikan respons seri pertama yang timbul. Tetapkan variasi respon hipotensif terhadap dosis yang sama dengan pengulangan penyuntikan 0,1 µg per kg. Gunakan hewan uji hanya jika respons terhadap pemberian dosis yang bertingkat jelas berbeda dan respons terhadap beberapa penyuntikan dengan dosis 0,1 µg per kg lebih kurang sama dan sebanding dengan penurunan tekanan yang tidak kurang dari 20 mmHg. Bila dosis *Larutan baku histamin* dan *Larutan uji* disuntikan melalui kanula tunggal, tiap penyuntikan pada uji pendahuluan dan pada uji berikutnya segera diikuti dengan penyuntikan lebih kurang 2,0 ml *Injeksi Natrium Klorida* untuk menghilangkan aktivitas yang tersisa.

Prosedur Larutan sediaan uji dengan pelarut yang telah ditetapkan hingga memberikan dosis seperti tertera pada masing-masing monografi. Ikuti jadwal waktu yang sama dengan waktu yang diperlukan selama penyuntikan *Larutan baku histamin*. Lakukan satu seri penyuntikan terdiri dari 3 dosis yaitu di antara 2 penyuntikan dengan dosis 0,1 µg histamin basa per kg, diseling dengan dosis tertentu larutan uji seperti tertera pada masing-masing monografi. Ukur perubahan tekanan darah setelah setiap penyuntikan. Respons hipotensif terhadap larutan uji tidak lebih besar dari setengah respons rata-rata yang disebabkan oleh penyuntikan 0,1 µg histamin basa per kg. Jika tidak memenuhi syarat, lanjutkan dengan satu seri penyuntikan yang sama dengan di atas, hingga terdiri dari 5 dosis dengan tiga dosis 0,1 µg histamin basa per kg diseling dua dosis larutan uji seperti tertera pada masing-masing monografi. Ukur perubahan tekanan darah setelah setiap penyuntikan ulang. Respons hipotensif terhadap tiap dosis larutan uji tidak lebih besar dari respons rata-rata yang disebabkan penyuntikan 0,1 µg histamin basa per kg berurutan.

Jika respons hipotensif terhadap salah satu dosis larutan uji lebih besar dari respons rata-rata terhadap 0,1 µg histamin basa per kg, lanjutkan pengujian pada hewan yang sama atau hewan lain yang telah dipersiapkan sama dan telah diuji responsnya terhadap *Larutan baku histamin*. Jika pengujian dilanjutkan pada hewan yang sama, setelah dosis terakhir *larutan baku histamin* dari seri awal, berikan 4 penyuntikan lagi yaitu dua dosis larutan uji dan dua dosis 0,1 µg histamin basa per kg secara berseling. Jika pengujian dilanjutkan pada hewan lain, buat larutan uji segar dari wadah lain, dan suntikkan satu seri terdiri dari 5 dosis *Larutan baku histamin* dan larutan uji sesuai dengan urutan penyuntikan semula. Ukur perubahan tekanan darah setelah setiap penyuntikan tambahan. Hitung perbedaan respons antara setiap dosis larutan uji dan respons rata-rata disebabkan oleh 0,1 µg histamin basa per kg dalam seluruh seri, awal dan tambahan dan hitung rata-rata

semua perbedaan tersebut. Pengujian memenuhi syarat bila rata-rata dari perbedaan tersebut sedemikian hingga respons hipotensif terhadap larutan uji tidak lebih besar dari respons hipotensif yang disebabkan penyuntikan 0,1 µg histamin basa per kg, dan jika tidak lebih dari setengah dari respons hipotensif terhadap larutan uji lebih besar dari respons rata-rata dari masing-masing respons hipotensif yang disebabkan penyuntikan 0,1 µg histamin basa per kg.

ENDOTOKSIN BAKTERI <201>

Uji endotoksin bakteri adalah uji untuk mendeteksi atau mengkuantitasi endotoksin bakteri yang mungkin terdapat dalam sampel yang diuji. Pengujian dilakukan menggunakan *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) yang diperoleh dari ekstrak air amebosit dalam kepinging ladang kuda (*Limulus polyphemus* atau *Tachypleus tridentatus*) dan dibuat khusus sebagai pereaksi LAL.¹⁾

Terdapat dua tipe teknik uji, teknik pembentukan jendal gel dan teknik fotometrik. Teknik fotometrik mencakup metode turbidimetri, yang didasarkan pada pembentukan kekeruhan setelah penguraian substrat endogen, dan metode kromogenik yang didasarkan pada pembentukan warna setelah terjadi penguraian kompleks kromogen-peptida sintetik. Lakukan salah satu dari teknik tersebut, kecuali jika dinyatakan lain dalam monografi. Jika terjadi keraguan, maka keputusan akhir didasarkan pada hasil Teknik Pembentukan Jendal Gel, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Pada Teknik Pembentukan Jendal Gel, penetapan titik akhir reaksi dilakukan dengan membandingkan langsung enceran dari zat uji dengan enceran endotoksin baku, dan jumlah endotoksin dinyatakan dalam unit Endotoksin (UE).

Pereaksi LAL diformulasikan juga untuk digunakan dalam pengujian turbidimetri dan kolorimetri, maka pengujian-pengujian tersebut dapat digunakan untuk memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Kedua uji ini memerlukan pembuatan kurva regresi baku dan kandungan endotoksin dari zat uji ditetapkan dengan interpolasi dari kurva tersebut. Prosedur meliputi inkubasi selama waktu yang telah ditetapkan dari endotoksin yang bereaksi dan larutan kontrol dengan pereaksi LAL, dan pembacaan serapan cahaya pada panjang gelombang yang sesuai. Pengukuran titik akhir pada prosedur secara turbidimetri, pembacaan dilakukan segera pada akhir masa inkubasi. Pengukuran titik akhir pada prosedur secara kolorimetri, reaksi dihentikan pada akhir dari waktu yang telah ditetapkan, dengan penambahan zat pemutus-reaksi-enzim, sebelum pengukuran. Pada penetapan kadar secara kinetik (turbidimetri dan kolorimetri), serapan diukur selama periode reaksi dan dari pengukuran tersebut ditetapkan nilai kecepatan reaksi.

ALAT DAN ALAT GLAS

Depirogenasi seluruh peralatan gelas dan bahan tahan panas lainnya dalam oven udara panas menggunakan proses yang telah divalidasi.²⁾

Umumnya waktu dan suhu minimum yang digunakan adalah 30 menit pada 250°. Jika menggunakan

Peralatan plastik, misalnya *microplate* dan *pipet tips* untuk pipet otomatis, gunakan hanya yang sudah dibuktikan bebas endotoksin dan tidak akan mengganggu pengujian. [Catatan: Pada bagian ini, istilah tabung dimaksudkan untuk semua wadah, misalnya sumur mikrotiter.]

- 1) Pereaksi LAL bereaksi dengan beberapa β -glukan bila ditambahkan pada endotoksin. Beberapa sediaan yang diperlakukan tidak bereaksi dengan β -glukan dan harus digunakan untuk contoh yang mengandung glukan.
- 2) Prosedur untuk uji validasi inaktivasi endotoksin, lihat *Sterilisasi Pemanasan Kering* dalam *Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas untuk Bahan Kompendial <1371>*. Gunakan pereaksi LAL dengan sensitivitas tidak kurang dari 0,15 UE per ml.

PENYIAPAN

LARUTAN INDUK BAKU PEMBANDING DAN LARUTAN BAKU PEMBANDING ENDOTOKSIN

Baku pembanding endotoksin (BPE) adalah *Endotoksin BPFI* yang telah diketahui potensinya dalam UE per vial. Konstitusi seluruh isi vial BPE dengan 5,0 ml air pereaksi LAL³⁾. [Catatan Air pereaksi LAL adalah air untuk injeksi atau air lain yang tidak bereaksi dengan pereaksi LAL yang digunakan pada batas kepekaan pereaksi.]

Campur dengan pengocok vorteks secara *intermiten* selama 30 menit. Gunakan larutan pekat ini untuk membuat seri pengenceran yang sesuai. Simpan larutan pekat dalam lemari pendingin, selama tidak lebih dari 14 hari untuk membuat pengenceran berikutnya. Sebelum digunakan kocok kuat dengan pengocok vorteks selama tidak kurang dari 3 menit. Campur setiap enceran tidak kurang dari 30 detik sebelum membuat pengenceran berikutnya. Enceran tidak boleh disimpan karena menyebabkan hilangnya aktivitas oleh penyerapan, kecuali ada data penunjang tentang hal ini.

Uji Persiapan

Gunakan Pereaksi LAL yang sudah ditetapkan kepekaannya sesuai dengan yang tertera pada etiket.

Keabsahan hasil uji untuk endotoksin bakteri ini memerlukan pembuktian yang cukup bahwa contoh bahan atau larutan, pencuci, atau ekstrak yang digunakan pada uji, tidak menghambat atau memacu reaksi atau dapat mengganggu pengujian dengan cara apapun. Validasi dilakukan dengan *Uji penghambatan atau pemacuan* sebagaimana yang diuraikan pada 3 teknik yang telah disebutkan sebelumnya. Dalam uji ini harus dimasukkan kontrol negatif yang sesuai. Validasi harus diulang jika sumber Pereaksi LAL atau metode pembuatan atau formulasi bahan berubah.

Penyiapan Larutan Uji

Siapkan larutan uji dengan melarutkan atau mengencerkan obat, atau mengekstraksi alat kesehatan dengan *Air Pereaksi LAL*. Beberapa bahan atau sediaan mungkin lebih baik dilarutkan, diencerkan atau

diekstraksi dalam larutan mengandung air lainnya. Jika perlu, atur pH larutan (atau hasil pengencerannya) yang akan diuji hingga pH campuran pereaksi LAL dan larutan uji terletak pada rentang pH yang ditentukan oleh produsen pereaksi LAL. Hal ini biasanya digunakan pada produk dengan rentang pH 6,0-8,0. Pengaturan pH dapat dilakukan dengan menggunakan asam, basa atau larutan dapar yang sesuai dengan rekomendasi produsen pereaksi LAL. Asam dan basa dapat dibuat dari konsentrat atau padatan dengan *Air Pereaksi LAL* dalam wadah bebas endotoksin. Larutan dapar harus divalidasi bebas endotoksin dan faktor pengganggu.

PENETAPAN PENGECERAN MAKSIMUM YANG ABSAH (PMA)

Pengenceran Maksimum yang Absah (PMA) adalah pengenceran maksimum yang diperbolehkan dari suatu contoh agar batas endotoksinnya dapat ditetapkan. Pengenceran Maksimum yang Absah diberlakukan untuk injeksi atau larutan parenteral terkonstitusi atau diencerkan, atau jika diperlukan, untuk jumlah obat dalam bobot jika volume obat yang diberikan bervariasi. Persamaan umum untuk menentukan PMA adalah:

$$PMA = (\text{batas endotoksin} \times \text{konsentrasi larutan sampel}) / \lambda$$

λ adalah kepekaan Pereaksi LAL yang tertera pada etiket (UE/mL).

Hubungan konsentrasi larutan sampel dan λ dijelaskan di bawah ini :

– Jika batas endotoksin dalam monografi dinyatakan dalam konsentrasi (UE/mL), maka PMA dapat dihitung dengan rumus:

$$PMA = \text{batas endotoksin (UE/mL)} / \lambda$$

– Jika batas endotoksin dalam monografi dinyatakan dalam UE/mg atau UE/Unit, maka PMA dapat dihitung dengan rumus umum tersebut di atas, $PMA = (\text{batas endotoksin} \times \text{konsentrasi sampel}) / \lambda$.

PMA yang diperoleh adalah batas pengenceran yang diperbolehkan untuk uji yang absah.

Konsentrasi sampel dengan satuan (mg/mL atau Unit/mL)

PENETAPAN BATAS ENDOTOKSIN

Batas endotoksin obat parenteral, ditetapkan berdasarkan dosis, sama dengan $K/M^{(4)}$. K adalah dosis ambang pirogenik endotoksin pada manusia per kg berat

badan, dan M sama dengan dosis maksimum produk pada manusia per kg berat badan dalam periode satu jam. Dalam masing-masing monografi, batas endotoksin obat parenteral dinyatakan dalam unit, misalnya UE/ml, UE/mg atau UE/unit aktivitas biologi.

- 3) *Air steril untuk injeksi* atau air lain yang tidak menunjukkan reaksi spesifik dengan pereaksi LAL yang akan digunakan, pada batas sensitivitas pereaksi.
- 4) K adalah 5 UE per kg untuk semua cara pemberian selain dari intratekal (K adalah 0,2 UE per kg berat badan). Untuk sediaan radiofarmaka yang tidak diberikan secara intratekal, batas endotoksin dihitung sebagai $175/V$, V adalah dosis maksimum dalam ml yang direkomendasikan. Untuk sediaan radiofarmaka yang diberikan secara intratekal. Batas endotoksin ditetapkan dengan rumus $14/V$. Untuk formulasi (biasanya produk antikanker) diberikan berdasarkan pada m^2 luas permukaan tubuh, dengan rumus K/M , $K=5$ UE per kg dan M adalah (dosis maksimum/ m^2 /jam x $1,80 m^2$ / 70 kg).

CARA JENDAL GEL

Cara jendal gel mendeteksi atau mengkuantitasi endotoksin berdasarkan pembentukan jendal dari pereaksi LAL dengan adanya endotoksin. Konsentrasi endotoksin yang dibutuhkan untuk menyebabkan *lysate* menjendal pada kondisi standar dinyatakan sebagai kepekaan pereaksi LAL yang tertera pada etiket. Untuk menjamin presisi dan keabsahan pengujian, lakukan uji konfirmasi kepekaan pereaksi LAL yang tercantum dalam etiket dan uji faktor pengganggu seperti tertera dalam *Uji Persiapan untuk Cara Jendal Gel*.

Uji Persiapan untuk Cara Jendal Gel

Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL Lakukan konfirmasi kepekaan pereaksi yang tertera pada etiket menggunakan tidak kurang dari 1 vial untuk setiap lot pereaksi LAL. Buat pengenceran seri kelipatan 2 dari BPE dalam *Air Pereaksi LAL* hingga konsentrasi 2λ ; λ ; $0,5\lambda$; dan $0,25\lambda$. λ adalah kepekaan pereaksi LAL yang tertera pada etiket (UE/mL). Lakukan uji pada 4 konsentrasi larutan baku, dalam 4 replikasi termasuk kontrol negatif. Uji konfirmasi kepekaan *lysate* dilakukan bila menggunakan pereaksi LAL betas baru atau bila ada perubahan dalam kondisi uji yang dapat mempengaruhi hasil uji.

Campur pereaksi LAL dengan larutan baku dari masing-masing konsentrasi dalam tabung uji dengan volume yang sama (0,1 ml). Jika digunakan vial atau ampul uji tunggal berisi pereaksi LAL kering beku, tambahkan larutan langsung ke dalam vial atau ampul. Inkubasi campuran reaksi dalam waktu yang tetap sesuai dengan petunjuk produsen pereaksi LAL (biasanya $37^\circ \pm 1^\circ$, selama 60 ± 2 menit), hindari getaran. Untuk menguji integritas gel, ambil setiap tabung langsung dari inkubator dan balikkan 180° secara perlahan-lahan. Jika telah terbentuk gel yang kuat, yang tetap di tempatnya walaupun telah dibalik, catat sebagai hasil positif. Jika gel tidak terbentuk atau gel yang terbentuk jatuh ketika dibalik, maka hasil dinyatakan negatif. Uji dinyatakan absah, jika larutan baku konsentrasi terendah memberikan hasil negatif pada semua replikasi uji.

Titik akhir adalah konsentrasi terendah yang masih memberikan hasil positif dari satu pengenceran seri.

Hitung nilai rata-rata dari logaritma konsentrasi titik akhir, e , dan hitung antilogaritma dari nilai rata-rata menggunakan rumus berikut:

Rata-rata geometrik konsentrasi titik akhir = antilog ($\sum e/f$)

$\sum e$ adalah jumlah logaritma konsentrasi titik akhir dari pengenceran seri yang digunakan; dan f adalah jumlah replikasi. Rata-rata geometri konsentrasi titik akhir adalah hasil pengukuran kepekaan pereaksi LAL (UE/ml). Jika hasil pengukuran kepekaan tidak kurang dari $0,5\lambda$ dan tidak lebih dari 2λ , maka kepekaan yang tercantum di etiket sesuai dan dapat digunakan dalam pelaksanaan pengujian dengan *lysate*.

Uji Faktor Pengganggu untuk Cara Jendal Gel

Siapkan larutan A, B, C, dan D seperti tertera pada *Tabel 1* dan lakukan uji penghambatan atau pemacuan pada larutan sampel yang diencerkan kurang dari PMA, tidak mengandung endotoksin, dan ikuti prosedur dalam *Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL* Rata-rata geometrik konsentrasi titik akhir dari larutan B dan C, ditetapkan dengan menggunakan persamaan uji di atas.

Uji ini harus diulang apabila terjadi perubahan kondisi yang dapat mempengaruhi hasil uji. Uji dinyatakan absah apabila larutan A dan D memberikan hasil negatif, dan hasil larutan C sesuai dengan kepekaan yang tertera pada etiket.

Jika kepekaan *lysate* yang diperoleh dalam larutan uji pada larutan B tidak kurang dari $0,5\lambda$ dan tidak lebih dari 2λ , maka larutan uji tidak mengandung faktor pengganggu pada kondisi uji yang digunakan. Jika sebaliknya, berarti terdapat faktor pengganggu.

Jika sampel yang diuji tidak memberikan hasil yang sesuai pada pengenceran yang digunakan, ulangi uji menggunakan pengenceran yang lebih besar, tetapi tidak boleh melebihi PMA. Bila digunakan *lysate* yang lebih peka, maka pengenceran sampel lebih besar, dan dalam hal ini dapat mengurangi pengganggu.

Gangguan dapat diatasi dengan penanganan yang sesuai misalnya penyaringan, netralisasi, dialisis, atau pemanasan. Untuk memastikan bahwa penanganan yang dipilih efektif menghilangkan gangguan tanpa menghilangkan endotoksin, lakukan pengujian di bawah ini menggunakan sediaan uji dengan penambahan BPE sesuai dengan perlakuan yang dipilih.

Uji Batas Jendal Gel

Uji ini dilakukan bila dalam monografi disebutkan batas endotoksin.

Prosedur Siapkan larutan A, B, C dan D seperti tertera pada *Tabel 2* dan lakukan pengujian larutan ini mengikuti prosedur *Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL*, yang dijelaskan dalam Uji Persiapan Cara Jendal Gel.

Interpretasi Uji absah jika kedua replikasi kontrol positif larutan B dan C memberikan hasil positif dan

kedua kontrol negatif larutan D adalah negatif. Sediaan uji memenuhi syarat jika diperoleh hasil negatif pada kedua tabung reaksi yang berisi larutan A, dan tidak memenuhi syarat jika diperoleh hasil positif pada dua tabung.

Ulangi pengujian jika diperoleh hasil positif pada satu tabung reaksi berisi larutan A dan hasil negatif pada tabung lainnya. Sediaan uji memenuhi syarat jika diperoleh hasil negatif pada kedua tabung reaksi pada pengujian ulang. Jika pengujian positif untuk sediaan uji dengan pengenceran lebih kecil dari PMA, pengujian dapat diulang dengan pengenceran tidak melebihi PMA.

Tabel 1 Penyiapan Larutan untuk Uji Penghambatan/Pemacuan Cara Jendal Gel

Larutan	Konsentrasi endotoksin/Larutan yang ditambah endotoksin	Pengencer	Faktor pengencer	Kadar endotoksin awal	Jumlah replikasi
A ^a	0 / larutan sampel	----	----	----	4
B ^b	2λ/ larutan sampel	larutan sampel	1	2λ	4
			2	1λ	4
			4	0,5λ	4
			8	0,25λ	4
C ^c	2λ/air untuk uji endotoksin bakteri	Air Pereaksi LAL	1	2λ	2
			2	1λ	2
			4	0,5λ	2
			8	0,25λ	2
D ^d	0/Air Pereaksi LAL	----	----	----	2

^a Larutan A : larutan sampel dari sediaan uji yang bebas endotoksin

^b Larutan B : Uji faktor pengganggu

^c Larutan C : Kontrol kepekaan pereaksi LAL sesuai etiket

^d Larutan D : Kontrol negatif air pereaksi LAL

Tabel 2. Penyiapan Larutan untuk Pengujian Batas Pembentukan Jendal Gel

Larutan*	Kadar Endotoksin/Larutan yang ditambah endotoksin	Jumlah replikasi
A	0/ larutan sampel yang diencerkan	2
B	2λ/ larutan sampel yang diencerkan	2
C	2λ/air pereaksi LAL	2
D	0 / air pereaksi LAL	2

*Siapkan larutan A dan kontrol positif produk larutan B dengan pengenceran tidak melebihi PMA dan lakukan seperti tertera pada uji faktor pengganggu teknik pembentukan jendal gel, dalam *Uji Persiapan untuk Cara Jendal Gel*. Kontrol positif larutan B dan C mengandung endotoksin baku dengan konsentrasi dua kali kepekaan pereaksi LAL yang tercantum pada etiket. Kontrol negatif, larutan D, adalah *Air Pereaksi LAL*.

Penetapan Kadar Endotoksin Bakteri dengan Cara Jendal Gel

Penetapan kadar ini menghitung jumlah endotoksin bakteri dalam larutan sampel dengan cara titrasi hingga titik akhir.

Prosedur Siapkan larutan A,B,C dan D seperti tertera pada *Tabel 3* dan uji larutan ini mengikuti prosedur *Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL*, tertera dalam *Uji Persiapan untuk Cara Jendal Gel*.

Tabel 3 Penyiapan Larutan untuk Penentuan Kadar Pembentukan Jendal Gel

Larutan	Kadar endotoksin/ Larutan dengan penambahan endotoksin	Pengencer	Faktor pengencer	Kadar endotoksin awal	Jumlah replikasi
A ^a	0 / larutan sampel	air pereaksi LAL	1	-	2
			2	-	2
			4	-	2
			8	-	2
B ^b	2λ/ larutan sampel	-	1	2λ	2
C ^c	2λ/air pereaksi LAL	air pereaksi LAL	1	2λ	2
			2	1λ	2
			4	0,5λ	2
			8	0,25λ	2
D ^d	0 / air pereaksi LAL	-	-	-	2

^a Larutan A : larutan sampel pada pengenceran tidak lebih dari PMA yang pengujian terhadap faktor pengganggu pembentukan jendal gel telah dilakukan. Pengenceran sampel berikutnya tidak lebih dari PMA. Gunakan air pereaksi LAL untuk membuat seri pengenceran dalam empat tabung berisi larutan sampel yang diuji dengan kadar 1, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, dan $\frac{1}{8}$, relatif terhadap pengenceran yang pengujian terhadap faktor pengganggu telah dilakukan. Pengenceran lainnya dapat digunakan bila sesuai.

^b Larutan B : Larutan A mengandung endotoksin baku pada kadar 2λ (kontrol positif produk)

^c Larutan C : Dua seri dari 4 tabung air pereaksi LAL mengandung endotoksin baku dengan kadar berturut-turut 2λ , λ , $0,5\lambda$ dan $0,25\lambda$.

^d Larutan D : Air pereaksi LAL (kontrol negatif).

Perhitungan dan Interpretasi Uji absah jika kondisi berikut dipenuhi: (1) Kedua replikasi dari kontrol negatif larutan D adalah negatif; (2) Kedua replikasi dari kontrol positif larutan B adalah positif; (3) Rata-rata geometrik kadar titik akhir larutan C berada dalam rentang $0,5\lambda - 2\lambda$.

Untuk menentukan kadar endotoksin dalam larutan A, hitung kadar titik akhir setiap seri replikasi dari pengenceran dengan mengalikannya tiap faktor pengenceran titik akhir dengan λ . Kadar endotoksin dalam sampel adalah rata-rata geometrik kadar titik akhir replikasi (lihat rumus yang diberikan dalam *Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL*, yang dijelaskan dalam *Uji Persiapan untuk Cara Jendal Gel*). Jika pengujian dilakukan dengan mengencerkan larutan sampel, hitung kadar endotoksin dalam sampel awal dengan mengalikannya dengan faktor pengenceran. Jika tidak ada pengenceran sampel yang positif dalam pengujian absah, laporkan kadar endotoksin kurang dari λ (jika enceran sampel yang diuji kurang dari λ dikalikan faktor pengenceran terkecil dari sampel). Jika semua pengenceran positif, kadar endotoksin dilaporkan sama atau lebih besar dari faktor pengenceran terbesar dikalikan λ . (Misalnya: Faktor pengenceran awal 8 kali λ pada Tabel 3).

Bahan memenuhi syarat jika kadar endotoksin kurang dari nilai yang dinyatakan dalam masing-masing monografi.

CARA FOTOMETRIK

Metode turbidimetri mengukur peningkatan kekeruhan. Berdasarkan prinsip pengujian yang digunakan, teknik ini diklasifikasikan menjadi turbidimetri titik akhir dan turbidimetri kinetik. Cara turbidimetri titik akhir didasarkan pada hubungan kuantitatif antara kadar endotoksin dan kekeruhan (serapan atau transmisi) dari campuran reaksi pada akhir masa inkubasi. Cara turbidimetri kinetik dapat dilakukan dengan dua cara: mengukur waktu yang dibutuhkan untuk mencapai nilai serapan yang telah ditetapkan atau kecepatan pembentukan kekeruhan.

Metode kromogenik mengukur kromofor yang dilepaskan dari peptida kromogenik yang sesuai, yang dihasilkan dari reaksi antara endotoksin dengan pereaksi LAL. Berdasarkan prinsip pengujian yang digunakan, teknik ini diklasifikasikan sebagai teknik kromogenik titik akhir atau kromogenik kinetik. Cara kromogenik titik akhir didasarkan pada hubungan kuantitatif antara kadar endotoksin dan pelepasan kromofor pada akhir masa inkubasi. Cara kromogenik kinetik dapat dilakukan dengan mengukur waktu yang dibutuhkan untuk

mencapai nilai serapan yang telah ditentukan atau kecepatan pembentukan warna.

Seluruh pengujian fotometrik dilakukan pada suhu inkubasi yang direkomendasikan oleh produsen Pereaksi LAL, umumnya $37^{\circ}\pm 1^{\circ}$.

Uji Persiapan Cara Fotometrik

Untuk menjamin presisi atau keabsahan dari cara turbidimetri dan kromogenik, dilakukan uji persiapan untuk memverifikasi kriteria kurva baku yang absah dan larutan sampel tidak menghambat atau memacu reaksi. Revalidasi metode pengujian diperlukan bila terjadi perubahan kondisi yang dapat berpengaruh terhadap hasil uji.

Verifikasi Kriteria Kurva Baku Dengan menggunakan larutan endotoksin baku, siapkan minimal 3 kadar endotoksin untuk membuat kurva baku. Lakukan pengujian menggunakan minimal 3 replikasi untuk masing-masing kadar endotoksin baku, sesuai instruksi produsen pereaksi LAL (perbandingan volume, waktu inkubasi, suhu, pH, dan lain-lain). Jika rentang yang diinginkan dalam metode kinetik lebih besar dari 2 log, maka harus dimasukkan larutan baku tambahan, agar setiap kenaikan log tetap berada dalam rentang kurva baku. Nilai absolut dari koefisien korelasi, $|r|$, harus lebih besar atau sama dengan 0,980 untuk rentang kadar endotoksin sebagaimana ditetapkan oleh produsen pereaksi LAL.

Uji Faktor Pengganggu untuk Cara Fotometrik

Pilih satu kadar endotoksin pada atau di sekitar pertengahan kurva baku endotoksin. Siapkan larutan A, B, C dan D seperti tertera pada *Tabel 4*. Lakukan uji terhadap larutan A, B, C dan D minimal duplo sesuai instruksi untuk Pereaksi LAL yang digunakan (volume sampel dan pereaksi LAL, perbandingan volume sampel dengan pereaksi LAL, waktu inkubasi, dan lain-lain).

Rata-rata perolehan kembali endotoksin yang ditambahkan adalah kadar endotoksin total dalam larutan dikurangi kadar endotoksin dalam larutan semula (jika ada). Agar dapat dinyatakan bebas dari faktor pengganggu pada kondisi pengujian, hasil pengukuran kadar endotoksin yang ditambahkan pada sampel harus berada diantara 50-200% dari kadar endotoksin yang ditambahkan.

Bila perolehan kembali endotoksin berada di luar rentang yang ditetapkan maka faktor pengganggu harus dihilangkan dengan melakukan *Uji Faktor Pengganggu untuk Cara Jendal Gel* sebagaimana yang dijelaskan dalam *Uji Persiapan Cara Jendal Gel*. Ulangi *Uji Faktor Pengganggu untuk Cara Jendal Gel* untuk memvalidasi perlakuan.

Prosedur Cara Fotometrik

Lakukan prosedur seperti tertera pada *Uji Faktor Pengganggu untuk Cara Fotometrik* dalam *Uji Persiapan Cara Fotometrik*.

Perhitungan Untuk Cara Fotometrik

Hitung kadar endotoksin dari tiap-tiap replikasi larutan uji A, menggunakan kurva baku yang dibuat dengan kontrol positif larutan C. Uji dinyatakan absah jika kondisi berikut dipenuhi: (1) Hasil kontrol positif larutan C memenuhi persyaratan validasi yang ditetapkan pada *Verifikasi Kriteria Kurva Baku* dalam *Uji Persiapan Cara Fotometrik*; (2) Perolehan kembali endotoksin, dihitung dari konsentrasi endotoksin larutan B setelah dikurangi konsentrasi endotoksin larutan A, berada pada rentang 50% – 200%; dan (3) Hasil kontrol negatif larutan D tidak melebihi batas nilai blangko yang dipersyaratkan dalam uraian pereaksi LAL yang digunakan.

Penafsiran Hasil Cara Fotometrik

Pada penetapan kadar secara fotometrik, sediaan uji memenuhi syarat jika rata-rata kadar endotoksin dari replikasi larutan A, setelah koreksi pengenceran dan kadar, lebih kecil dari batas endotoksin produk.

Tabel 4. Penyiapan Larutan untuk Uji Penghambatan/Pemacuan Cara Fotometrik

Larutan	Kadar endotoksin	Larutan yang ditambah endotoksin	Jumlah replika
A ^a	0	Larutan sampel	Tidak kurang dari 2
B ^b	kadar tengah pada kurva baku	Larutan sampel	Tidak kurang dari 2
C ^c	Minimal 3 kadar (kadar terendah sama dengan λ)	Air Pereaksi LAL	Masing-masing tidak kurang dari 2
D ^d	0	Air Pereaksi LAL	Tidak kurang dari 2

^a Larutan A : Larutan sampel, dapat diencerkan tidak lebih dari PMA

^b Larutan B : Sediaan uji dengan pengenceran yang sama dengan Larutan A mengandung endotoksin yang ditambahkan sehingga kadar yang sama dengan/mendekati kadar tengah kurva baku.

^c Larutan C : Larutan baku Endotoksin baku dengan kadar sebagaimana yang digunakan dalam validasi metode seperti tertera pada *Verifikasi Kriteria Kurva Baku* dalam *Uji Persiapan untuk Cara Fotometrik* (seri kontrol positif).

^d Larutan D : Air Pereaksi LAL (kontrol negatif).

UJI HEMOLISIS <211>

Tambahkan 1 bagian volume serum donor segar ke dalam 1 bagian volume suspensi sel A₁ 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% dan tambahkan 1 bagian volume kedalam 1 bagian volume suspensi sel B yang serupa; pengujian serupa dilakukan menggunakan sel O sebagai kontrol negatif. Jika umur serum lebih dari

24 jam, tambahkan 1 bagian volume serum golongan O segar bebas lisis ke dalam tiap tabung sebagai sumber komplemen. Campur isi tiap tabung, inkubasi pada suhu 37° selama 1 jam dan amati hemolisis dalam beningan.

Terhadap serum yang memberikan reaksi positif dalam uji tersebut lakukan pengujian lebih lanjut sebagai berikut:

Encerkan 1 bagian volume serum dengan 3 bagian volume larutan *natrium klorida P* 0,9% dan campur 1 bagian volume serum encer dengan 1 bagian volume serum golongan O segar bebas lisis dan 1 bagian volume suspensi sel A₁ atau sel B 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% (yang mengalami lisis pada uji sebelumnya). Pada waktu yang bersamaan, dalam 2 tabung lain, campur 1 bagian volume larutan *natrium klorida P* 0,9% dengan 1 bagian volume serum golongan O secara segar bebas lisis. Ke dalam salah satu tabung ini tambahkan 1 bagian volume suspensi sel A₁, 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% dan ke dalam tabung lainnya 1 bagian volume suspensi sel B 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%. Inkubasi semua tabung pada suhu 37° selama 1 jam, campur isi masing-masing tabung dan amati hemolisis dalam beningan. Tidak terbentuk hemolisis dalam tiap tabung.

UJI HISTAMIN <221>

Bunuh marmut dengan bobot tubuh 250 g hingga 350 g yang telah dipuasakan selama 24 jam. Potong usus halus bagian distal sepanjang 2 cm dan kosong-kan dengan membilas hati-hati dengan *Larutan B* menggunakan alat suntik. Ikat dengan benang halus kedua ujungnya dan buat potongan melintang kecil pada bagian tengah potongan usus halus. Letakkan dalam bejana organ dengan kapasitas 10 ml hingga 20 ml berisi *Larutan B*, yang dipertahankan pada suhu tetap (34° - 36°) dan larutan dialiri udara atau campuran *oksigen P - karbon dioksida P* (95:5). Ikatkan salah satu benang dekat pada dasar bejana organ. Ikatkan benang yang lain pada miograf isotonik dan rekam kontraksi organ pada kimograf atau alat lain yang sesuai yang dapat memberikan rekaman permanen. Jika digunakan pengungkit, panjangnya harus sedemikian rupa sehingga gerakan organ diperkuat lebih kurang 20 kali. Tegangan usus halus sebaiknya 9,8 mN dan disesuaikan dengan kepekaan organ. Bilas bejana organ dengan *Larutan B*. Biarkan selama 10 menit. Bilas dua atau tiga kali lagi dengan *Larutan B*. Tambahkan 0,2 ml hingga 0,5 ml larutan *histamin dihidroklorida P* yang diukur tepat, yang menimbulkan respons submaksimal yang reproduibel. Dosis ini dinyatakan sebagai “dosis tinggi”. Bilas bejana organ (sebaiknya dengan air yang berlebih tanpa mengosongkan bejana), tiga kali dengan *Larutan B* sebelum setiap penambahan histamin. Penambahan berurutan dibuat dengan interval waktu yang teratur sedemikian, sehingga terjadi relaksasi sempurna di antara dua penambahan (lebih kurang 2 menit). Tambahkan volume yang sama larutan *histamin dihidroklorida P* dengan kadar lebih rendah yang menimbulkan respons yang reproduibel lebih kurang setengah dari respons dosis tinggi. Dosis ini dinyatakan

sebagai “dosis rendah”. Lanjutkan penambahan secara teratur larutan histamin “dosis tinggi” dan “dosis rendah” dengan cara tersebut di atas, bergantian dengan enceran larutan uji dengan volume yang sama, sesuaikan kadar enceran larutan uji sedemikian sehingga menimbulkan kontraksi usus halus, jika ada lebih kecil dari respons yang disebabkan oleh histamin dosis tinggi. Tetapkan apakah terjadi kontraksi, jika ada, reproduksibel dan apakah respons kontraksi terhadap histamin “dosis tinggi” dan “dosis rendah” yang diberikan berikutnya tidak berubah. Hitung aktivitas zat uji dan nyatakan ekuivalensinya dalam mikrogram histamin basa dari pengenceran yang ditetapkan di atas. Jumlah yang diperoleh tidak melebihi jumlah yang tertera pada monografi.

Jika zat uji tidak menimbulkan kontraksi, buat larutan segar dengan penambahan histamin sesuai dengan jumlah maksimum yang dapat ditoleransi dalam monografi dan catat apakah kontraksi yang dihasilkan oleh sediaan dengan penambahan histamin sesuai dengan jumlah histamin yang ditambahkan. Jika tidak, atau jika kontraksi yang disebabkan zat uji tidak reproduksibel, atau jika respons berikutnya terhadap histamin “dosis tinggi” dan “dosis rendah” berkurang, hasil uji dinyatakan tidak absah dan laku-kan *Uji Daya Hipotensif* <191>.

Larutan A

<i>Natrium klorida P</i>	160 g
<i>Kalium klorida P</i>	4,0 g
<i>Kalsium klorida anhidrat P</i>	2,0 g
<i>Magnesium klorida anhidrat P</i>	1,0 g
<i>Natrium fosfat dibasa P</i>	50 mg
<i>Air untuk injeksi P</i> hingga	1000 ml

Larutan B

<i>Larutan A</i>	50 ml
<i>Atropin sulfat P</i>	0,5 ml
<i>Natrium bikarbonat P</i>	1,0 g
<i>D-Glukosa P</i>	0,5 g
<i>Air untuk injeksi P</i>	950 ml

Larutan B harus dibuat segar dan digunakan dalam waktu 24 jam.

UJI PIROGEN <231>

Uji pirogen dimaksudkan untuk membatasi risiko reaksi demam pada tingkat yang dapat diterima oleh pasien pada pemberian sediaan injeksi. Pengujian meliputi pengukuran kenaikan suhu kelinci setelah penyuntikan sediaan uji secara intravena dan ditujukan untuk sediaan yang dapat ditoleransi oleh kelinci percobaan pada dosis tidak lebih dari 10 ml per kg yang disuntikkan secara intravena dalam periode tidak lebih dari 10 menit. Untuk sediaan yang memerlukan penyiapan pendahuluan atau cara pemberian khusus, ikuti petunjuk tambahan yang diberikan pada masing-masing monografi atau, dalam hal

antibiotik atau sediaan biologi petunjuk tambahan diberikan dalam ketentuan lain.

ALAT DAN PENGECER

Alat suntik, jarum dan alat gelas dibebaskan dari pirogen dengan pemanasan pada 250° selama tidak kurang dari 30 menit atau dengan metode lain yang sesuai. Perlakukan semua pengencer dan larutan untuk mencuci dan membilas peralatan atau alat suntik parenteral sedemikian rupa yang dapat menjamin alat tersebut steril dan bebas pirogen. Lakukan uji pirogen pada pengencer dan larutan untuk pencuci atau pembilas alat secara berkala. Bila digunakan Injeksi Natrium Klorida sebagai pengencer, gunakan larutan yang mengandung natrium klorida 0,9%.

REKAMAN SUHU

Gunakan alat pendeteksi suhu yang teliti seperti thermometer klinik atau alat termistor atau alat sejenis yang telah dikalibrasi untuk menjamin ketelitian $\pm 0,1^\circ$ dan telah diuji untuk penetapan bahwa pembacaan maksimum dapat dicapai kurang dari 5 menit. Masukkan alat pendeteksi suhu ke dalam rektum kelinci uji dengan kedalaman tidak kurang dari 7,5 cm dan setelah periode waktu tidak kurang dari yang ditetapkan sebelumnya, catat suhu tubuh kelinci.

HEWAN UJI

Gunakan kelinci dewasa yang sehat. Tempatkan kelinci satu ekor dalam satu kandang dalam ruangan dengan suhu yang seragam antara 20° - 23° dan bebas dari gangguan yang menimbulkan kegelisahan. Perbedaan suhu tidak lebih dari $\pm 3^\circ$ dari suhu yang ditetapkan. Kelinci yang belum pernah digunakan untuk uji pirogen, adaptasikan kelinci tidak lebih dari tujuh hari dengan uji pendahuluan yang meliputi semua tahap yang tertera pada *Prosedur*, kecuali penyuntikan. Kelinci tidak boleh digunakan untuk uji pirogen lebih dari sekali dalam waktu 48 jam, atau sebelum 2 minggu untuk uji pirogen yang menunjukkan kenaikan suhu 0,6° atau lebih, atau telah digunakan untuk uji sediaan yang dinyatakan pirogenik.

PROSEDUR

Lakukan uji dalam ruang terpisah yang dirancang untuk pengujian pirogen dan pada kondisi lingkungan yang sama dengan ruang pemeliharaan hewan dan bebas dari gangguan yang menimbulkan kegelisahan. Kelinci tidak diberi makan selama pengujian. Boleh diberi minum setiap saat, tetapi terbatas. Jika termistor pengukur suhu rektum digunakan untuk pengujian, kelinci diletakkan dalam penyekap yang dapat menahan kelinci dengan leher yang longgar sehingga dapat duduk dengan bebas. Tetapkan suhu kontrol dari tiap kelinci tidak lebih dari 30 menit sebelum penyuntikan larutan uji. Suhu tersebut digunakan sebagai awal untuk penetapan setiap kenaikan suhu yang dihasilkan dari penyuntikan larutan uji. Dalam setiap kelompok kelinci uji, gunakan kelinci yang

mempunyai perbedaan suhu kontrol antara satu dengan lainnya tidak lebih dari 1° , dan suhu kontrol setiap kelinci tidak boleh lebih dari $39,8^{\circ}$. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, suntikkan 10 ml larutan uji per kg berat badan ke dalam vena telinga setiap tiga kelinci, lakukan penyuntikan dalam waktu 10 menit. Larutan uji berupa sediaan yang perlu dikonsitusi sesuai etiket, atau bahan uji yang diperlakukan seperti tertera pada masing-masing monografi dan disuntikkan sesuai dosis tersebut. Untuk uji pirogen dari alat atau perangkat injeksi, gunakan cucian atau bilasan permukaan yang kontak dengan bahan yang diberikan secara parenteral, tempat penyuntikan atau jaringan tubuh pasien. Semua larutan uji harus terjamin bebas kontaminasi. Lakukan penyuntikan setelah larutan uji dihangatkan pada suhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$. Rekam suhu berturut-turut antara jam ke-1 dan ke-3 setelah penyuntikan dengan selang waktu 30 menit.

INTERPRETASI HASIL DAN LANJUTAN

Setiap penurunan suhu dianggap nol. Sediaan memenuhi syarat apabila tidak ada satupun kelinci yang menunjukkan kenaikan suhu $0,5^{\circ}$ atau lebih. Bila ada kelinci yang menunjukkan kenaikan suhu $0,5^{\circ}$ atau lebih, lanjutkan uji menggunakan lima ekor kelinci lain. Sediaan memenuhi syarat bebas pirogen bila tidak lebih dari 3 dari 8 ekor masing-masing menunjukkan kenaikan suhu $0,5^{\circ}$ atau lebih dan jumlah kenaikan suhu maksimum 8 kelinci tidak melebihi $3,3^{\circ}$.

UJI REAKTIVITAS BIOLOGI SECARA IN-VITRO <241>

Uji berikut dirancang untuk menentukan reaktivitas biologik biakan sel mamalia setelah kontak dengan plastik elastomer dan bahan polimer lain yang kontak dengan penderita secara langsung atau tidak langsung, atau dengan ekstrak khusus yang dibuat dari bahan uji. Hal yang penting adalah menyediakan luas permukaan spesifik untuk ekstraksi. Jika luas permukaan spesimen tidak dapat ditentukan, gunakan 0,1 g elastomer atau 0,2 g plastik atau bahan lain untuk setiap ml cairan ekstraksi. Juga penting berhati-hati dalam penyediaan bahan-bahan tersebut untuk menghindari kontaminasi mikroba dan zat asing lain.

Tiga uji diuraikan di bawah ini: *Uji Difusi Agar*, *Uji Kontak Langsung*, dan *Uji Evaluasi*. Keputusan jenis uji atau jumlah uji yang dilakukan untuk menilai respons biologik potensial sampel atau ekstrak khusus tergantung dari bahan, produk akhir dan tujuan penggunaan. Faktor lain yang mungkin juga mempengaruhi kesesuaian sampel untuk suatu penggunaan khusus adalah komposisi polimer; prosedur pembuatan dan pembersihan; media kontak; tinta; perekat; absorpsi, adsorpsi dan permeabilitas pengawet; dan kondisi penyimpanan. Evaluasi terhadap faktor tersebut harus dilakukan dengan berbagai uji khusus tambahan sebelum menentukan

bahwa produk yang dibuat dari suatu bahan khusus tepat untuk tujuan penggunaannya.

Baku pembanding *Bioreaksi Negatif BPFI; Bioreaksi Positif Padat BPFI; Ekstrak Bioreaksi Positif BPFI.*

Penyiapan Biakan Sel Buat biakan ganda sel fibroblas mamalia L-929 (ATCC cell line CCL1, NCTC klon 929) dalam media esensial minimum yang ditambah serum dan mempunyai kerapatan benih lebih kurang 10^5 sel per ml. Inkubasi biakan pada suhu $37^{\circ}\pm 1^{\circ}$ selama tidak kurang dari 24 jam dalam atmosfer karbon dioksida $5\%\pm 1\%$, sampai diperoleh lapisan tunggal sel dan kompak lebih dari 80%. Periksa di bawah mikroskop untuk memastikan biakan merupakan lapisan tunggal seragam dan hampir kompak. [Catatan *Reproduktibilitas Uji Reaktivitas secara Biologi in-vitro tergantung pada kerapatan biakan sel yang seragam.*]

Pelarut ekstraksi Injeksi natrium klorida seperti tertera pada *Injeksi Natrium Klorida* mengandung natrium klorida 0,9%. Sebagai pengganti, dapat digunakan media biakan sel mamalia bebas serum atau media biakan sel mamalia yang ditambahkan serum. Penambahan serum digunakan bila ekstraksi dilakukan pada suhu 37° selama 24 jam.

Alat

Otoklaf Gunakan otoklaf yang dapat mempertahankan suhu $121^{\circ}\pm 2^{\circ}$, dilengkapi dengan termometer, pengukur tekanan, lubang ventilasi, rak yang cukup untuk menampung wadah uji di atas permukaan air dan sistem pendingin air yang akan mendinginkan wadah uji sampai suhu lebih kurang 20° , tetapi tidak di bawah suhu 20° , segera setelah siklus pemanasan.

Oven Gunakan oven, sebaiknya model konveksi mekanik yang akan mempertahankan rentang suhu kerja 50° - 70° dalam kisaran lebih kurang 2° .

Inkubator Gunakan inkubator yang dapat mempertahankan suhu $37^{\circ}\pm 1^{\circ}$ dan atmosfer karbon dioksida dalam udara $5\%\pm 1\%$. [Catatan *Bila digunakan tabung biakan tertutup, atmosfer karbon dioksida dalam inkubator tidak diperlukan.*]

Wadah untuk ekstraksi Gunakan hanya wadah seperti ampul atau tabung biakan tertutup ulir, atau yang setara, yang dibuat dari kaca Tipe I. Bila digunakan tabung biakan, atau yang setara, tertutup ulir berlapis elastomer yang sesuai, seluruh permukaan lapisan elastomer yang terpapar dilindungi dengan cakram padat inert setebal 0,05 mm hingga 0,075 mm. Cakram yang sesuai dapat dibuat dari politetrafluoroetilen (politef).

Penyiapan alat Bersihkan semua alat gelas dengan campuran pembersih asam kromat, bila perlu dengan asam nitrat panas, kemudian dibilas dengan air untuk injeksi P. Sterilkan wadah dan alat yang digunakan untuk ekstraksi, pemindahan, atau pemberian bahan uji dan keringkan dengan cara yang sesuai. Bila etilen oksida digunakan untuk sterilisasi, biarkan tidak kurang dari 48 jam untuk pengawaudaraan yang sempurna.

Prosedur

Penyiapan sampel untuk ekstrak Lakukan prosedur seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi, in-vivo* <251>.

Penyiapan ekstrak Lakukan penyiapan ekstrak seperti tertera pada *Penyiapan ekstrak dalam Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>, menggunakan larutan *Injeksi Natrium Klorida* (natrium klorida 0,9%) atau media biakan sel mamalia bebas serum sebagai *Pelarat ekstrak*. [Catatan Bila ekstraksi dilakukan pada suhu 37° selama 24 jam, dalam inkubator, gunakan media biakan sel yang ditambah serum. Kondisi ekstraksi tidak boleh menyebabkan perubahan fisik seperti fusi atau pelelehan potongan bahan kecuali sedikit perlengketan.]

Uji Difusi Agar

Uji ini dirancang untuk tutup elastomer dalam berbagai bentuk. Lapisan agar berlaku sebagai bantalan untuk melindungi sel dari kerusakan mekanis dan sebagai sarana difusi bagi bahan kimia yang dapat terlepas dari spesimen polimer. Ekstrak bahan uji diletakkan di atas selembar kertas saring.

Sampel Gunakan ekstrak yang telah dibuat seperti yang telah disebut atau gunakan bagian dari spesimen uji yang mempunyai permukaan datar dengan luas permukaan tidak kurang dari 100 mm².

Prosedur Menggunakan 7 ml suspensi sel yang dibuat seperti tertera pada *Penyiapan biakan sel*, buat lapisan tunggal biakan sel pada lempeng berdiameter 60 mm. Setelah inkubasi, buang media biakan dari lapisan tunggal dengan pipet, dan sebagai ganti dengan media biakan yang ditambah serum dan mengandung *agar P* tidak lebih dari 2%. [Catatan Mutu agar harus cukup baik untuk menunjang pertumbuhan sel. Lapisan agar harus cukup tipis sehingga bahan kimia yang terlepas dapat berdifusi.] Tempelkan permukaan datar *Sampel*, *Bioreaksi Negatif BPFI* (sebagai *Kontrol negatif*), dan *Ekstrak Bioreaksi Positif BPFI* atau *Bioreaksi Positif Padat BPFI* (sebagai *Kontrol positif*) dalam biakan rangkap dua pada permukaan agar yang telah memadat. Gunakan tidak lebih dari 3 spesimen per lempeng. Inkubasi semua biakan pada suhu 37°±1° selama tidak kurang 24 jam, sebaiknya dalam inkubator lembab yang mengandung karbon dioksida 5%±1%. Amati masing-masing biakan pada tiap *Sampel*, *Kontrol negatif* dan *Kontrol positif*, di bawah mikroskop, bila perlu dengan menggunakan pewarna sitokimia.

Interpretasi hasil Reaktivitas biologik (degenerasi dan malformasi sel) digambarkan dan diberi skala 0 - 4 (seperti tertera pada *Tabel 1*). Ukur respons yang diperoleh dari *Kontrol negatif* dan *Kontrol positif*. Sistem uji ini sesuai bila respons yang diamati sesuai dengan derajat reaktivitas biologik yang tertera pada penandaan baku pembandingan. Ukur respons yang diperoleh dari *Sampel*. *Sampel* memenuhi persyaratan uji bila tidak satupun biakan sel yang terpapar terhadap *Sampel* menunjukkan reaktivitas lebih besar dari reaktivitas ringan (Tingkat 2). Ulangi uji ini bila tidak ada kesesuaian sistem.

Uji Kontak Langsung

Uji ini dirancang untuk bahan dalam berbagai bentuk. Prosedur memungkinkan ekstraksi bersamaan dan pengujian bahan kimia yang dapat lepas dari spesimen dengan media yang ditambah serum. Prosedur ini tidak sesuai untuk bahan dengan kerapatan sangat rendah atau sangat tinggi yang dapat menyebabkan kerusakan mekanis pada sel.

Sampel Gunakan bagian dari spesimen uji yang mempunyai permukaan datar dengan luas permukaan tidak kurang dari 100 mm².

Prosedur Dengan menggunakan 2 ml suspensi sel yang dibuat seperti tertera pada *Penyiapan biakan sel*, buat lapisan tunggal biakan sel pada lempeng berdiameter 35 mm. Setelah inkubasi, buang media biakan dengan pipet, dan ganti dengan 0,8 ml media biakan segar. Tempatkan *Sampel* tunggal, *Bioreaksi Negatif BPFI* (sebagai *Kontrol negatif*), dan *Ekstrak Bioreaksi Positif BPFI* atau *Bioreaksi Positif Padat BPFI* (sebagai *Kontrol positif*) pada masing-masing biakan rangkap dua. Inkubasi semua biakan pada suhu 37°±1° selama tidak kurang 24 jam, sebaiknya dalam inkubator lembab yang mengandung karbon dioksida 5%±1%. Amati setiap biakan pada tiap *Sampel*, *Kontrol negatif*, dan *Kontrol positif* secara visual atau dengan mikroskop bila perlu dengan menggunakan pewarna sitokimia.

Interpretasi hasil Lakukan sesuai tertera pada *Interpretasi hasil* pada *Uji Difusi Agar*. *Sampel* memenuhi persyaratan uji bila tidak satupun biakan sel yang terpapar terhadap *Sampel* menunjukkan reaktivitas lebih besar dari reaktivitas ringan (Tingkat 2). Ulangi uji ini bila tidak ada kesesuaian sistem.

Tabel 1 Tingkatan Reaktivitas untuk Uji Difusi Agar dan Uji Kontak Langsung

Tingkat	Reaktivitas	Pemerian Daerah Reaktivitas
0	Tidak ada	Tidak ditemukan daerah reaktivitas sekitar dan di bawah spesimen
1	Sedikit	Beberapa sel dengan malformasi dan degenerasi di bawah spesimen
2	Ringan	Daerah reaktivitas terbatas pada daerah di bawah spesimen
3	Sedang	Daerah reaktivitas meluas 0,5- 1,0 cm di luar spesimen
4	Berat	Daerah reaktivitas meluas lebih dari 1,0 cm di luar spesimen tetapi tidak sampai seluruh cawan.

Uji Eluasi

Uji ini dirancang untuk mengevaluasi ekstrak bahan polimer. Prosedur memungkinkan ekstraksi spesimen pada suhu fisiologik atau nonfisiologik untuk berbagai

interval waktu. Uji ini sesuai untuk bahan dengan kerapatan tinggi dan untuk evaluasi dosis-respons.

Sampel Lakukan seperti tertera pada *Penyiapan ekstrak*, menggunakan *Injeksi Natrium Klorida* (natrium klorida 0,9%) atau media biakan sel mamalia bebas serum sebagai *Pelarut ekstraksi*. Bila *Sampel* tidak dapat dengan mudah diukur, dapat digunakan tidak kurang dari 0,1 g bahan elastomer atau 0,2 g plastik atau bahan polimer per ml media ekstraksi. Sebagai cara lain, gunakan media biakan sel mamalia yang ditambah serum sebagai media ekstraksi untuk lebih mendekati kondisi fisiologis. Buat ekstrak dengan memanaskan selama 24 jam dalam inkubator yang sebaiknya mengandung karbon dioksida 5%±1%. Pertahankan suhu ekstraksi pada 37°±1°, karena suhu yang lebih tinggi dapat menyebabkan denaturasi protein serum.

Prosedur Dengan menggunakan 2 ml suspensi sel yang dibuat seperti tertera pada *Penyiapan biakan sel*, buat lapisan tunggal biakan sel pada lempeng berdiameter 35 mm. Setelah inkubasi, buang media biakan dari lapisan tunggal dengan pipet, dan ganti dengan ekstrak *Sampel*, *Bioreaksi Negatif BPFI* (sebagai *Kontrol negatif*) dan *Ekstrak Bioreaksi Positif BPFI*. Ekstrak yang dibuat dengan media biakan sel yang bebas serum maupun yang ditambah serum diuji rangkap dua tanpa pengenceran (100%). Ekstrak larutan injeksi natrium klorida diencerkan dengan media biakan sel yang ditambah serum dan diuji rangkap dua pada kadar ekstrak 25%. Inkubasi semua biakan pada suhu 37°±1° selama 48 jam, dalam inkubator yang sebaiknya mengandung karbon dioksida 5%±1%. Periksa setiap biakan pada 48 jam di bawah mikroskop jika perlu menggunakan pewarna sitokimia.

Interpretasi hasil Lakukan sesuai yang tertera pada *Interpretasi hasil* pada *Uji Difusi Agar* tetapi gunakan *tabel 2*. Ulangi uji ini bila tidak ada kesesuaian sistem. *Sampel* memenuhi persyaratan uji bila biakan yang diperlakukan dengan *Sampel* menunjukkan reaktivitas tidak lebih besar dari reaktivitas ringan (Tingkat 2). Bila biakan yang diperlakukan dengan *Sampel* menunjukkan reaktivitas yang lebih besar secara bermakna dibandingkan biakan yang diberi *Kontrol negatif*, ulangi uji dengan berbagai pengenceran ekstrak secara kuantitatif.

Tabel 2 Tingkatan Reaktivitas untuk Uji Elusi

Tingkat	Reaktivitas	Kondisi Semua Biakan
0	Tidak ada	Granul intrasitoplasmik yang terpisah; tidak ada lisis sel.
1	Sedikit	Tidak lebih dari 20% sel bulat, hampir lepas dan tanpa granul intrasitoplasmik; kadang-kadang ada sel lisis
2	Ringan	Tidak lebih dari 50% sel bulat dan tanpa granul intrasitoplasmik; banyak sel lisis dan daerah kosong di antara sel.
3	Sedang	Tidak lebih dari 70% lapisan sel mengandung sel bulat dan/atau lisis.

4	Berat	Kerusakan lapisan sel hampir menyeluruh.

UJI REAKTIVITAS BIOLOGI SECARA IN-VIVO <251>

Uji berikut dirancang untuk menentukan respons biologik hewan terhadap elastomer, plastik dan bahan polimer lain yang kontak dengan penderita secara langsung atau tidak langsung, atau dengan penyuntikan ekstrak khusus yang dibuat dari bahan uji. Hal yang penting yaitu menyediakan daerah permukaan spesifik untuk ekstraksi. Jika daerah permukaan spesimen tidak dapat ditentukan, gunakan 100 mg elastomer atau 200 mg plastik atau bahan lain untuk setiap ml cairan ekstraksi. Juga penting berhati-hati dalam penyediaan bahan-bahan yang akan disuntikkan atau dimasukkan guna menghindari kontaminasi mikroba dan zat asing lain.

Tiga uji diuraikan di bawah ini. *Uji Injeksi Sistemik* dan *Uji Intrakutan* digunakan untuk bahan elastomer, terutama untuk tutup elastomer dengan *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vitro* <241> yang sesuai telah menunjukkan reaktivitas biologi yang bermakna. Kedua uji ini digunakan untuk plastik dan polimer lain di samping uji ketiga, *Uji Implantasi*, yaitu untuk menguji kesesuaian bahan yang dimaksudkan untuk penggunaan dalam pembuatan wadah dan kelengkapannya, pada penggunaan dalam sediaan parenteral, alat kesehatan, implan, dan sistem lain. Ketiga uji ini digunakan untuk bahan atau alat kesehatan, jika diperlukan untuk klasifikasi plastik dan polimer lain berdasarkan pada *Uji Reaktivitas Biologi in-vivo*.

Dalam bab ini berlaku definisi berikut: *Sampel* adalah spesimen yang diuji atau ekstrak yang dibuat dari spesimen tersebut. *Blangko* terdiri dari media ekstraksi yang sama dalam jumlah yang sama dengan yang digunakan untuk mengekstraksi spesimen yang diuji, yang diperlakukan dengan cara yang sama seperti media ekstraksi yang mengandung spesimen uji. *Kontrol Negatif* adalah spesimen yang tidak memberikan reaksi pada kondisi uji.

Klasifikasi Plastik Plastik diklasifikasikan menjadi enam kelas seperti tertera pada *Tabel 1*. Klasifikasi berdasarkan respons terhadap serangkaian uji *in-vivo* yang ditetapkan untuk berbagai ekstrak, bahan dan cara pemberian. Uji ini berhubungan langsung dengan penggunaan akhir wadah plastik. Cairan ekstrak yang dipilih mewakili pembawa dalam sediaan yang akan kontak dengan plastik tersebut. Klasifikasi dalam *Tabel 1* memberikan informasi untuk pemasok, pemakai dan pabrik plastik, berupa ringkasan uji yang ditentukan oleh FI untuk wadah injeksi dan alat kesehatan.

Kecuali untuk *Uji Implantasi*, prosedur berdasarkan penggunaan ekstrak yang tergantung pada daya tahan bahan terhadap panas, dilakukan pada salah satu dari 3 suhu yaitu 50°, 70°, dan 121°. Oleh karena itu penandaan kelas plastik harus disertai dengan suhu

ekstraksinya; misalnya IV - 121°, yang menunjukkan plastik kelas IV yang diekstraksi pada suhu 121°, atau I - 50°, yang menunjukkan plastik kelas I yang diekstraksi pada suhu 50°. Plastik dapat diklasifikasi sebagai *Plastik BPFI* Kelas I - Kelas VI apabila didasarkan pada kriteria respons yang ditentukan dalam *Tabel 1*.

Klasifikasi tidak berlaku untuk plastik yang dimaksudkan untuk wadah sediaan oral atau topikal, atau yang mungkin digunakan sebagai bagian dari formulasi obat. *Tabel 1* tidak berlaku untuk elastomer alamiah yang harus diuji dalam *Injeksi Natrium Klorida* dan *Minyak Nabati* saja.

Uji Injeksi Sistemik dan *Uji Intrakutan* masing-masing dirancang untuk menentukan respons biologik sistemik dan lokal hewan terhadap plastik dan polimer lain dengan penyuntikan dosis tunggal ekstrak khusus yang disiapkan dari *Sampel*. *Uji Implantasi* dirancang untuk menilai reaksi jaringan hidup terhadap plastik dan polimer lain dengan implantasi *Sampel* ke dalam jaringan hewan. Persiapan yang tepat dan penempatan spesimen secara aseptik penting dalam melaksanakan *Uji Implantasi*.

Semua uji dirancang untuk plastik dan polimer lain dalam kondisi penggunaannya masing-masing. Bila bahan akan mengalami proses pencucian atau sterilisasi sebelum penggunaan akhir, maka uji harus dilakukan pada *Sampel* yang dibuat dari spesimen yang telah mengalami proses sama.

Faktor seperti komposisi bahan, prosedur pembuatan dan pembersihan, media kontak, tinta, perekat, absorpsi, adsorpsi dan permeabilitas pengawet serta kondisi penyimpanan mungkin juga mempengaruhi kesesuaian suatu bahan untuk penggunaan tertentu. Evaluasi

terhadap faktor tersebut dilakukan dengan berbagai uji khusus tambahan yang sesuai sebelum menentukan kesesuaian bahan untuk tujuan penggunaannya.

Media Ekstraksi Injeksi Natrium Klorida seperti tertera pada monografi. Gunakan *Injeksi natrium klorida* P 0,9%.

Larutan Etanol P 1 dalam 20 pada larutan *Injeksi Natrium Klorida*.

Polietilen Glikol 400 P

Minyak Nabati Gunakan Oleum Sesami yang baru dimurnikan, Oleum Lini atau minyak nabati lain yang sesuai.

Pembawa sediaan obat. (Jika perlu).

Air untuk injeksi P.

[Catatan Oleum Sesami, Oleum Lini atau minyak nabati lain yang sesuai memenuhi persyaratan tambahan berikut: Siapkan bahan bila mungkin minyak yang baru dimurnikan. Suntik secara intrakutan tiga ekor kelinci yang telah disiapkan dengan minyak tersebut dengan dosis 0,2 ml pada masing-masing 10 tempat per hewan, dan amati pada 24 jam, 48 jam, dan 72 jam setelah suntikan. Berikan skor penilaian seperti tertera pada *Tabel 5* di setiap tempat suntikan. Untuk 3 ekor kelinci (30 tempat suntikan), pada setiap waktu pengamatan, respons rata-rata berupa eritema tidak boleh lebih besar dari 0,5 dan berupa edema tidak lebih besar dari 1,0, dan tidak satu tempatpun yang memperlihatkan diameter reaksi jaringan lebih dari 10 mm, residu minyak di tempat penyuntikan tidak boleh disalah-artikan sebagai edema. Jaringan yang mengalami edema akan memutih bila ditekan pelan-pelan].

Tabel 1 Klasifikasi Plastik

Kelas Plastik ^a						Uji yang dilakukan			
I	II	III	IV	V	VI	Bahan uji	Hewan	Dosis	Prosedur ^b
X	X	X	X	X	X	Ekstrak sampel dalam <i>Injeksi Natrium Klorida</i>	Mencit	50 ml/kg	A (IV)
X	X	X	X	X	X		Kelinci	0,2 ml/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
	X	X	X	X	X	Ekstrak sampel dalam <i>Larutan Etanol P</i> dalam <i>Larutan Injeksi Natrium Klorida</i> 1 dalam 20	Mencit	50 ml/kg	A (IV)
	X	X	X	X	X		Kelinci	0,2 ml/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
		X		X	X	Ekstrak sampel dalam <i>Polietilen Glikol 400</i>	Mencit	10 ml/kg	A (IP)
				X	X		Kelinci	0,2 ml/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
		X	X	X	X	Sampel dalam <i>Minyak Nabati</i>	Mencit	50 ml/kg	A (IP)
			X	X	X		Kelinci	0,2 ml/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
			X		X	Sampel strip implan	Kelinci	4 strip/ekor	C

^a Uji yang diperlukan untuk setiap kelas dinyatakan dengan tanda "x" dalam kolom yang tersedia

^b Keterangan :A (ip) Uji Injeksi Sistemik (intraperitoneal);

A (iv) Uji Injeksi Sistemik (intravena);

B Uji Intrakutan;

C Uji Implantasi (implantasi intramuskular)

Tabel 2 Penilaian Reaksi Kulit

Eritema dan Pembentukan Eskar	Skor
Tidak ada eritema	0
Eritema sangat sedikit (hampir tidak terlihat)	1
Eritema jelas terlihat	2
Eritema sedang sampai berat	3
Eritema berat (merah tua) sampai pembentukan sedikit eskar (kerusakan yang lebih dalam)	4
Pembentukan Edema*	Skor
Tidak ada edema	0
Edema sangat sedikit (hampir tidak terlihat)	1
Edema sedikit (tepi area terlihat sedikit menonjol)	2
Edema sedang (menonjol kira-kira 1 mm)	3
Edema berat (menonjol lebih dari 1 mm dan lebih luas dari daerah paparan)	4

* Tidak termasuk edema non inflamasi (mekanis) dari blangko atau cairan ekstraksi

Alat

Otoklaf Gunakan otoklaf yang dapat mempertahankan suhu $121^{\circ}\pm 2,0^{\circ}$, dilengkapi dengan termometer, pengukur tekanan, lubang ventilasi, rak yang cukup untuk menampung wadah uji di atas permukaan air dan sistem pendingin air yang akan mendinginkan wadah uji sampai suhu lebih kurang 20° , tetapi tidak di bawah suhu 20° , segera setelah siklus pemanasan.

Oven Gunakan oven, sebaiknya model konveksi mekanik yang akan mempertahankan rentang suhu kerja 50° hingga 70° dalam kisaran $\pm 2^{\circ}$.

Wadah untuk ekstraksi Gunakan hanya wadah seperti ampul atau tabung biakan bertutup ulir, yang terbuat dari kaca Tipe I. Bila digunakan tabung biakan, atau yang setara, bertutup ulir berlapis elastomer yang sesuai, seluruh permukaan lapisan elastometer yang terpapar dilindungi dengan piringan padat netral setebal 0,05 mm

hingga 0,075 mm. Cakram yang sesuai dapat dibuat dari politetrafluoroetilen (politef).

Penyiapan alat Bersihkan semua alat gelas dengan campuran pembersih asam kromat, jika perlu dengan asam nitrat panas, kemudian dibilas dengan air. Bersihkan alat pemotong dengan cara yang sesuai (misalnya bersihkan berturut-turut dengan aseton dan metilen klorida) sebelum digunakan untuk membagi spesimen. Bersihkan alat-alat lain dengan menggosok menggunakan detergen yang sesuai dan bilas dengan air. Sterilkan wadah dan alat yang digunakan untuk ekstraksi, pemindahan, dan pemberian bahan uji kemudian keringkan dengan cara yang sesuai. *[Catatan Bila digunakan etilen oksida untuk sterilisasi, diperlukan jangka waktu yang cukup untuk menghilangkan gas dengan sempurna.]*

Prosedur Penyiapan Sampel Uji Injeksi Sistemik dan Uji Intrakutan dapat dilakukan dengan menggunakan ekstrak yang sama, atau dibuat ekstrak yang terpisah untuk masing-masing uji. Pilih dan bagi menjadi bagian-bagian *Sampel* dengan ukuran seperti tertera pada Tabel 2. Buang partikel seperti serat dan partikel bebas dengan memperlakukan setiap bagian *Sampel* atau *Kontrol Negatif* dengan cara sebagai berikut: Masukkan *Sampel* ke dalam labu tentukur 100-ml bertutup kaca yang terbuat dari kaca Tipe I, dan tambahkan lebih kurang 70 ml *Air untuk injeksi P*. Kocok selama lebih kurang 30 detik dan buang airnya, ulangi pencucian dan keringkan potongan sampel untuk ekstraksi dengan *Minyak Nabati* dalam oven pada suhu tidak lebih dari 50° . *[Catatan Tidak boleh membersihkan Sampel dengan kain kering atau basah atau dengan membilas atau mencuci dengan pelarut organik, surfaktan, dsb.]*

Tabel 3 Luas Permukaan Spesimen yang Digunakan^{1*}

Bentuk Bahan	Ketebalan	Jumlah <i>Sampel</i> untuk setiap 20 ml Media Ekstraksi	Dibagi menjadi
Film atau lembaran	< 0,5 mm	Setara dengan luas permukaan total 120 cm ² (kedua sisi)	Strip kira-kira 5 x 0,3 cm
	0,5 – 1 mm	Setara dengan luas permukaan total 60 cm ² (kedua sisi)	
Pipa/tabung	< 0,5 mm (dinding)	Panjang (dalam cm) = 120 cm ² / (jumlah keliling diameter dalam dan diameter luar)	Potongan kira-kira 5 x 0,3 cm
	0,5 – 1 mm (dinding)	Panjang (dalam cm) = 60 cm ² / (jumlah keliling diameter dalam dan diameter luar)	
Lempengan, pipa/tabung dan bahan cetakan	> 1 mm	Setara dengan luas permukaan total 60 cm ² (semua permukaan yang terpapar)	Potongan sampai kira-kira 5 x 0,3 cm
Elastomer	> 1 mm	Setara dengan luas permukaan total 25 cm ² (semua permukaan yang terpapar)	Tidak boleh dibagi ^{2*}

^{1*} Bila luas permukaan tidak dapat ditentukan karena konfigurasi spesimen, gunakan 0,1 g elastomer atau 0,2 g plastik atau polimer lain untuk setiap 1 ml cairan ekstraksi.

^{2*} Tutup elastomer cetakan diuji utuh.

Penyiapan ekstrak Masukkan *Sampel* uji yang telah disiapkan ke dalam wadah ekstraksi dan tambahkan 20 ml media ekstraksi yang sesuai. Ulangi cara ini untuk setiap media ekstraksi yang diperlukan untuk uji. Juga siapkan 20 ml blangko setiap media untuk penyuntikan paralel dan dengan cara yang sama sebagai pembanding. Ekstraksi dengan memanaskan dalam otoklaf pada suhu 121° selama 60 menit, dalam oven pada suhu 70° selama 24 jam, atau pada suhu 50° selama 72 jam. Biarkan cairan dalam wadah beberapa lama untuk mencapai suhu ekstraksi.

[Catatan Kondisi ekstraksi tidak boleh menyebabkan perubahan fisik seperti fusi atau lelehnya potongan Sampel, yang menyebabkan berkurangnya luas permukaan yang tersedia. Sedikit perlengketan antara potongan sampel dapat diterima. Masukkan potongan yang telah dibersihkan satu per satu ke dalam media. Bila digunakan tabung biakan bertutup ulir untuk ekstraksi dalam otoklaf dengan Minyak Nabati, tutup ulir harus cukup rapat dengan pita peka tekanan.]

Dinginkan sampai kira-kira suhu kamar tetapi tidak kurang dari 20°, kocok kuat selama beberapa menit dan segera enaptuankan setiap ekstrak secara aseptik ke dalam wadah kering dan steril. Simpan ekstrak pada suhu antara 20° dan 30°, dan jangan digunakan untuk uji setelah lebih dari 24 jam. Hal yang penting adalah kontak antara media ekstraksi dengan daerah permukaan plastik yang tersedia, waktu dan suhu selama ekstraksi, pendinginan yang semestinya, pengocokan dan proses enap tuang, dan penanganan aseptik serta penyiapan ekstrak setelah ekstraksi.

Uji Injeksi Sistemik

Uji ini dirancang untuk menilai respons sistemik terhadap ekstrak bahan uji setelah disuntikkan pada mencit.

Hewan uji Gunakan mencit putih sehat dan belum pernah digunakan sebelumnya, bobot tubuh antara 17 g dan 23 g. Untuk setiap kelompok uji gunakan mencit dari sumber yang sama. Air dan makanan yang biasa digunakan untuk hewan percobaan laboratorium dengan komposisi yang telah diketahui, diberikan secukupnya.

Prosedur *[Catatan Kocok kuat-kuat setiap ekstrak sebelum disuntikkan, untuk memastikan bahwa bahan yang terekstraksi terbagi rata. Akan tetapi, partikel yang terlihat tidak boleh disuntikkan secara intravena.]* Suntik masing-masing 5 ekor mencit dari kelompok uji dengan *Sampel* atau *Blangko* seperti tertera pada *Tabel 3*, kecuali untuk setiap gram ekstrak *Sampel* yang dibuat dengan *Polietilen Glikol 400* dan *blangko*, encerkan dengan 4,1 bagian volume *Larutan Injeksi Natrium Klorida* untuk memperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 200 mg polietilen glikol per ml.

Amati hewan uji segera setelah penyuntikan, setelah 4 jam, dan kemudian sekurang-kurangnya setelah 24 jam, 48 jam dan 72 jam. Bila selama masa observasi tidak satupun di antara hewan yang diberi ekstrak *Sampel* menunjukkan reaktivitas biologik yang lebih besar secara signifikan dibanding hewan yang memperoleh *Blangko*,

maka *Sampel* memenuhi persyaratan uji. Bila 2 ekor atau lebih mencit mati, atau bila terlihat perilaku abnormal seperti konvulsi atau prostasi pada 2 ekor mencit atau lebih, atau bila terjadi penurunan bobot tubuh lebih dari 2 g pada 3 ekor mencit atau lebih, maka *Sampel* tidak memenuhi persyaratan uji. Bila hewan yang diberi *Sampel* ada yang memperlihatkan sedikit tanda-tanda reaktivitas biologik dan tidak lebih dari 1 ekor hewan memperlihatkan gejala reaktivitas biologik yang nyata atau mati, ulangi uji dengan menggunakan kelompok yang terdiri dari 10 ekor mencit. Pada uji ulang, ke 10 ekor hewan yang diberi *Sampel* tidak boleh memperlihatkan reaktivitas biologik yang lebih besar secara signifikan dibanding hewan yang diberi *Blangko* selama periode pengamatan.

Tabel 4 Prosedur Injeksi - Uji Injeksi Sistemik

Ekstrak atau Blangko	Dosis per kg	Cara Pemberian*	Kecepatan Injeksi, µl/detik
<i>Injeksi Natrium Klorida</i>	50 ml	IV	100
<i>Larutan 1 dalam 20</i>	50 ml	IV	100
<i>Etanol P dalam Injeksi Natrium Klorida</i>			
<i>Polietilen Glikol 400</i>	10 g	IP	-
<i>Zat pembawa sediaan obat (bila perlu)</i>	50 ml	IV	100
<i>Minyak Nabati</i>	50 ml	IP	-

*IV = intravena (sampel dan blangko dalam pembawa air)

IP = intraperitoneal (sampel dan blangko dalam pembawa minyak)

Uji Intrakutan

Uji ini dirancang untuk menilai respons lokal terhadap ekstrak bahan uji setelah penyuntikan intrakutan pada kulit kelinci.

Hewan Uji Pilih kelinci albino sehat dan berkulit tipis dan bulunya dapat dicukur pendek dan kulitnya bebas dari iritasi mekanis atau trauma. Dalam memperlakukan hewan uji, tempat penyuntikan jangan disentuh selama waktu pengamatan, kecuali untuk membedakan antara edema dan residu minyak ikan *[Catatan Kelinci yang sebelumnya digunakan untuk uji yang tidak berhubungan, misalnya Uji Pirogen <231>, dan yang telah mendapat masa istirahat yang ditentukan, boleh digunakan untuk uji asal kulitnya bersih dan tidak cacat.]*

Prosedur *[Catatan Kocok kuat-kuat setiap ekstrak sebelum disuntikkan, untuk memastikan bahwa bahan yang terekstraksi terbagi rata.]* Pada hari uji, cukur bulu bagian punggung hewan uji pada kedua sisi tulang belakang hingga diperoleh daerah uji yang cukup. Hindari iritasi mekanis dan trauma. Bersihkan rambut yang lepas dengan pompa hisap. Bila perlu seka kulit dengan etanol encer dan keringkan sebelum disuntik. Lebih dari satu ekstrak dari bahan tertentu dapat digunakan untuk tiap ekor kelinci, bila telah dipastikan bahwa hasil uji tidak akan dipengaruhi. Untuk setiap *Sampel* gunakan 2 ekor hewan dan suntik masing-masing hewan secara intrakutan

dengan menggunakan satu sisi hewan untuk *Sampel* dan sisi lainnya untuk *Blangko*, seperti tertera pada Tabel 4.

Tabel 5 Uji Intrakutan

Ekstrak atau Blangko	Jumlah tempat penyuntikan (per ekor)	Dosis, µl per tempat penyuntikan
Sampel	5	200
Blangko	5	200

[Catatan Encerkan setiap gram ekstrak *Sampel* yang dibuat dengan Polietilen Glikol 400, dan *Blangko*, dengan 7,4 volume Injeksi Natrium klorida untuk memperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 120 mg polietilen glikol per ml].

Amati tempat penyuntikan terhadap adanya reaksi jaringan seperti eritema, edema, dan nekrosis. Bila perlu, seka kulit perlahan-lahan dengan etanol encer untuk membantu pengamatan. Amati semua hewan pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam setelah penyuntikan. Berikan skor penilaian untuk ekstrak *Sampel* dan *Blangko* ditentukan pada setiap interval penilaian (24 jam, 48 jam dan 72 jam) untuk setiap ekor kelinci. Setelah penilaian 72 jam, semua skor eritema ditambah skor edema dijumlah untuk masing-masing *Sampel* dan *Blangko*. Bagi masing-masing jumlah dengan 12 (2 hewan x 3 waktu penilaian x 2 kategori penilaian) untuk menentukan skor rata-rata keseluruhan untuk setiap *Sampel* versus setiap *Blangko*. Persyaratan uji dipenuhi jika perbedaan skor rata-rata antara *Sampel* dan *Blangko* tidak lebih dari 1,0, bila pada waktu pengamatan reaksi rata-rata lebih besar secara meragukan dari reaksi data-data *Blangko*, ulangi uji dengan menggunakan 3 ekor kelinci tambahan. Persyaratan uji dipenuhi bila perbedaan skor rata-rata antara *Sampel* dan *Blangko* tidak lebih dari 1,0.

Uji Implantasi

Uji implantasi dirancang untuk menilai bahan plastik dan polimer lain yang kontak langsung dengan jaringan hidup. Hal yang penting adalah penyiapan strip implantasi dan implantasi secara tepat dengan kondisi aseptik. Siapkan untuk implantasi 8 strip *Sampel* dan 4 strip *Plastik Kontrol Negatif BPFI*. Setiap strip harus berukuran tidak kurang dari 10 mm x 1 mm. Tepi strip harus sehalus mungkin untuk menghindari trauma mekanis tambahan sewaktu implantasi. Strip dengan ukuran minimum tertentu diimplantasi menggunakan jarum hipodermik (ukuran 15 hingga 19) dengan ujung intravena dan trokar steril. Gunakan jarum steril untuk tempat memasukkan strip plastik steril secara aseptik, atau masukkan setiap strip bersih ke dalam jarum, kanula dan bagian tengahnya dilindungi oleh penutup yang sesuai, dan kemudian lakukan prosedur sterilisasi yang sesuai. [Catatan Bila digunakan etilen oksida, diperlukan jangka waktu yang cukup untuk menghilangkan gas dengan sempurna.]

Hewan Uji Pilih kelinci dewasa sehat dengan bobot tubuh tidak kurang dari 2,5 kg, dan otot paravertebralnya

cukup besar untuk diimplantasi dengan strip uji. Jangan menggunakan jaringan otot lain selain otot paravertebral. Hewan harus dianestesi dengan bahan anestesi yang biasa digunakan sampai derajat yang cukup dalam untuk mencegah gerakan otot, seperti berkedut.

Prosedur Lakukan uji dalam ruangan bersih. Pada hari uji atau hingga 20 jam sebelum uji dilakukan, cukur bulu kelinci pada kedua sisi tulang belakang. Bersihkan rambut yang lepas dengan pompa hisap. Seka kulit dengan etanol encer dan keringkan kulit sebelum disuntik.

Implantasi 4 strip *Sampel* ke dalam otot paravertebral pada satu sisi tulang belakang masing-masing dari kedua kelinci, 2,5 hingga 5 cm dari garis tengah sejajar dengan tulang belakang, dan terpisah lebih kurang 2,5 cm satu sama lain. Dengan cara yang sama implantasi 2 strip *Plastik Kontrol Negatif BPFI* ke dalam otot paravertebral sisi yang berlawanan dari setiap kelinci. Masukkan stilet steril ke dalam jarum untuk menahan strip implan dalam jaringan sewaktu menarik jarum. Bila terjadi pendarahan yang berlebihan setelah implantasi masukkan strip kedua di tempat lain.

Pelihara hewan tersebut selama tidak kurang dari 120 jam, dan korbakan pada akhir waktu pengamatan dengan memberikan dosis berlebihan bahan anestesi atau bahan lain yang sesuai. Tunggu beberapa waktu sampai jaringan dapat dipotong tanpa menimbulkan pendarahan. Periksa secara makroskopik daerah jaringan sekitar bagian tengah dari setiap strip implan. Gunakan kaca pembesar dan sumber cahaya tambahan. Amati tempat implantasi *Sampel* dan *Kontrol* terhadap terjadinya pendarahan, nekrosis, perubahan warna, dan infeksi kemudian catat hasil pengamatan. Ukur enkapsulasi, bila ada dengan mengukur lebar kapsul (tepi rongga yang ditempati implan *Kontrol* atau *Sampel* ke bagian tepi kapsul) bulatkan sampai 0,1 mm. Beri skor untuk enkapsulasi sesuai dengan Tabel 6.

Hitung perbedaan antara skor rata-rata *Sampel* dan *Kontrol*. Persyaratan dipenuhi bila perbedaan tidak melebihi 1,0 atau bila perbedaan antara skor rata-rata *Sampel* dan *Kontrol* untuk lebih dari satu di antara empat tempat implantasi tidak lebih dari 1 untuk semua hewan yang diimplantasi.

Tabel 6 Penilaian Enkapsulasi dalam Uji Implantasi

Lebar kapsul	Skor
Tidak ada	0
Hingga 0,5 mm	1
0,6 – 1,0 mm	2
1,1 – 2,0 mm	3
Lebih dari 2,0 mm	4

UJI KEAMANAN SECARA BIOLOGI

Uji keamanan yang dimaksud ditujukan untuk mendeteksi suatu bahan yang tidak diharapkan, reaktivitas secara biologi yang tidak dapat diterima. Uji secara *in vivo* ini disiapkan untuk penilaian keamanan secara biologi dan produk derivat bioteknologi.

Uji Keamanan

Pilih 5 ekor mencit sehat yang belum pernah digunakan untuk pengujian, bobot tubuh antara 15 - 23 g, kecuali ditentukan lain dalam masing-masing monografi atau di tempat lain dalam bab ini, dan pelihara dengan diet seimbang yang cukup. Siapkan larutan uji seperti tertera dalam masing-masing monografi. Kecuali bila ditentukan lain dalam masing-masing monografi atau di tempat lain dalam bab ini, suntikkan secara intravena satu dosis 0,5 ml larutan uji pada masing-masing mencit menggunakan jarum ukuran 26 dengan panjang sesuai, atau panjang ditentukan di bawah ini. Amati hewan uji selama 48 jam setelah penyuntikan. Persyaratan uji dipenuhi, bila pada akhir 48 jam, semua hewan hidup dan tidak lebih dari satu ekor hewan menunjukkan gejala reaksi yang tidak biasa diharapkan dari derajat toksisitas yang berhubungan dengan bahan tersebut. Bila satu atau lebih hewan mati atau bila lebih dari satu ekor hewan menunjukkan tanda toksisitas abnormal atau toksisitas yang tidak diinginkan dari bahan uji, ulangi uji menggunakan sedikitnya 10 ekor mencit lain yang serupa dengan yang digunakan pada uji awal, tetapi bobot tubuh 20 ± 1 g. Dalam kasus lain, bila semua hewan hidup selama 48 jam dan tidak menunjukkan gejala yang menunjukkan indikasi toksisitas abnormal atau toksisitas yang tidak seharusnya dari bahan tersebut, persyaratan uji dipenuhi.

Untuk bahan biologi, lakukan uji menggunakan tidak kurang dari 2 ekor mencit yang serupa seperti dijelaskan di atas, tetapi bobot tubuh kurang dari 22 g dan tidak kurang dari 2 ekor marmut sehat dengan bobot tubuh kurang dari 400 g. Kecuali bila ditentukan lain dalam masing-masing monografi, untuk sediaan cair atau sediaan beku kering yang telah direkonstitusi seperti tertera pada etiket, suntikan 0,5 ml secara intraperitoneal pada setiap mencit, dan suntikan 0,5 ml secara intraperitoneal pada setiap marmut. Untuk sediaan beku kering yang volume konstitusi tidak tertera pada etiket, atau untuk sediaan bukan cairan selain sediaan beku kering, lakukan uji menggunakan cara pemberian, dosis uji dan pelarut yang disetujui oleh institusi yang berwewenang, berdasarkan cukup bukti yang menunjukkan bahwa uji ini mempunyai kepekaan yang sama atau lebih besar dari uji yang diuraikan di atas. Amati hewan uji selama masa pengamatan minimum 7 hari. Bila semua hewan dapat melewati periode uji, tidak menunjukkan respons yang tidak spesifik atau tidak diharapkan dari sediaan tersebut yang mungkin menunjukkan perbedaan kualitas sediaan dan bobot tubuh tidak berkurang pada akhir masa pengamatan dibanding pada waktu penyuntikan, persyaratan uji dipenuhi. Bila

bahan tersebut tidak memenuhi persyaratan uji, ulangi seperti pada uji awal, dengan satu atau kedua spesies yang digunakan pada uji yang tidak memenuhi persyaratan. Bila hewan memenuhi kriteria yang ditentukan untuk uji awal, bahan tersebut memenuhi persyaratan uji. Bila bahan tersebut tidak memenuhi persyaratan setelah uji ulang pertama, dan tidak kurang dari 50% dari jumlah hewan pada uji awal dan uji ulang pertama, dari spesies yang tidak memenuhi persyaratan, dapat melewati masa pengamatan, uji ulang kedua dapat dilakukan. Gunakan 2 kali jumlah hewan dari spesies yang sesuai yang digunakan pada uji awal. Bila hewan memenuhi kriteria yang ditentukan untuk uji awal, persyaratan uji dipenuhi.

IDENTIFIKASI BASA NITROGEN ORGANIK <261>

Cara ini digunakan untuk identifikasi senyawa amin tersier.

Jika zat berupa ruahan, larutkan 50 mg zat dalam 25 ml *asam klorida 0,01 N*. Untuk bentuk sediaan tablet atau kapsul, timbang sejumlah serbuk setara dengan 50 mg zat, kocok dengan 25 ml *asam klorida 0,01 N* selama 10 menit. Pindahkan larutan ke dalam corong pisah, saring jika perlu, bilas penyaring dan sisa beberapa kali dengan sedikit air. Dalam corong pisah kedua larutkan 50 mg *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* yang sesuai dalam 25 ml *asam klorida 0,01 N*. Pada masing-masing larutan tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 4 ml *karbon disulfida P* dan kocok selama 2 menit. Jika perlu sentrifus, hingga lapisan bawah menjadi jernih, saring melalui penyaring kering, kumpulkan filtrat dalam labu kecil bersumbat kaca.

Segera ukur serapan inframerah dari masing-masing filtrat pada panjang gelombang antara 7 μ m dan 15 μ m menggunakan sel 1 mm dengan *karbon disulfida P* sebagai blangko. Spektrum serapan inframerah *Larutan uji* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*.

IDENTIFIKASI TETRASIKLIN <271>

Cara kromatografi berikut ini digunakan untuk memastikan identitas zat golongan tetrasiklin seperti doksisisiklin, oksitetrasiklin dan tetrasiklin, dan untuk memastikan identitasnya dalam sediaan. Ada dua cara yaitu kromatografi kertas (*Metode I*) dan kromatografi lapis tipis (*Metode II*). Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Larutan baku Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, larutkan *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* untuk zat yang akan diidentifikasi dalam pelarut yang sama dan kadar yang sama seperti pada *Larutan uji*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Metode I

Dapar pH 3,5 Larutkan 13,4 g *asam sitrat anhidrat P* dan 16,3 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air, campur.

Fase gerak Buat campuran segar *kloroform P-nitrometan P-piridin P* (10:20:3).

Larutan uji campuran Buat campuran sama banyak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kertas kromatografi Buat garis penotolan 2,5 cm dari tepi bawah kertas saring (Whatman nomor 1 atau sejenis) 20 x 20 cm. Impregnasi kertas dengan *Dapar pH 3,5* dengan cara mencelupkan ke dalam wadah, hilangkan sisa pelarut dengan menekan kertas saring diantara dua kertas penyerap yang tidak berfluoresensi.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 μ l *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan uji campuran* dengan jarak 1,5 cm. Diamkan sampai agak kering. Masukkan kertas ke dalam bejana untuk kromatografi menaik, yang telah berisi *Fase gerak* setinggi 0,6 cm, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Biarkan fase gerak merambat lebih kurang 10 cm. Angkat kertas dan uapi dengan dengan uap amonia. Amati kromatogram di bawah cahaya Ultra Violet dengan panjang gelombang 366 nm. Catat bercak utama yang berfluoresensi kuning. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* dan *Larutan uji campuran* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

Metode II

Larutan resolusi Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, buat larutan dalam *metanol P* yang mengandung masing-masing 0,5 mg per ml *Klortetrasiklin Hidroklorida BPFI*, *Doksisiklin Hiklat BPFI*, *Oksitetrasiklin BPFI* dan *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*.

Fase gerak Campuran *asam oksalat 0,5 M*, yang telah diatur pH hingga 2,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P-asetonitril P-metanol P* (80:20:20).

Lempeng kromatografi Gunakan lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel teroktilsilanisasi P* setebal 0,25 mm, aktifkan lempeng pada suhu 130° selama 20 menit, dinginkan dan gunakan selagi masih hangat.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 1 μ l *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan resolusi*. Diamkan sampai kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, diamkan pada udara kering. Uapi dengan uap amoniak selama 5 menit, segera amati di bawah cahaya Ultra violet dengan panjang gelombang 366 nm. Terjadi pemisahan sempurna pada bercak *Larutan resolusi* dan bercak utama *Larutan uji* mempunyai R_f , intensitas dan penampakan yang sama seperti pada *Larutan baku*.

IDENTIFIKASI SECARA KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS <281>

PROSEDUR UMUM

Prosedur berikut dapat digunakan untuk membantu dalam melakukan verifikasi identitas suatu zat aktif dan bentuk sediaannya.

Buat *Larutan uji* seperti tertera pada masing-masing monografi. Pada garis sejajar dan berjarak lebih kurang 2 cm dari tepi lempeng kromatografi lapis tipis campuran silika gel setebal 0,25 mm dan mengandung zat berfluoresensi yang sesuai seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, totolkan masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang dibuat dari *Baku Pembanding FI* sesuai dengan zat yang diidentifikasi, dalam pelarut dan kadar yang sama dengan *Larutan uji*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Biarkan totolan mengering, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, eluasi dengan fase gerak campuran *kloroform P-metanol P-air* (180:15:1), hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan fase gerak menguap. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, amati lempeng di bawah cahaya Ultra Violet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

PROSEDUR UNTUK BASITRASIN, NEOMISIN DAN POLIMIKSIN B

Prosedur kromatografi lapis tipis berikut dapat digunakan untuk membantu dalam melakukan verifikasi identitas zat aktif basitrasin, neomisin, dan polimiksin B dan dalam bentuk sediaan tunggal dan dalam campuran dua atau tiga komponen.

Buat *Larutan uji* berikut kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Larutan uji

Untuk senyawa obat Larutkan sejumlah basitrasin, zink basitrasin, neomisin sulfat, atau polimiksin B sulfat dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar masing-masing lebih kurang 500 unit basitrasin FI per ml; 3,5 mg neomisin per ml, atau 10.000 unit polimiksin B FI per ml.

Untuk larutan Encerkan larutan yang mengandung neomisin dan polimiksin B dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar setara dengan lebih kurang 3,5 mg neomisin per ml. Untuk larutan yang mengandung polimiksin B tetapi tidak mengandung neomisin, encerkan larutan dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 10.000 unit polimiksin B FI per ml.

Untuk krim, losio, dan salep Untuk krim, losio, atau salep mengandung basitrasin atau zink basitrasin, pindahkan setara dengan lebih kurang 500 unit basitrasin FI, ke dalam tabung sentrifuga 15 ml. Untuk krim, losio, atau salep yang mengandung neomisin tapi tidak mengandung basitrasin atau zink basitrasin, pindahkan setara dengan lebih kurang 3,5 mg neomisin per ml ke dalam tabung sentrifuga 15 ml. Tambahkan 4 ml

kloroform P ke dalam tabung sentrifuga, kocok baik untuk mendispersikan krim, losio, atau salep. Tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N*, vorteks selama 4 menit, sentrifus, dan gunakan beningan.

[Catatan Larutan uji modifikasi seperti tertera pada Prosedur modifikasi dapat digunakan sebagai pengganti Larutan uji.]

Larutan baku basitrasin Larutkan sejumlah Zink Basitrasin BPFI dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 500 unit Basitrasin FI per ml.

Larutan baku neomisin Larutkan sejumlah Neomisin Sulfat BPFI dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 3,5 mg neomisin (basa) per ml.

Larutan baku polimiksin B Larutkan sejumlah Polimiksin B Sulfat BPFI dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 10.000 unit Polimiksin B FI per ml. Jika sediaan mengandung basitrasin atau zink basitrasin, larutkan sejumlah Polimiksin B Sulfat BPFI dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 500J unit Polimiksin sulfat FI per ml. J adalah perbandingan jumlah unit Polimiksin B FI dengan jumlah unit Basitrasin FI dalam tiap g krim, losio, atau salep yang tertera pada etiket.

Fase gerak Campuran *metanol P-isopropil alkohol P-metilen klorida P-amonium hidroksida P-air* (4:2:2:1,5).

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl Larutan uji dan masing-masing Larutan baku yang sesuai, pada tepi lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm dan mengandung zat berfluorosensi yang sesuai seperti tertera pada Kromatografi <931>. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak, eluasi dengan fase gerak hingga fase gerak merambat tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 105° selama 10 menit. Semprot lempeng dengan larutan ninhidrin 0,2% dalam *butil alkohol P*, dan panaskan pada 105° selama 5 menit. Harga R_f masing-masing bercak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku yang sesuai untuk setiap zat aktif yang tertera pada etiket. Jika kromatogram Larutan uji menghasilkan kromatogram dengan penotolan yang berlebih, lakukan seperti tertera pada Prosedur modifikasi.

Prosedur modifikasi Pipet Larutan uji ke dalam tabung sentrifuga 15 ml, tambahkan 10 ml larutan *asam pikrat P* jenuh (1,2% b/v), vorteks selama 1 menit, sentrifus selama 10 menit, dan buang beningan. Cuci residu beberapa kali, tiap kali dengan 1 ml air sampai air cucian tidak berwarna kuning. Buang air cucian, dan keringkan residu dengan aliran *nitrogen P* pada suhu 50°. Larutkan residu dalam 1 ml *aseton P*, tambahkan 1 ml larutan *asam sulfat P* dalam *aseton P* (1 dalam 100) yang dibuat segar, kocok, sentrifus selama 5 menit, dan buang beningan. Bilas residu dengan 1 ml *aseton P*, sentrifus sebentar, buang cucian. Ulangi pencucian sampai air cucian tidak berwarna kuning. Keringkan residu dengan aliran *nitrogen P* pada suhu 50°. Larutkan residu dalam 0,5 ml *asam klorida 0,1 N* (Larutan uji modifikasi). Ulangi penetapan seperti tertera pada Prosedur

menggunakan Larutan uji modifikasi menggantikan Larutan uji. Harga R_f masing-masing bercak utama kromatogram Larutan uji modifikasi sesuai dengan Larutan baku untuk zat aktif atau masing-masing zat aktif yang tertera pada etiket.

UJI IDENTIFIKASI UMUM <291>

Berikut ini cara uji yang sering digunakan untuk identifikasi zat yang tertera dalam Farmakope.

[Catatan Uji ini tidak dimaksudkan untuk dilakukan terhadap campuran zat, kecuali jika dinyatakan demikian.]

Aluminium

A. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* ke dalam larutan garam aluminium: terbentuk endapan berupa gel putih yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N* berlebih.

B. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* atau *natrium sulfida LP* ke dalam larutan garam aluminium: terbentuk endapan berupa gel putih yang larut dalam *natrium hidroksida 1 N* atau *natrium sulfida LP* berlebih.

Amonium Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* berlebih ke dalam garam amonium: terjadi uap amoniak yang dapat dikenal dari baunya dan mengubah warna *kertas lakmus merah P* menjadi biru. Hangatkan larutan untuk mempercepat reaksi.

Antimon Tambahkan *hidrogen sulfida LP* ke dalam larutan senyawa antimon(III) yang sudah diasamkan dengan *asam klorida P*: terbentuk endapan jingga antimon sulfida yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N*, tetapi larut dalam *amonium sulfida LP*.

Asetat

A. Hangatkan asam asetat atau garamnya dengan *asam sulfat P* dan *etanol P*: terjadi etil asetat yang dapat dikenal dari baunya yang khas.

B. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan asetat netral: terjadi warna merah tua yang rusak dengan penambahan asam mineral.

C. Panaskan dengan sejumlah yang sama *asam oksalat P*: terjadi uap asam dengan bau khas asam asetat.

D. Larutkan 20 hingga 40 mg dalam 3 ml air, tambahkan berturut-turut 0,25 ml larutan *lantanium nitrat P 5%*, 0,1 ml *iodum 0,1 N* dan 0,05 ml *amonium hidroksida 2 N*. Panaskan campuran hingga mendidih, setelah beberapa menit: terbentuk endapan biru atau larutan warna biru tua.

Barium

A. Tambahkan *asam sulfat 2 N* ke dalam larutan garam barium: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam klorida P* dan dalam *asam nitrat P*.

B. Garam barium memberikan nyala hijau ke-kuningan dalam nyala api yang tidak berwarna, dan jika dilihat melalui kaca hijau nyala berwarna biru.

Benzoat

A. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan netral benzoat: terbentuk endapan merah muda kekuningan.

B. Asamkan larutan pekat benzoat dengan *asam sulfat 2 N*: terbentuk endapan asam benzoat yang mudah larut dalam *eter P*.

Besi Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan senyawa besi(II) atau besi(III): terbentuk endapan hitam yang larut dalam *asam klorida 3 N* dingin dengan membebaskan hidrogen sulfida.

Garam besi(III)

A. Tambahkan *kalium heksasianoferrat(II) LP* ke dalam larutan asam dari garam besi(III): terbentuk endapan biru tua.

B. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* berlebih: terbentuk endapan cokelat kemerahan.

C. Tambahkan *amonium tiosianat LP* ke dalam larutan *garam besi(III)*: terjadi warna merah tua yang tidak rusak oleh penambahan asam mineral encer.

Garam besi(II)

A. Tambahkan *kalium heksasianoferrat(III) LP* ke dalam larutan *garam besi(II)*: terbentuk endapan biru tua yang tidak larut dalam *asam klorida 3 N*, tetapi terurai oleh *natrium hidroksida 1 N*.

B. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* ke dalam larutan *garam besi(II)*: terbentuk endapan putih kehijauan yang dengan cepat berubah menjadi hijau dan kemudian cokelat jika dikocok.

Bikarbonat Lakukan seperti tertera pada *Karbonat*.

Bismut

A. Larutkan garam bismut dalam *asam nitrat P* atau *asam klorida P* sedikit berlebih: terbentuk endapan putih pada pengenceran dengan air. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* atau *natrium sulfida LP*: endapan menjadi cokelat yang larut dalam campuran hangat *asam nitrat P* dan air volume sama.

B. Pada 40 hingga 50 mg zat tambahkan 10 ml asam nitrat 2 N, dididihkan selama 1 menit, biarkan dingin dan saring jika perlu. Pada 5 ml filtrat, tambahkan 2 ml larutan *tiourea P 10%*: terbentuk endapan jingga kekuningan. Tambahkan 4 ml larutan *natrium fluorida P 2,5 %*: warna larutan tidak hilang selama 30 menit.

Bisulfit Lakukan seperti tertera pada *Sulfit*.

Borat

A. Asamkan 1 ml larutan borat dengan *asam klorida P* hingga bereaksi asam terhadap lakmus. Tambahkan 3 atau 4 tetes larutan jenuh *iodum LP* dan 3 atau 4 tetes larutan *polivinil alkohol P (1 dalam 50)*: terjadi warna biru intensif.

B. Tambahkan *asam sulfat P* dan *metanol P*, campur, kemudian bakar: terjadi nyala api bertepi hijau.

Bromida

A. Tambahkan *klor LP* tetes demi tetes ke dalam larutan bromida: terjadi brom bebas yang larut dalam *kloroform P* pada pengocokan, lapisan kloroform berwarna merah sampai cokelat kemerahan.

B. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan bromida: terbentuk endapan putih kekuningan yang tidak larut dalam *asam nitrat P* dan sedikit larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

C. Ke dalam sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 5 mg ion bromida di dalam tabung reaksi kecil tambahkan 0,25 ml air, lebih kurang 75 mg *timbal(IV) oksida P* dan 0,25 ml *asam asetat 5 N*, kocok perlahan-lahan. Keringkan bagian dalam atas tabung dengan kertas saring dan biarkan selama 5 menit. Celup secarik kertas saring dalam setetes *magenta dekolorisasi LP* dan segera masukkan ke dalam tabung reaksi: terjadi warna ungu dalam 10 detik dimulai dari ujung kertas saring, yang dapat dibedakan dari warna merah magenta, yang terlihat sedikit pada ujung kertas saring.

Fosfat [Catatan Jika pada monografi dinyatakan untuk uji Fosfat, lakukan penetapan menggunakan uji ortofosfat, jika tidak dinyatakan atau jika dilakukan pemijaran sebelum dilakukan uji gunakan uji pirofosfat.]

Ortofosfat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan netral ortofosfat: terbentuk endapan kuning yang larut dalam *asam nitrat 2 N* dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium molibdat LP* ke dalam larutan asam dari ortofosfat: terbentuk endapan kuning yang larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Pirofosfat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan pirofosfat yang diperoleh dari pemijaran: terbentuk endapan putih yang larut dalam *asam nitrat 2 N* dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium molibdat LP*: terbentuk endapan kuning yang larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Hipofosfit

A. Panaskan kuat-kuat: segera terbentuk fosfin yang mudah terbakar.

B. Tambahkan *raksa(II) klorida LP* ke dalam larutan hipofosfit: terbentuk endapan putih yang berubah menjadi abu-abu pada hipofosfit berlebih.

C. Asamkan larutan hipofosfit dengan *asam sulfat P*, hangatkan dengan *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk endapan merah.

Iodida

A. Tambahkan *klor LP* tetes demi tetes ke dalam larutan iodida: terjadi iodum bebas yang memberi warna kuning hingga merah pada larutan. Kocok larutan dengan *kloroform P*: lapisan kloroform menjadi ungu. Iodum yang dibebaskan juga memberikan warna biru dengan *kantji LP*.

B. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan

iodida: terbentuk endapan kuning menggumpal seperti dadih yang tidak larut dalam *asam nitrat P* dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Kalium

A. Senyawa kalium memberikan warna ungu dalam nyala api tidak berwarna, yang akan tertutup dengan adanya sedikit natrium. Pengaruh warna kuning yang dihasilkan oleh natrium dapat dihilangkan dengan mengamati melalui penyaring biru yang menahan emisi natrium pada 589 nm tetapi melewatkan emisi kalium pada 404 nm. Juga dapat digunakan kaca kobalt dan penyaring lain yang tersedia secara komersial.

B. Tambahkan *natrium bitartrat LP* ke dalam larutan netral kalium, pekat atau cukup pekat (tergantung pada kelarutan dan kadar kalium): terbentuk endapan hablur putih yang larut dalam *amonium hidroksida 6 N* dan dalam larutan alkali hidroksida dan alkali karbonat. Pembentukan endapan, yang biasanya lambat, dipercepat dengan pengadukan atau penggoresan bagian dalam tabung reaksi dengan batang pengaduk. Penambahan sedikit *asam asetat glasial P* atau *etanol P* dapat mempercepat pengendapan.

Kalsium

A. Ke dalam larutan garam kalsium (1 dalam 20) tambahkan 2 tetes *merah metil LP*, dan netralkan dengan *amonium hidroksida 6 N*. Tambahkan *asam klorida 3 N* tetes demi tetes hingga larutan asam terhadap indikator. Tambahkan *amonium oksalat LP*: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N*, tetapi larut dalam *asam klorida P*.

B. Basahi garam kalsium dengan *asam klorida P*: terjadi warna merah kekuningan dalam nyala tidak berwarna.

C. Ke dalam 0,2 ml larutan netral yang mengandung lebih kurang 40 µg ion kalsium tambahkan 0,5 ml larutan *glioksal-bis(2-hidroksianil) P 0,2%* dalam *etanol P*, 9,2 ml *natrium hidroksida 2 N* dan 0,2 ml *natrium karbonat 1 M*. Ekstraksi dengan 1 hingga 2 ml *kloroform P* dan tambahkan 1 - 2 ml air: lapisan kloroform berwarna merah.

D. Larutkan 20 mg dalam 5 ml *asam asetat 5 N*, tambahkan 0,5 ml larutan *kalium heksasianoferat(II) P 5,0%*: larutan tetap jernih. Tambahkan lebih kurang 50 mg *amonium klorida P*: terbentuk endapan hablur putih.

Karbonat

A. Tambahkan asam ke dalam karbonat atau bikarbonat: terjadi gelembung gas tidak berwarna yang jika dialirkan ke dalam *kalsium hidroksida LP* segera membentuk endapan putih.

B. Tambahkan *fenolfthalein LP* ke dalam larutan dingin karbonat (1 dalam 20): terjadi warna merah, sedangkan pada larutan dingin bikarbonat (1 dalam 20): tidak terjadi perubahan warna atau hanya sedikit berwarna.

Klorat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan klorat: tidak terbentuk endapan. Tambahkan *asam sulfat P*:

terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Pada pemijaran akan dihasilkan klorida yang dapat diidentifikasi seperti tertera pada uji *Klorida*.

C. Tambahkan *asam sulfat P* pada senyawa klorat kering: terjadi letikan dan timbul gas kuning kehijauan.

[Perhatian Gunakan sedikit zat uji dan lakukan dengan sangat hati-hati pada pengujian ini.]

Klorida

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan klorida: terbentuk endapan putih seperti dadih yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih.

B. Pada uji amin klorida (termasuk alkaloida klorida) tidak menunjukkan reaksi terhadap uji *A*, tambahkan 1 tetes *asam nitrat encer P* dan 0,5 ml *perak nitrat LP* pada larutan uji jika tidak dinyatakan lain pada monografi, lebih kurang 2 mg ion klorida dalam 2 ml: terbentuk endapan putih seperti dadih. Sentrifus segera campuran dan pisahkan beningan. Cuci endapan tiga kali, tiap kali dengan 1 ml *asam nitrat P* (1 dalam 100) dan buang air cucian. Tambahkan tetes demi tetes *ammonia LP* pada endapan: endapan segera larut.

C. Campur senyawa klorida kering dengan *mangan dioksida P* bobot sama, basahi dengan *asam sulfat P*, dan panaskan perlahan: terbentuk klor yang menghasilkan warna biru pada *kertas kanji iodida P* basah.

D. Masukkan ke dalam tabung reaksi sejumlah zat uji yang mengandung 10 - 15 mg ion klorida, tambahkan 200 mg *kalium bikromat P* dan 1 ml *asam sulfat P*. Letakkan kertas saring yang dibasahi dengan 0,1 ml *difenilkarbazida LP* menutupi tabung reaksi: kertas saring berubah menjadi merah ungu. Kertas saring yang dibasahi tidak boleh menyentuh larutan kalium bikromat.

Kobalt

A. Ke dalam larutan garam kobalt (1 dalam 20) dalam *asam klorida 3 N*, tambahkan larutan panas segar *1-nitroso-2-naftol P* (1 dalam 10) dalam *asam asetat 9 N* volume sama, panaskan di atas tangas uap: terbentuk endapan merah.

B. Jenuhkan larutan garam kobalt dengan *kalium klorida P*, tambahkan *kalium nitrit P* dan *asam asetat P*: terbentuk endapan kuning.

Laktat Asamkan larutan laktat dengan *asam sulfat P*, kemudian tambahkan *kalium permanganat LP*, dan panaskan: timbul asetaldehida, yang dapat dikenal dari baunya yang spesifik. Lewatkan uap pada kertas saring yang telah dibasahi dengan campuran volume sama larutan *morfolin P 20%* dan *natrium nitroferisianida LP* dalam air: terjadi warna biru.

Litium

A. Basakan larutan garam litium yang cukup pekat dengan *natrium hidroksida P*, tambahkan *natrium karbonat LP*, dan didihkan: terbentuk endapan putih yang larut dalam *amonium klorida LP*.

B. Basahi garam litium dengan *asam klorida P*: terjadi

warna merah tua dalam nyala api tidak berwarna.

C. Tambahkan *asam sulfat 2 N* atau sulfat yang larut ke dalam larutan garam litium: tidak terbentuk endapan (*perbedaan dari stronsium*).

Magnesium

A. Tambahkan *amonium klorida P* ke dalam larutan garam magnesium, kemudian netralkan dengan *amonium karbonat LP*: tidak terbentuk endapan. Tambahkan selanjutnya *natrium fosfat dibasa LP*: terbentuk endapan hablur putih, yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Ke dalam 0,5 ml larutan netral atau sedikit asam tambahkan 0,2 ml larutan *kuning titan P 0,1 %* dan 0,5 ml *natrium hidroksida 0,1 N*: terjadi kekeruhan merah terang yang perlahan-lahan berubah menjadi endapan merah terang.

Mangan Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan garam mangan: terbentuk endapan merah muda kekuningan, yang larut dalam *asam asetat P*.

Natrium

A. Senyawa natrium menimbulkan warna kuning intensif dalam nyala api yang tidak berwarna

B. Jika tidak dinyatakan lain pada monografi, larutkan 100 mg senyawa natrium dalam 2 ml air, tambahkan 2 ml larutan *kalium karbonat P 15%*, panaskan hingga mendidih: tidak terbentuk endapan. Tambahkan 4 ml *kalium piroantimonat LP* dan panaskan sampai mendidih. Dinginkan dalam es, jika perlu gores bagian dalam wadah dengan batang pengaduk: terbentuk endapan.

C. Ke dalam 0,5 ml larutan yang mengandung lebih kurang 2 mg ion natrium tambahkan 1,5 ml *asam α -metoksifenil asetat LP*, dinginkan dalam es selama 30 menit: terbentuk endapan hablur putih ruah. Hangatkan dalam air pada suhu 20° dan aduk selama 5 menit: endapan tidak larut. Tambahkan 1 ml *amonium hidroksida 2 N*, endapan larut sempurna. Tambahkan 1 ml larutan *amonium karbonat P 16%*: tidak terbentuk endapan.

Nitrat

A. Campur larutan nitrat dengan *asam sulfat P* volume sama, dinginkan, dan alirkan larutan *besi(II) sulfat P* di atas campuran tersebut: terjadi warna cokelat pada batas kedua cairan.

B. Panaskan nitrat dengan *asam sulfat P* dan logam tembaga: terjadi asap merah kecokelatan.

C. Tambahkan *kalium permanganat LP* asam pada nitrat: warna kalium permanganat tidak hilang (*perbedaan dari nitrit*)

D. Ke dalam campuran 0,1 ml *nitrobenzen P* dan 0,2 ml *asam sulfat P* tambahkan sejumlah zat uji yang mengandung lebih kurang 1 mg ion nitrat, diamkan selama 5 menit. Dinginkan dalam es, tambahkan 5 ml air perlahan-lahan dengan pengadukan, kemudian 5 ml *natrium hidroksida 10 N* dan 5 ml *aseton P*, kocok dan diamkan: lapisan atas berwarna ungu tua.

Nitrit

A. Tambahkan asam mineral encer atau *asam asetat 6 N* pada nitrit: terjadi asap merah kecokelatan.

B. Teteskan larutan pada *kertas kanji iodida P*: terjadi warna biru.

Oksalat

A. Tambahkan *kalsium klorida LP* ke dalam larutan netral atau alkalis oksalat: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N*, tetapi larut dalam *asam klorida P*.

B. Tambahkan larutan panas oksalat yang sudah diasamkan ke dalam *kalium permanganat LP*: larutan tidak berwarna.

Perak

A. Tambahkan *asam klorida P* ke dalam larutan garam perak: terbentuk endapan putih seperti dadih, yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi mudah larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* dan sedikit *formaldehida LP* ke dalam larutan garam perak, kemudian hangatkan: terbentuk cermin logam perak pada dinding tabung.

Permanganat Larutan permanganat yang diasamkan dengan *asam sulfat P* akan hilang warnanya oleh *hidrogen peroksida LP* dan *natrium bisulfit LP*, dalam keadaan dingin, dan oleh *asam oksalat LP*, dalam larutan panas.

Peroksida Asamkan larutan peroksida dengan *asam sulfat P*, tambahkan *kalium bikromat LP*: terjadi warna biru tua. Kocok campuran dengan *eter P* volume sama, biarkan memisah: lapisan eter berwarna biru.

Raksa

A. Celupkan lembaran tembaga yang mengkilap ke dalam larutan garam raksa yang bebas dari asam nitrat berlebih: terjadi lapisan tipis yang setelah digosok menjadi mengkilap keperakan.

B. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* ke dalam larutan senyawa raksa: terbentuk endapan hitam, yang tidak larut dalam *amonium sulfida LP* dan dalam *asam nitrat 2 N* mendidih.

Garam Raksa (II)

A. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* ke dalam larutan garam raksa: terbentuk endapan kuning.

B. Tambahkan *kalium iodida LP* ke dalam larutan netral: terbentuk endapan merah tua yang sangat mudah larut dalam pereaksi berlebih.

Garam Raksa (I)

A. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* pada senyawa raksa(I): terurai dan membentuk endapan hitam.

B. Tambahkan *asam klorida P* ke dalam larutan garam raksa(I): terbentuk endapan putih yang akan menjadi hitam pada penambahan *amonium hidroksida 6 N*.

C. Tambahkan *kalium iodida LP*: terbentuk endapan kuning, dan setelah didiamkan berubah menjadi hijau.

Salisilat

A. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan encer salisilat: terjadi warna ungu.

B. Tambahkan *asam klorida P* ke dalam larutan pekat salisilat: terbentuk endapan hablur putih asam salisilat yang melebur pada suhu antara 158° dan 161°.

Sitrat Larutkan atau suspensikan beberapa mg garam sitrat dalam 1 ml air, tambahkan ke dalam 15 ml *piridin P*, dan kocok. Tambahkan 5 ml *anhidrida asetat P* ke dalam campuran, dan kocok: terjadi warna merah muda.

Sulfat

A. Tambahkan *barium klorida LP* ke dalam larutan sulfat: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam klorida P* dan *asam nitrat P*.

B. Tambahkan *timbal(II) asetat LP* ke dalam larutan netral sulfat: terbentuk endapan putih yang larut dalam *amonium asetat LP*.

C. Tambahkan *asam klorida P* ke dalam larutan sulfat: tidak terbentuk endapan (perbedaan dari tiosulfat).

D. Tambahkan 0,1 ml *iodum-kalium iodida LP* ke dalam suspensi yang didapat dari reaksi A: suspensi tetap kuning (perbedaan dari sulfat dan ditionit), tetapi dengan penambahan *timah(II) klorida LP* tetes demi tetes: warna suspensi hilang (perbedaan dari iodat). Didihkan campuran: tidak terbentuk endapan berwarna (perbedaan dari selenat dan tungstat).

Sulfit Campur *asam klorida 3 N* dengan sulfit atau bisulfit: terbentuk belerang dioksida yang menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *raksa(I) nitrat LP*.

Tartrat

A. Larutkan beberapa mg garam tartrat dalam 2 tetes larutan *natrium periodat P* (1 dalam 20). Tambahkan 1 tetes *asam sulfat 1 N* dan setelah 5 menit, tambahkan beberapa tetes *asam sulfit P*, kemudian beberapa tetes *fukhsin-asam sulfit LP*: terjadi warna merah muda dalam waktu 15 menit.

B. Ke dalam 10 hingga 20 mg zat uji yang dilarutkan dalam 5 ml air, tambahkan 0,05 ml larutan *besi(II) sulfat P 1%* dan 0,05 ml larutan *hidrogen peroksida P 3%*: terjadi warna kuning yang tidak stabil. Setelah warna hilang tambahkan *natrium hidroksida 2 N* tetes demi tetes: terjadi warna biru intensif.

C. Campur 0,1 ml larutan yang mengandung 1 - 2 mg *asam tartrat P* dengan 0,1 ml larutan *kalium bromida P 10%*, 0,1 ml larutan *resorsinol P 2%*, dan 3 ml *asam sulfat P*, panaskan di atas tangas air selama 5 - 10 menit: terjadi warna biru tua yang berubah menjadi merah jika larutan didinginkan dan dituang ke dalam air.

Tembaga

A. Asamkan larutan senyawa tembaga(II) dengan *asam klorida P*: terbentuk lapisan tipis merah logam tembaga pada permukaan logam besi yang mengkilap.

B. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* berlebih ke dalam larutan garam tembaga(II): terbentuk endapan kebiruan, kemudian larutan menjadi berwarna biru tua.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferrat(II) LP* ke dalam larutan garam tembaga(II): terbentuk endapan cokelat kemerahan yang tidak larut dalam asam encer.

Timbal

A. Tambahkan *asam sulfat 2 N* ke dalam larutan garam timbal: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam klorida 3 N* atau *asam nitrat 2 N*, tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N* hangat dan dalam *amonium asetat LP*.

B. Tambahkan *kalium kromat LP* ke dalam larutan garam timbal bebas atau hampir bebas asam mineral: terbentuk endapan kuning yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N* tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N*.

Tiosianat Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosianat: terjadi warna merah yang tidak rusak oleh asam mineral yang cukup pekat.

Tiosulfat

A. Tambahkan *asam klorida P* ke dalam larutan tiosulfat: terbentuk endapan putih yang segera berubah menjadi kuning, dan terbentuk belerang dioksida yang menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *raksa(I) nitrat LP*.

B. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosulfat: terjadi warna ungu tua yang cepat hilang.

Zink

A. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* dan *natrium asetat P* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam asetat P*, tetapi larut dalam *asam klorida 3 N*.

B. Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan netral atau alkalis: terbentuk endapan putih seperti pada uji A.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferrat(II) LP* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam klorida 3 N*.

PENETAPAN SISA PEMIJARAN <301>

Penetapan sisa pemijaran/abu sulfat ini menggunakan prosedur untuk mengukur jumlah sisa zat yang tidak menguap dari contoh bila contoh dipijarkan dengan penambahan asam sulfat sesuai dengan prosedur yang diuraikan di bawah ini.

Uji ini biasanya digunakan untuk menentukan kandungan cemaran anorganik dalam zat organik

Prosedur Pijarkan krus yang sesuai (sebagai contoh silika, kuarsa atau porselen) pada 600°±50° selama 30 menit, dinginkan krus dalam desikator dan timbang saksama. Timbang saksama 1-2 g zat atau sejumlah seperti tertera pada masing-masing monografi kedalam krus.

Basahkan contoh dengan sejumlah kecil, umumnya 1 mL *asam sulfat P*, kemudian panaskan perlahan-lahan

sampai contoh mengarang sempurna, diinginkan. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, basahkan residu dengan sejumlah kecil, umumnya 1 ml *asam sulfat P*, panaskan hati-hati sampai tidak terbentuk asap putih, dan pijarkan pada $600^{\circ} \pm 50^{\circ}$ kecuali dinyatakan pada temperatur yang khusus pada masing-masing monografi sampai residu habis terbakar. Pastikan bahwa api tidak diproduksi setiap saat selama prosedur. Dinginkan krus dalam desikator, timbang saksama dan hitung persentase sisa. Jika jumlah sisa yang diperoleh lebih dari batas yang ditetapkan pada masing-masing monografi, kecuali dinyatakan lain, basahkan lagi sisa dengan *asam sulfat P*, panaskan dan pijarkan seperti sebelumnya selama 30 menit, sehingga perbedaan penimbangan dua berturut-turut tidak lebih dari 0,5 mg atau hingga persen dari sisa memenuhi batas pada masing-masing monografi.

Lakukan pemijaran dalam lemari asam berventilasi baik, tetapi terlindung dari aliran udara dan pada suhu serendah mungkin agar pembakaran karbon terjadi sempurna. Dapat menggunakan tanur, jika diinginkan dan untuk pemijaran akhir direkomendasikan menggunakan suhu pada $600^{\circ} \pm 50^{\circ}$.

Kalibrasi tanur dapat dilakukan menggunakan pengukur suhu digital yang sesuai dan termokopel kerja yang dikalibrasi terhadap termokopel baku yang dapat ditelusuri ke “*National Institute of Standards and Technology*”.

Periksa ketepatan pengukuran dan pengendalian sirkuit tanur dengan memeriksa posisi didalam tanur pada suhu kontrol yang ditetapkan untuk penggunaan. Pilih posisi letak zat yang sesuai dengan metode yang digunakan. Toleransi $\pm 25^{\circ}$ pada setiap posisi yang diukur.

UJI BATAS 4-EPIANHIDROTETRASIKLIN <311>

Cara kromatografi ini digunakan untuk menunjukkan kandungan 4-epianhidrotetrasiklin sebagai hasil urai tetrasiklin, tidak melebihi batas yang tertera pada masing-masing monografi.

Dapar etilendiamintetraasetat Larutkan 37,2 g *dinatrium etilendiamintetraasetat P* dalam 800 ml air, atur hingga pH 7,8 dengan *ammonium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase diam Tambahkan 5 ml *Dapar etilendiamintetraasetat* pada 10 g *tanah silika untuk kromatografi P* yang telah dicuci dengan asam, campur sampai rata terbasahi.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Prosedur Siapkan kolom kromatografi 15 x 170 mm dengan ujung bawah 4 mm x 50 mm, masukkan *Fase diam* sedikit demi sedikit, mampatkan kuat tiap penambahan hingga terisi setinggi lebih kurang 10 cm. Dalam gelas piala, campurkan 1 g *tanah silika untuk kromatografi P* yang telah dicuci dengan asam dan 1 ml *Larutan uji*. Tuangkan campuran ke dalam bagian atas kolom. Bilas gelas piala dengan *Fase diam*, masukkan ke dalam kolom hingga setebal 1 cm di atas campuran yang

berisi *Larutan uji*. Dalam waktu 30 menit alirkan *kloroform P* ke dalam kolom dan tampung fraksi berturut-turut: 5,0 ml; 5,0 ml; 10,0 ml; 10,0 ml dan 5,0 ml. Amati kolom selama eluasi dan perhatikan bila ada dua pita kuning yang terpisah. Buang fraksi atau fraksi-fraksi pita kuning pertama yang mengandung anhidrotetrasiklin. Fraksi-fraksi sesudah pita kuning pertama mengandung 4-epianhidrotetrasiklin. Tetapkan serapan tiap fraksi 4-epianhidrotetrasiklin pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 438 nm, (jika perlu masing-masing fraksi tersebut diencerkan dengan *kloroform P*), dan menggunakan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg 4-epianhidrotetrasiklin dalam tiap fraksi dengan rumus :

$$\frac{AVD}{20,08}$$

A adalah serapan; *V* adalah volume fraksi yang digunakan dalam ml; *D* adalah faktor pengenceran jika fraksi tersebut diencerkan; 20,08 adalah serapan jenis 4-epianhidrotetrasiklin pada 438 nm. Dari jumlah 4-epianhidrotetrasiklin yang terdapat dalam fraksi-fraksi, hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin terhadap tetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji*.

UJI BATAS ALUMINIUM <315>

Prosedur ini digunakan untuk menjelaskan bahwa jumlah aluminium (Al) tidak boleh melebihi batas yang tertera pada masing-masing monografi dari zat yang tertera pada etiket yang dimaksudkan untuk digunakan dalam hemodialisa. [*Catatan Larutan Baku dan Larutan Uji dapat dimodifikasi jika diperlukan, untuk mendapatkan larutan yang sesuai yang dapat digunakan rentang kerja dari peralatan.*]

Pengencer Asam Nitrat Masukkan 40 ml *asam nitrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan Baku Rendam sejumlah kawat aluminium dengan *asam klorida 6 N* pada 80° selama beberapa menit. Timbang saksama sejumlah 100 mg kawat tersebut dan larutkan dalam campuran 10 ml *asam klorida P* dan 2 ml *asam nitrat P* melalui pemanasan pada 80° selama lebih kurang 30 menit. Lanjutkan pemanasan sampai volume lebih kurang 4 ml. Dinginkan sampai suhu ruang, dan tambahkan 4 ml air. Uapkan larutan sampai sekitar 2 ml dengan pemanasan. Dinginkan, dan pindahkan larutan ini dengan sejumlah air, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml ketiga, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar aluminium dalam larutan baku sekitar $1,0 \mu\text{g}$ per ml. Jika larutan baku lain diperlukan, pipet 1,0; 2,0 dan 4,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml terpisah, encerkan dengan

Pengencer asam nitrat sampai tanda, campur. Larutan ini mengandung berturut-turut lebih kurang 0,01; 0,02 dan 0,04 µg Al per ml.

Larutan Uji Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang saksama sejumlah zat seperti tertera dalam masing-masing monografi, ke dalam labu tentukur plastik 100-ml, tambahkan 50 ml air, dan sonikasi selama 30 menit. Tambahkan 4 ml *asam nitrat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan Baku* dan *Larutan Uji* pada garis emisi aluminium 309,3 nm dengan Spektrofotometer Serapan Atom yang sesuai seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" aluminium dan tanpa nyala dari pemanasan listrik, menggunakan *asam nitrat P* sebagai blangko. Buat kurva yang menghubungkan antara serapan *Larutan baku* dengan kadar Al, dalam µg per ml, tarik garis lurus yang paling mendekati 3 titik. Dari kurva yang diperoleh, tentukan kadar Al, dalam µg per ml *Larutan Uji*. Hitung kadar Al pada sampel yang digunakan, dalam µg per g, dengan mengalikan nilai yang diperoleh dengan 100/W, W adalah bobot, dalam g, dari zat yang digunakan untuk membuat *Larutan Uji*.

UJI BATAS ARSEN <321>

Prosedur ini disusun untuk mendeteksi adanya cemaran arsenik dengan mengubah senyawa arsenik dalam suatu senyawa pada uji terhadap arsen, kemudian dilewatkan melalui larutan perak dietilditiokarbamat untuk membentuk kompleks berwarna merah. Warna merah yang terbentuk dibandingkan, baik secara visual atau secara spektrofotometri terhadap warna yang dihasilkan dari cara yang sama menggunakan kontrol yang mengandung sejumlah arsen setara dengan batasan yang diberikan dalam masing-masing monografi. Batas dinyatakan sebagai arsen (As), kadar arsenik tidak melebihi batas yang tertera dalam masing-masing monografi.

Kedua metode yang diberikan, berbeda hanya dalam perlakuan awal terhadap zat uji dan standar. Pada umumnya digunakan *Metode I* untuk bahan anorganik, *Metode II* untuk bahan organik.

Peralatan (Lihat gambar) terdiri dari sebuah arsen generator (a), dilengkapi dengan unit pembersih (c) dan tabung penyerap (e) dengan sambungan terasah atau dengan dasar bola gelas dan soket penyambung (b dan d) diantara unit-unit. Walaupun demikian, alat lain yang sesuai, menggunakan prinsip alat yang disebutkan dan diilustrasikan dapat digunakan.

Larutan persediaan arsen trioksida Timbang saksama 132,0 mg *arsen trioksida P*, yang sebelumnya sudah dikeringkan pada 105° selama 1 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan larutkan ke dalam 5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5) Netralkan larutan dengan *asam sulfat 2 N*, tambahkan kembali 10 ml *asam*

sulfat 2 N kemudian tambahkan air yang baru dididihkan dan didinginkan sampai tanda, campur.

Larutan baku arsen Pipet 10 ml *Larutan persediaan arsen trioksida* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 10 ml *asam sulfat 2 N*, kemudian tambahkan air yang baru dididihkan kemudian didinginkan sampai batas dan campur. Setiap ml *Larutan baku arsen* mengandung setara dengan 1 µg Arsen (As). Simpan larutan ini ke dalam wadah kaca dan gunakan dalam waktu 3 hari.

Metode I

Larutan baku Pipet 3,0 ml *Larutan baku arsen* ke dalam labu generator dan encerkan dengan air sampai 35 ml.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, pindahkan ke dalam labu generator sejumlah zat uji, dalam g, dihitung dengan rumus:

$$\frac{3,0}{L}$$

dimana L adalah batas arsen dalam ppm. Larutkan dalam air dan encerkan dengan air sampai 35 ml.

Prosedur Perlakukan sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti berikut: tambahkan 20 ml *asam sulfat 7 N*, 2 ml *kalium iodida LP*, 0,5 ml *timah(II) klorida pekat LP* dan 1 ml *isopropanol P* dan campur. Diamkan pada suhu kamar selama 30 menit. Tambahkan tabung slaber (c) dengan 2 gumpal kapas yang sudah dicelupkan ke dalam larutan *timbal(II) asetat P*. Hilangkan kelebihan larutan dengan diperas dan keringkan dengan vakum pada suhu kamar. Buat jarak 2 mm diantara kedua gumpalan. Lumas kedua sambungan b dan d dengan pelumas yang sesuai diperuntukkan untuk pelarut organik, dan sambung unit pembersih ke dalam tabung penyerap (e). Pindahkan 3,0 ml *perak dietilditiokarbamat LP* ke dalam tabung penyerap. Tambahkan 3,0 g seng granul (20 mesh) ke dalam campuran di dalam labu, segera sambung unit pembersih dan biarkan pelepasan hidrogen dan pengembangan warna terjadi pada suhu ruang selama 45 menit. Putar labu secara perlahan dengan antara 10 menit. Lepaskan tabung penyerap dari generator dan unit pembersih dan pindahkan larutan absorpsi ke dalam sel absorpsi 1 cm. Warna merah yang dihasilkan oleh *Larutan uji* tidak lebih intensif dari yang dihasilkan *Larutan baku*. Bila diperlukan atau diinginkan, ukur absorpsi pada panjang gelombang serapan maksimum antara 535 - 540 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai atau kolorimeter, menggunakan *perak dietilditiokarbamat LP* sebagai blangko.

Zat Kimia Pengganggu Logam atau garam logam seperti kromium, kobalt, tembaga, raksa, molibdenum, nikel, valadium dan perak dapat mengganggu pelepasan arsen. Antimon dalam bentuk stibin menghasilkan pengganggu positif pada pengembangan warna menggunakan *perak dietilditiokarbamat LP*. Bila diperkirakan terdapat antimon, warna merah yang

dihasilkan dalam 2 larutan *perak dietilditiokarbamat* dapat dibandingkan pada panjang gelombang serapan maksimum antara 535 nm dan 540 nm menggunakan kolorimeter yang sesuai, dimana pada panjang gelombang ini gangguan yang disebabkan oleh stibin dapat diabaikan.

Metode II

Catatan:

- (1) *Perhatian Lakukan dengan hati-hati. Beberapa zat dapat bereaksi dengan ledakan yang membahayakan bila dicampur dengan hidrogen peroksida.*
- (2) *Apabila terdapat campuran mengandung halogen gunakan suhu lebih rendah pada saat memanaskan zat uji dengan asam sulfat P, hindari mendidihnya campuran dan tambahkan hidrogen peroksid dengan hati-hati sebelum terjadi pengarangan, untuk mencegah hilangnya arsen trivalen.*
- (3) *Apabila zat uji bereaksi dengan asam sulfat 5 ml sangat cepat, dan sudah terjadi pengarangan pada penambahan 5 ml asam sulfat P sebelum pemanasan, sebagai pengganti gunakan 10 ml asam sulfat encer dingin (1 dalam 2) dan tambahkan beberapa tetes hidrogen peroksida P sebelum pemanasan.*

Larutan baku Pipet 3,0 ml *Larutan baku arsen* ke dalam labu generator, tambah 2 ml asam sulfat, campur dan tambahkan sejumlah 30% *hidrogen peroksida P* yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*. Panaskan campuran hingga terjadi asap putih tebal, dinginkan tambahkan perlahan-lahan 10 ml air, dan panaskan lagi sampai terjadi asap putih tebal. Ulangi prosedur dengan menggunakan 10 ml air untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida. Dinginkan dan encerkan dengan air sampai 35 ml.

Larutan uji Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi masukkan ke dalam labu generator sejumlah zat uji, dalam g, dihitung menggunakan rumus:

$$\frac{3,0}{L}$$

dimana L adalah batasan arsen dalam ppm. Tambahkan 5 ml *asam sulfat P* dan beberapa manik kaca, ekstraksi dalam lemari asam, lebih baik menggunakan lempeng pemanas dan pada suhu tidak lebih dari 120° hingga terjadi pengarangan. (Mungkin diperlukan asam sulfat berlebih untuk membasahkan zat uji secara sempurna, tetapi jumlah volume yang ditambahkan tidak lebih 10 ml). Tambahkan hati-hati tetes demi tetes 30% *hidrogen peroksida P* biarkan reaksi terjadi dan panaskan kembali diantara penetesan. (Tambahkan dengan sangat hati-hati beberapa tetes pertama dengan mencampur secukupnya, untuk menghindari reaksi cepat). Hentikan pemanasan bila terbentuk busa berlebih. Bila reaksi berkurang, panaskan hati-hati, goyahkan labu sesekali untuk mencegah zat melekat pada dinding labu yang kontak dengan pemanasan. Pertahankan kondisi oksidasi setiap

saat selama ekstraksi dengan menambahkan sedikit demi sedikit *larutan hidrogen peroksida P*, jika campuran menjadi cokelat atau gelap. Lanjutkan ekstraksi hingga zat organik terurai, naikan suhu lempeng pemanas secara bertahap hingga asap dari belerang trioksida dibebaskan dan larutan menjadi tidak berwarna atau berwarna kuning pucat. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 ml air, campur dan uapkan sekali lagi hingga terjadi asap tebal. Ulangi prosedur ini untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 ml air, bilas dinding labu dengan beberapa ml air, dan encerkan dengan air hingga 30 ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Metode I*

Zat Kimia Pengganggu Lakukan seperti tertera pada *Metode I*.

UJI BATAS BESI <331>

Uji batas besi digunakan untuk menunjukkan bahwa kandungan besi, dalam bentuk besi(III) atau besi(II) tidak lebih dari batas besi yang tertera pada masing-masing monografi. Penetapan dilakukan dengan membandingkan secara visual dengan larutan yang dibuat khusus dari *Larutan baku besi*.

Pereaksi khusus

Larutan baku besi Larutkan 863,4 mg *besi(III) ammonium sulfat P* $[\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ dalam air, tambahkan 10 ml *asam sulfat 2 N* dan encerkan dengan air hingga 100,0 ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 10 ml *asam sulfat 2 N*, ecerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 10 µg Fe.

Larutan ammonium tiosianat Larutkan 30 g *ammonium tiosianat P* dalam air hingga 100 ml.

Larutan baku Pipet 1 ml *larutan baku besi* (10 µg Fe) ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, encerkan dengan air hingga 45 ml, tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan campur.

Larutan uji Masukkan sejumlah larutan uji seperti tertera pada masing-masing monografi ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, bila perlu encerkan dengan air hingga 45 ml; atau larutkan sejumlah g zat dalam air hingga 45 ml yang dihitung dengan rumus:

$$\frac{1,0}{(1000L)}$$

L adalah batas besi dalam persen. Tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan campur.

Prosedur ke dalam masing-masing tabung yang berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji*, tambahkan 50 mg *amonium peroksida sulfat P* dan 3 ml *Larutan amonium*

tirosianat dan campur: warna yang terjadi pada Larutan uji tidak lebih gelap dari Larutan baku

UJI BATAS ETILEN OKSIDA DAN DIOKSAN <342>

Prosedur berikut ini digunakan untuk menetapkan jumlah residu etilen oksida dan dioksida dalam sediaan yang dibuat dari etilen oksida. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, gunakan Metode I.

Metode I

[Peringatan Etilen oksida adalah zat toksik dan mudah terbakar. Siapkan larutan ini dengan hati-hati di dalam lemari asam berventilasi baik. Lindungi tangan dan wajah dengan memakai sarung tangan polietilen dan masker yang sesuai. Simpan semua larutan dalam wadah kedap udara, pada suhu antara 4° - 8°.]

[Catatan Sebelum menggunakan polietilen glikol 200 P pada pengujian ini, hilangkan semua komponen mudah menguap dengan menempatkan 500 ml polietilen glikol 200 P dalam labu alas bulat 1000 ml dan sambungkan labu dengan penguap berputar, pertahankan pada suhu 60° dan vakum 10 - 20 mmHg selama 6 jam.]

Larutan Asetaldehida Asetaldehida P 10 µg per ml [Catatan Siapkan segera sebelum digunakan.]

Larutan persediaan etilen oksida Buat larutan etilen dioksida 2,5 mg per g yang disiapkan dengan cara sebagai berikut: Tara Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 50 ml polietilen glikol 200 P, dan timbang kembali Erlenmeyer. Masukkan 5 ml etilen oksida P cair dalam gelas piala 100 ml dinginkan dalam campuran natrium klorida P dan es (1:3). Masukkan 300 µl (250 mg) etilen oksida cair P pada polietilen glikol 200 P, aduk perlahan-lahan sampai tercampur. Sumbat Erlenmeyer, timbang kembali labu dan tetapkan jumlah etilen dioksida yang diabsorpsi dengan adanya perbedaan berat. Atur berat campuran dengan menambahkan polietilen glikol 200 P sampai 100,0 g, sumbat Erlenmeyer dan goyang hati-hati sampai tercampur. [Catatan Isi botol pendingin bertekanan dengan etilen oksida cair dan simpan dalam lemari pembeku bila tidak digunakan. Gunakan sepotong kecil film polietilen untuk melindungi cairan dari kontak dengan karet penutup. Gunakan peralatan yang telah didinginkan bila diperlukan. Buat larutan persediaan segera sebelum digunakan, dan simpan dalam lemari pendingin.]

Larutan etilen oksida Tara Erlenmeyer bersumbat kaca dan dinginkan dalam lemari pendingin. Tambahkan 35 ml polietilen glikol 200 P, dan timbang kembali labu. Masukkan 1 g Larutan persediaan etilen dioksida dingin ke dalam Erlenmeyer bersumbat. Atur berat campuran dengan menambahkan polietilen glikol 200 P sampai 50,0 g, sumbat kembali, goyang hati-hati sampai

tercampur. Pindahkan 10 g larutan ini pada labu tentukur 50-ml. Tambahkan 30 ml air dan campur. Encerkan dengan air sampai tanda, dan campuran yang diperoleh mengandung etilen oksida lebih kurang 10 µg per ml. [Catatan Gunakan peralatan yang telah didinginkan jika diperlukan. Buat segera sebelum digunakan.]

Larutan dioksas 500 µg per ml dioksas P.

Larutan Baku A Masukkan 0,1 ml Larutan etilen oksida ke dalam vial 10-ml "headspace" bertekanan. [Catatan Vial berukuran lain misalnya vial 22-ml "headspace" bertekanan dapat digunakan, tergantung kondisi operasional. Akan tetapi harus digunakan "headspace" berukuran sama untuk Larutan baku A, Larutan baku B dan Larutan uji.] Tambahkan 0,1 ml Larutan Asetaldehida dan 0,1 ml Larutan dioksas, tutup vial dan campur.

Larutan Baku B Timbang 1,0 g zat uji, masukkan ke dalam vial 10-ml "headspace" bertekanan dan tambahkan 0,1 ml Larutan etilen oksida; 0,1 ml Larutan dioksas dan 1,0 ml N,N-dimetilasetamida P. Tutup vial dan campur.

Larutan uji Timbang 1,0 g zat uji masukkan ke dalam vial 10-ml "headspace" bertekanan dan tambahkan 1,0 ml N,N-dimetilasetamida P dan 0,2 ml air. Tutup vial dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf gas "headspace" dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler terbuat dari kaca atau kuarsa 30 m x 0,32 mm, berisi bahan pengisi fase G1 dengan tebal lapisan 1,0 µm. Gas pembawa helium P dipertahankan pada kecepatan linier 20 cm per detik. Suhu injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada suhu 150° dan 250°. Suhu kolom diprogram sebagai berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir (°)	Waktu dipertahankan pada suhu akhir (menit)
50	-	50	5
50	5	180	-
180	30	230	5

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku A, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara asetaldehida dan etilen oksida tidak kurang dari 2,0; perbandingan "signal to noise" tidak kurang dari 5,0 ditetapkan dari puncak dioksas; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15,0%. [Catatan Waktu retensi relatif asetaldehida dan etilen oksida berturut-turut adalah 0,94 dan 1,0.]

Sistem "headspace sampler" Atur suhu "transfer line" 150°, suhu pengaturan tekanan 1 menit dan waktu injeksi

12 detik. Waktu untuk kesetimbangan suhu selama 45 menit dan suhu kesetimbangan masing-masing: 70° untuk *Larutan baku A*, 90° untuk *Larutan baku B* dan 90° untuk *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 ml “*headspace*” gas dengan “*split ratio*” 20:1) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. [Catatan Waktu retensi relatif untuk etilen oksida dan dioksan berturut-turut adalah 1,0 dan 2,5.] Hitung jumlah etilen dioksida dalam bpj, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{A_E \times r_U}{[(r_S \times W_U) - (r_U \times W_S)]}$$

A_E adalah jumlah etilen oksida dalam µg yang ditambahkan dalam *Larutan baku B*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak etilen oksida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku B*; W_U adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; W_S adalah bobot dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan baku B*. Hitung jumlah dioksan dalam bpj, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{A_D \times r_U}{[(r_S \times W_U) - (r_U \times W_S)]}$$

A_D adalah jumlah dioksan dalam µg yang ditambahkan dalam *Larutan baku B*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak dioksan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku B*; W_U adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; W_S adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan baku B*.

Metode II

Larutan baku etilen dioksida Encerkan 0,5 ml *etilen oksida dalam metilen klorida P* (50 mg per ml)¹ dengan air sampai 50,0 ml. [Catatan *Larutan stabil selama 3 bulan jika disimpan dalam vial politetrafluoroetilen (politef)-dengan tutup berlapis membran silikon pada suhu -20°.*] Biarkan sampai mencapai suhu ruang. Encerkan 1,0 ml larutan dengan air sampai 250,0 ml hingga diperoleh larutan dengan kadar etilen dioksida 2 µg per ml. [Catatan *Buat segera sebelum digunakan.*]

Larutan baku dioksan 0,05 µl per ml dioksan.

Larutan baku asetaldehida Larutan mengandung asetaldehida 10 µg per ml [Catatan *Buat segera sebelum digunakan.*]

Larutan Resolusi Pipet 2 ml *Larutan baku asetaldehida* dan 2 ml *Larutan baku etilen oksida* ke dalam vial 10-ml “*headspace*”. Segera tutup vial dengan

membran silikon berlapis politef dan perkuat dengan tutup luar aluminium, campur hati-hati.

Larutan baku A Buat larutan etilen oksida dengan kadar 0,48 µg per ml dari *Larutan baku etilen oksida* dan dioksan dengan kadar 0,005 µg per µl dari *Larutan baku dioksan*.

Larutan baku B Timbang 1,0 g zat, masukkan ke dalam vial 10-ml “*headspace*”. Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku A*. Segera tutup vial dengan membran silikon berlapis politef dan perkuat dengan tutup luar aluminium, campur hati-hati.

Larutan uji Timbang 1,0 g zat, masukkan ke dalam vial 10-ml “*headspace*”. Tambahkan 2,0 ml air. Segera tutup vial dengan membran silikon berlapis politef dan perkuat dengan tutup luar aluminium, campur hati-hati.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas “*headspace*” dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler terbuat dari leburan silika 0,53 mm x 50 m, berisi bahan pengisi fase G27 dengan tebal lapisan 5,0 µm. Gas pembawa *helium P* dipertahankan pada laju alir 4 mm per menit. Sistem “*headspace sampler*” waktu untuk kesetimbangan suhu selama 30 menit dan suhu kesetimbangan 80°. Suhu injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada suhu 85° dan 250°. Suhu kolom diprogram sebagai berikut: suhu awal dipertahankan pada 70° selama 10 menit, kemudian diatur kecepatan kenaikan suhu lebih kurang 10° per menit sampai 250° dan pertahankan suhu tersebut selama 5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara asetaldehida dan etilen oksida tidak kurang dari 2,0 [Catatan *Waktu retensi relatif asetaldehida dan etilen oksida berturut-turut adalah 0,9 dan 1,0.*]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 ml “*headspace*” gas dengan “*split ratio*” 3,5:1) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. [Catatan *Waktu retensi relatif untuk etilen oksida dan dioksan berturut-turut adalah 1,0 dan 1,9.*] Hitung jumlah etilen dioksida dalam bpj, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{C_E \times V \times r_U}{[(r_S \times W_U) - (r_U \times W_S)]}$$

C_E adalah kadar etilen oksida dalam µg per ml *Larutan baku A*; V adalah volume *Larutan baku A* yang ditambahkan pada *Larutan baku B* (2,0 ml); r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak etilen oksida *Larutan uji* dan *Larutan baku B*; W_U adalah bobot dalam g zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; W_S adalah bobot dalam g zat yang digunakan untuk membuat

Larutan baku B. Hitung jumlah dioksan dalam bpj, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{C_D \times V \times \rho \times F \times r_U}{[(r_S \times W_U) - (r_U \times W_S)]}$$

C_D adalah kadar dioksan dalam μl per ml *Larutan baku A*; V adalah volume *Larutan baku A* yang ditambahkan pada *Larutan baku B* (2,0 ml); ρ adalah berat jenis dioksan (1,03 g per ml = 1,03 μg per μl); F adalah faktor konversi (1000 μg per mg); r_U respons puncak dioksan dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak etilen oksida dari *Larutan baku B*; W_U adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* dan W_S adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan baku B*.

UJI BATAS KALSIUM, KALIUM DAN NATRIUM <351>

Fotometer nyala khusus dilengkapi dengan detektor tabung foto pelipat ganda untuk penetapan kalsium atau natrium, detektor tabung cahaya peka warna merah untuk penetapan kalium, mono-kromator, celah keluar yang mudah diatur, alat kendali yang peka, dan pembakar oksiasetilena. Pembakar oksihidrogen diperlukan untuk penetapan kalium di dalam campuran dengan kalsium jumlah besar.

Larutan baku ion kalsium Masukkan 249,7 mg kalsium karbonat P yang telah dikeringkan pada suhu 300° selama 3 jam dan didinginkan dalam eksikator selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam campuran 20 ml air dan 5 ml asam klorida 3 N , encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 1,00 mg ion kalsium (Ca).

Larutan baku ion kalium Masukkan 190,7 mg kalium klorida P yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 1,00 mg ion kalium (K).

Larutan baku ion natrium Masukkan 254,2 mg natrium klorida P yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 1,00 mg ion natrium (Na).

Larutan baku Masukkan 50 ml alikot *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan sejumlah volume *Larutan baku ion* yang tertera pada masing-masing monografi, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dengan air secukupnya, untuk mendapatkan kadar ion yang diuji sesuai dengan daerah pengukuran yang ideal pada fotometer nyala yang digunakan.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, masukkan 2,000 g zat uji ke dalam labu tentukur 100-ml, dinginkan dalam tangas es, tambahkan 5 ml asam nitrat P , goyang sampai larut dan

biarkan hangat sampai suhu kamar. Jika perlu panaskan hati-hati untuk mendapatkan campuran yang jernih atau hanya sedikit keruh. Dinginkan sampai suhu kamar, jika perlu, encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu, saring atau sentrifus untuk mendapatkan larutan yang jernih.

Atur fotometer nyala sampai diperoleh pembacaan mendekati transmitans 100% dengan *Larutan baku* pada panjang gelombang yang memberikan emisi maksimum yang sesuai dengan panjang gelombang yang spesifik seperti tertera pada daftar di bawah. Gunakan lebar celah keluar yang sesuai, sedekat mungkin dengan lebar pita yang ditentukan. Rekam transmitans yang dibaca (S).

Encerkan alikot *Larutan uji* dengan air untuk mendapatkan kadar larutan yang sesuai dengan *Larutan baku*. Tanpa mengubah pengaturan kondisi fotometer nyala, tetapkan emisi larutan sebagai persentase transmisi, rekam pembacaan (T). Pengaturan kembali hanya pada monokromator, ke panjang gelombang yang ditentukan untuk penetapan latar belakang. Tetapkan emisi larutan pada panjang gelombang tersebut sebagai persentase transmisi, dan rekam pembacaan (B).

Ion	Panjang gelombang (nm)		Lebar pita (nm)
	Spesifik	Latar belakang	
Kalsium	422,7	430	0,8
Kalium	766,5	750	12
Natrium	589	580	0,8

Pengujian ini dinyatakan memenuhi syarat, jika harga T kurang B , lebih kecil dari atau sama dengan S kurang T .

UJI BATAS KLORIDA DAN SULFAT <361>

Uji batas klorida dan sulfat berikut adalah prosedur umum untuk menetapkan batas klorida dan sulfat yang tertera pada masing-masing monografi.

Lakukan pengujian dan perbandingan menggunakan sepasang tabung kaca dengan diameter sama dan disetarakan sebaik mungkin seperti tertera pada perbandingan visual dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Gunakan jumlah dan jenis pereaksi yang sama pada *Larutan uji* maupun *Larutan perbandingan* yang mengandung sejumlah volume tertentu klorida atau sulfat. Jika setelah diasamkan larutan tidak jernih, saring melalui kertas saring yang tidak memberikan reaksi terhadap klorida dan sulfat. Tambahkan sejumlah larutan pengendap perak nitrat LP atau barium klorida LP sejumlah yang diperlukan pada *Larutan uji* dan *Larutan perbandingan* pada saat yang bersamaan.

Jika pada masing-masing monografi, pengujian dilakukan terhadap volume tertentu *Larutan uji*, dan batas klorida atau sulfat sesuai dengan atau kurang dari 0,20 ml asam klorida 0,02 N atau asam sulfat 0,02 N , lakukan pengujian tanpa pengenceran lebih lanjut. Dalam hal ini, pertahankan volume *Larutan perbandingan* sama seperti

pada *Larutan uji*. Untuk pengujian pada garam logam berat, yang pada umumnya bereaksi asam, hilangkan penambahan asam dan larutan tidak boleh dinetralkan. Larutkan garam bismuth dalam beberapa ml air dan 2 ml *asam nitrat P* sebelum penambahan larutan pengendap.

Klorida Larutkan sejumlah zat uji dalam 30 - 40 ml air, atau, jika zat uji adalah larutan, tambahkan air secukupnya hingga jumlah volume 30 - 40 ml, dan jika perlu netralkan larutan dengan *asam nitrat P* terhadap *kertas lakmus P*. Tambahkan 1 ml *asam nitrat P* dan 1 ml *perak nitrat LP*, dan tambahkan air secukupnya hingga 50 ml. Campur, diamkan larutan 5 menit terlindung cahaya matahari langsung. Bandingkan kekeruhan yang terjadi dengan larutan pembanding yang mengandung sejumlah volume *asam klorida 0,020 N* seperti tertera pada monografi.

Sulfat Larutkan sejumlah zat uji dalam 30 - 40 ml air, atau, jika zat uji adalah larutan, tambahkan air secukupnya hingga jumlah volume 30 - 40 ml, dan jika perlu netralkan larutan dengan *asam klorida P* terhadap *kertas lakmus P*. Tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N*, 3 ml *barium klorida LP* dan air secukupnya hingga 50 ml. Campur, diamkan larutan 10 menit. Bandingkan kekeruhan yang terjadi dengan larutan pembanding yang mengandung sejumlah volume *asam sulfat 0,020 N* seperti tertera pada monografi.

UJI BATAS DIMETILANILIN <362>

Uji batas berikut digunakan sebagai prosedur umum, bila dinyatakan pada masing-masing monografi untuk menetapkan dimetilanilin (sebagai penangkap asam klorida yang mungkin digunakan selama proses) dalam suatu zat secara kromatografi gas.

Larutan baku internal Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, buat larutan naftalena dalam *sikloheksana P* dengan kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan baku Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang saksama lebih kurang 50 mg N,N-dimetilanilin masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N*, goyangkan hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Pipet 1 ml larutan masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit, dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan baku*.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang saksama lebih kurang 1 g zat uji, masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 ml

Larutan baku internal, kocok kuat selama 1 menit, dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 mm x 2 m berisi bahan pengisi 3 % fase cair *G3* pada partikel penyangga *S1A* tersilanisasi, pertahankan suhu pada 120°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (dengan rentang 2 - 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur luas puncak utama. Perbandingan respons puncak dimetilanilin terhadap puncak naftalena yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku* (0,002 %).

UJI BATAS LOGAM BERAT <371>

Pengujian ini dimaksudkan untuk menunjukkan bahwa cemaran logam yang dengan ion sulfida menghasilkan warna pada kondisi penetapan, tidak melebihi batas logam berat yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam % (bobot) timbal dalam zat uji, ditetapkan dengan membandingkan secara visual seperti tertera pada pembandingan visual dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>* dengan pembanding *Larutan baku timbal*. [Catatan Senyawa-senyawa yang memberikan respons pada uji ini adalah timbal, raksa, bismut, arsen, antimon, timah, kadmium, perak, tembaga, dan molibdenum.]

Tetapkan jumlah logam berat menggunakan *Metode I*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. *Metode I* digunakan untuk zat yang pada kondisi penetapan memberikan larutan jernih dan tidak berwarna pada kondisi uji. *Metode III* digunakan untuk zat yang pada kondisi *Metode I* tidak menghasilkan larutan jernih dan berwarna, atau senyawa yang karena sifatnya mengganggu pengendapan logam oleh ion sulfida atau minyak lemak dan minyak menguap. *Metode V* suatu metode digesti basah, hanya digunakan bila *Metode I* dan *Metode III* tidak dapat digunakan.

Pereaksi khusus

Larutan persediaan timbal(II) nitrat Larutkan 159,8 mg *timbal(II) nitrat P* dalam 100 ml air yang telah ditambah 1 ml *asam nitrat P*, kemudian encerkan dengan air hingga 1000,0 ml. Buat dan simpan larutan ini dalam wadah kaca yang bebas dari garam-garam timbal yang larut.

Larutan baku timbal Buat larutan segar dengan mengencerkan 10,0 ml *Larutan persediaan timbal(II) nitrat* dengan air hingga 100,0 ml. Tiap ml *Larutan baku*

timbang setara dengan 10 µg timbal. Larutan pembanding yang dibuat dari 100 µl *Larutan baku timbal* dalam 1 gram zat uji setara dengan 1 bagian timbal per sejuta.

Metode I

Dapar asetat pH 3,5 Larutkan 25,0 g amonium asetat *P* dalam 25 ml air dan tambahkan 38,0 ml asam klorida 6 *N*. Jika perlu atur pH hingga 3,5 dengan penambahan amonium hidroksida 6 *N* atau asam klorida 6 *N*, encerkan dengan air hingga 100 ml, campur.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku timbal* (20 µg Pb) ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, dan encerkan dengan air hingga 25 ml. Atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan asam asetat 1 *N* atau amonium hidroksida 6 *N*, encerkan dengan air hingga 40 ml, campur.

Larutan uji Ke dalam tabung pembanding warna 50 ml masukkan 25 ml *Larutan uji* seperti tertera pada masing-masing monografi atau menggunakan sejumlah volume asam jika dinyatakan dalam masing-masing monografi, larutkan dan encerkan dengan air hingga 25 ml. Gunakan sejumlah zat uji dalam g, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{2,0}{1000L}$$

L adalah batas *Logam berat* dalam persen. Atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan asam asetat 1 *N* atau amonium hidroksida 6 *N*, encerkan dengan air hingga 40 ml, campur.

Larutan pembanding Masukkan 25 ml larutan yang dibuat sama seperti *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, dan tambahkan 2,0 ml *Larutan baku timbal*. Atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan asam asetat 1 *N* atau amonium hidroksida 6 *N*, encerkan dengan air hingga 40 ml, campur.

Prosedur Ke dalam tiap tabung dari 3 tabung yang masing-masing berisi *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* kemudian tambahkan 1,2 ml *tioasetamida LP*, encerkan dengan air hingga 50 ml, campur, diamkan selama 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku* dan warna yang terjadi pada *Larutan pembanding* sama atau lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku* [Catatan Bila warna pada larutan pembanding lebih muda dari warna larutan baku gunakan Metode III sebagai pengganti Metode I untuk zat uji.]

Metode II

Larutan uji 12 ml larutan zat uji seperti tertera pada masing-masing monografi.

Larutan baku Campur 10 ml *Larutan baku timbal* 1 bpj atau 2 bpj sesuai yang ditetapkan dengan 2 ml *Larutan uji*.

Larutan blangko Campur 10 ml air dengan 2 ml *Larutan uji*.

Prosedur Ke dalam tiap larutan tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* dan campur. Tambah 1,2 ml *tioasetamida LP*, campur dengan cepat dan diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: uji tidak absah bila *Larutan baku* tidak menunjukkan warna cokelat dibanding *Larutan blangko*, warna cokelat yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku*. Jika hasil yang diperoleh sulit untuk disimpulkan, saring larutan melalui penyaring membran (ukuran pori 3 µm); lihat gambar alat tanpa prefilter. Lakukan penyaringan secara lambat dan menyeluruh menggunakan tekanan sedang dan konstan. Bandingkan bercak pada penyaring di antara ketiga larutan.

Metode III

[Catatan Metode ini tidak mencakup merkuri.]

Dapar asetat pH 3,5 Buat seperti tertera pada Metode I.

Larutan baku Buat seperti tertera pada Metode I.

Larutan uji Gunakan sejumlah zat uji dalam g, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{2,0}{1000L}$$

L adalah batas *Logam berat* dalam persen. Masukkan sejumlah zat yang telah ditimbang ke dalam krus yang sesuai, tambahkan asam sulfat *P* secukupnya untuk membasahi, dan pijarkan hati-hati pada suhu rendah hingga mengarang. Selama pengarangan krus tidak boleh ditutup rapat. Pada bagian yang telah mengarang, tambahkan 2 ml asam nitrat *P* dan 5 tetes asam sulfat *P*, panaskan hati-hati sampai asap putih tidak terbentuk lagi. Pijarkan, sebaiknya dalam tanur, pada suhu 500° - 600°, sampai arang habis terbakar. Dinginkan, tambahkan 4 ml asam klorida 6 *N*, tutup, digesti di atas tangas uap selama 15 menit, buka dan uapkan perlahan-lahan di atas tangas uap hingga kering. Basahkan sisa dengan 1 tetes asam klorida *P*, tambahkan 10 ml air panas, dan digesti selama 2 menit. Tambahkan amonium hidroksida 6 *N* tetes demi tetes, hingga larutan bereaksi basa terhadap kertas lakmus, encerkan dengan air hingga 25 ml, dan atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan asam asetat 1 *N*, menggunakan kertas indikator pH rentang pendek sebagai indikator eksternal. Saring jika perlu, bilas krus dan penyaring dengan 10 ml air. Kumpulkan filtrat dan air cucian dalam tabung pembanding warna 50 ml, encerkan dengan air hingga 40 ml, dan campur.

Prosedur Ke dalam tiap tabung yang masing-masing berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji* tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* kemudian tambahkan 1,2 ml *tioasetamida LP*, encerkan dengan air hingga 50 ml, campur, diamkan selama 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku*.

Metode IV

Larutan uji Masukkan sejumlah zat (tidak lebih dari 2 g) ke dalam krus silika dan 4 ml larutan *magnesium sulfat P 25%* dalam *asam sulfat 2 N*. Aduk dengan batang pengaduk kaca kecil dan panaskan hati-hati. Jika campuran berbentuk cairan, uapkan perlahan-lahan di atas tangas air hingga kering. Pijarkan dengan cepat, suhu tidak lebih dari 800°, dan lanjutkan pemanasan hingga sisa berwarna putih atau keabu-abuan. Biarkan dingin, basahkan sisa dengan 0,2 ml *asam sulfat 2 N*, uapkan, pijarkan kembali dan biarkan dingin. Lama pemijaran tidak boleh lebih dari 2 jam. Larutkan residu dalam 5 ml *asam klorida 2 N*, dan tambahkan lagi 5 ml *asam klorida 2 N*. Tambahkan 0,1 ml *fenoltalein LP* dan *amonium hidroksida 13 N* tetes demi tetes hingga terjadi warna merah muda. Dinginkan, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga larutan tidak berwarna, dan tambahkan lagi 0,5 ml *asam asetat glasial P*. Saring jika perlu dan encerkan larutan dengan air hingga 20 ml.

Larutan baku Buat seperti tertera pada larutan uji menggunakan sejumlah *Larutan timbal* yang ditentukan (10 bpj Pb) untuk mengganti zat yang diuji. Pada 10 ml larutan yang diperoleh tambahkan 2 ml *Larutan uji*.

Larutan blangko Campur 10 ml air dengan 2 ml *Larutan uji*.

Prosedur Ke dalam masing-masing 12 ml larutan tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* dan campur. Tambahkan 1,2 ml *tioasetamida LP*, campur dengan cepat, diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Uji tidak absah bila *Larutan baku* tidak menunjukkan warna cokelat dibanding *Larutan blangko*, warna cokelat yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku*. Jika hasil yang diperoleh sulit untuk disimpulkan, saring larutan melalui penyaring membran (ukuran pori 3 µm); lihat gambar alat tanpa prefilter. Lakukan penyaringan secara lambat dan menyeluruh menggunakan tekanan sedang dan konstan. Bandingkan bercak pada penyaring di antara ketiga larutan.

Metode V

Dapar asetat pH 3,5 Buat seperti tertera pada *Metode I*

Larutan baku Masukkan campuran 8 ml *asam sulfat P* dan 10 ml *asam nitrat P* ke dalam labu Kjeldahl 100 ml yang bersih dan kering, tambahkan sejumlah volume

asam nitrat P yang sama dengan jumlah yang ditambahkan pada *Larutan uji*. Panaskan larutan hingga terbentuk asap putih tebal, dinginkan, tambahkan dengan hati-hati 10 ml air; dan jika digunakan *hidrogen peroksida* pada pembuatan *Larutan uji*, tambahkan sejumlah volume yang sama *hidrogen peroksida P 30%* yang digunakan pada *Larutan uji*, didihkan perlahan-lahan hingga terbentuk asap putih tebal. Dinginkan lagi, tambahkan hati-hati 5 ml air, campur dan didihkan hati-hati hingga terbentuk asap putih tebal, hingga volume 2 ml sampai 3 ml. Dinginkan, encerkan hati-hati dengan beberapa ml air, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku timbal* (20 µg Pb) dan campur. Pindahkan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, bilas labu dengan air, tambahkan air bilasan ke dalam tabung hingga 25 ml dan campur.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, gunakan sejumlah zat uji dalam g, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{2,0}{1000L}$$

L adalah batas Logam berat dalam persen.

Jika zat uji berbentuk padat Masukkan sejumlah zat uji ke dalam labu Kjeldahl 100 ml yang bersih dan kering. [Catatan Labu 300 ml dapat digunakan jika reaksi membentuk busa berlebihan.] Klem labu dengan sudut 45°, dan tambahkan campuran 8 ml *asam sulfat P* dan 10 ml *asam nitrat P* secukupnya untuk membasahi zat. Hangatkan perlahan-lahan hingga terjadi reaksi, biarkan reaksi mereda. Tambahkan sejumlah sama campuran asam, panaskan pada setiap penambahan, sampai jumlah campuran asam yang ditambahkan 18 ml. Naikkan suhu dan didihkan perlahan-lahan hingga larutan menjadi gelap. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan panaskan lagi hingga larutan menjadi gelap. Lanjutkan pemanasan, diikuti dengan penambahan *asam nitrat P* sampai tidak lagi gelap, kemudian panaskan kuat sampai terbentuk asap putih tebal. Dinginkan, tambahkan hati-hati 5 ml air, didihkan perlahan-lahan sampai terbentuk asap putih, dan lanjutkan pemanasan sampai volume berkurang hingga beberapa ml. Dinginkan, tambahkan dengan hati-hati 5 ml air dan amati warna larutan. Jika berwarna kuning, tambahkan dengan hati-hati 1 ml *hidrogen peroksida 30%* dan uapkan lagi sampai terbentuk asap putih tebal dan volume menjadi 2 hingga 3 ml. Jika warna larutan masih kuning, ulangi penambahan 5 ml air dan peroksida seperti di atas. Dinginkan, encerkan hati-hati dengan beberapa ml air, pindahkan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, dan bilas. Jaga kumpulan volume bilasan tidak lebih dari 25 ml.

Jika zat berbentuk cair Masukkan sejumlah zat uji ke dalam labu Kjeldahl 100 ml yang bersih dan kering. [Catatan Labu 300 ml dapat digunakan jika reaksi membentuk busa berlebihan.] Klem labu pada sudut 45° dan tambahkan dengan hati-hati beberapa ml campuran

8 ml *asam sulfat P* dan 10 ml *asam nitrat P*. Hangatkan perlahan-lahan hingga terjadi reaksi, biarkan reaksi mereda dan lanjutkan seperti tertera pada *Jika zat uji berbentuk padat* dimulai dengan “Tambahkan lagi sejumlah campuran asam yang sama”.

Larutan pembanding Lakukan digesti menggunakan sejumlah sama sampel dengan prosedur yang sama seperti tertera pada *Larutan uji* sub bagian *Jika zat berbentuk padat* sampai langkah “Dinginkan, tambahkan dengan hati-hati dengan beberapa ml air”. Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku timbal* (20 µg Pb), campur. Pindahkan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, cuci labu dengan air, tambahkan air cucian ke dalam tabung sampai 25 ml dan campur.

Prosedur Perlakukan *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan pembanding* sebagai berikut: Atur pH larutan antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P* (*amonias LP* dapat digunakan jika diinginkan pada saat mendekati jarak pH yang ditetapkan), encerkan dengan air hingga 40 ml, campur. Ke dalam tiap tabung tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* kemudian 1,2 ml *tioasetamida LP*, encerkan dengan air hingga 50 ml, campur dan diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku* dan warna yang terjadi pada *Larutan pembanding* sama atau lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku*.

Metode VI

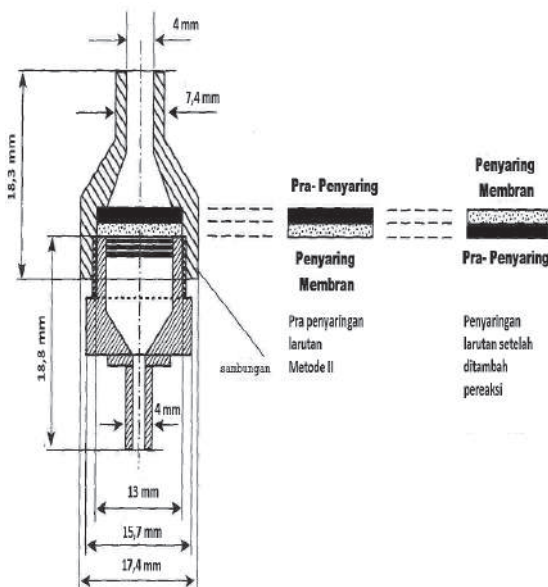
Larutan uji Campur sejumlah zat uji dengan 50 mg *magnesium oksida P* dalam krus silika. Pijarkan di atas nyala api sampai terbentuk masa homogen berwarna putih atau putih keabu-abuan. Jika setelah 30 menit campuran masih berwarna, biarkan dingin, aduk dengan batang pengaduk kaca kecil dan ulangi pemijaran. Panaskan pada suhu 800° selama lebih kurang 1 jam, larutkan residu dalam 5 ml *asam klorida 5 N*, tambahkan lagi 5 ml *asam klorida 5 N* dan lanjutkan prosedur seperti tertera pada *Metode IV*, mulai dengan “Tambahkan 0,1 ml ...”.

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Larutan uji* menggunakan *Larutan baku timbal* yang ditetapkan (10 bpj) untuk menggantikan zat yang diuji dan keringkan dalam oven pada suhu 100° - 105°. Pada 10 ml larutan yang diperoleh, tambahkan 2 ml *Larutan uji*.

Larutan blangko Campur 10 ml air dan 2 ml *Larutan uji*.

Prosedur Ke dalam masing-masing 12 ml larutan tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* dan campur. Tambahkan 1,2 ml *tioasetamida LP*, campur dengan cepat, diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Uji tidak absah bila *Larutan baku* tidak menunjukkan warna cokelat dibanding *Larutan blangko*,

warna cokelat yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku*. Jika hasil yang diperoleh sulit untuk disimpulkan, saring larutan melalui penyaring membran (ukuran pori 3 µm); lihat gambar alat tanpa prefilter. Lakukan penyaringan secara lambat dan menyeluruh menggunakan tekanan sedang dan konstan. Bandingkan bercak pada penyaring di antara ketiga larutan.



Alat untuk Uji Batas Logam Berat

UJI BATAS RAKSA <381>

Metode I

[Catatan Raksa(II) ditizonat peka terhadap cahaya. Lakukan pengujian dalam cahaya lemah.]

Pereaksi *Larutan persediaan ditizon* Larutkan 40 mg *ditizon P* dalam 1000 ml *kloroform P*.

Titran ditizon Encerkan 30,0 ml *Larutan persediaan ditizon* dengan *kloroform P* hingga 100,0 ml. Larutan ini mengandung lebih kurang 12 mg *ditizon P* per liter.

Larutan persediaan raksa Masukkan 135,4 mg *raksa(II) klorida P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam sulfat 1 N* sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan 100 mmHg per 100 ml.

Larutan raksa untuk pembakuan titran ditizon Masukkan 2,0 ml *Larutan persediaan raksa* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam sulfat 1 N* sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung setara dengan 20 µg Hg.

Larutan-larutan berikut digunakan untuk uji batas raksa yang tertera pada monografi: *Besi(II) Fumarat* dan *Besi(II) Sulfat*.

Larutan hidroksilamina hidroklorida Buat seperti tertera pada *Uji Batas Timbal <401>*.

Larutan baku raksa Buat larutan segar dengan mengencerkan secara kuantitatif 1,0 ml *Larutan persediaan raksa* dengan *asam sulfat 1 N* sampai 1000 ml. Tiap ml larutan ini setara dengan 1 µg Hg.

Larutan pengestraksi ditizon Buat seperti tertera pada *Uji Batas Timbal <401>*.

Larutan pengestraksi ditizon encer Buat larutan segar, encerkan 5 ml *Larutan pengestraksi ditizon* dengan 25 ml *kloroform P*.

Pembakuan titran ditizon Masukkan 1,0 ml *Larutan raksa untuk pembakuan titran ditizon* ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 100 ml *asam sulfat 1 N*, 90 ml air, 1 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml larutan *hidroksilamina hidroklorida P* (1 dalam 5). Titrasi larutan dengan *Titran ditizon* menggunakan buret mikro 10 ml, kocok campuran 20 kali setiap penetasan dan biarkan lapisan kloroform memisah, kemudian buang lapisan kloroform. Lanjutkan sampai penambahan *Titran ditizon* terakhir berwarna hijau setelah dikocok. Hitung jumlah dalam µg kesetaraan Hg untuk tiap ml *Titran ditizon* dengan rumus:

$$\left(\frac{20}{V} \right)$$

V adalah volume, dalam ml *Titran ditizon* yang ditambahkan.

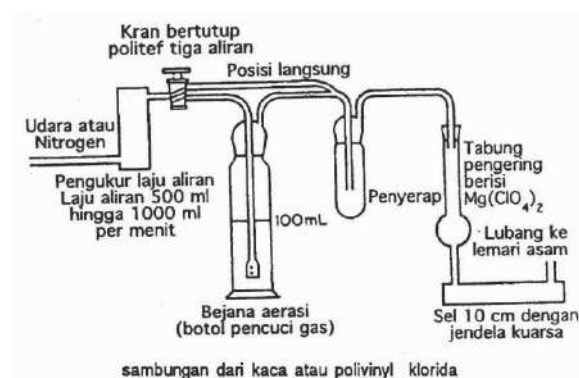
Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2 g, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat kaca, tambahkan 20 ml campuran *asam nitrat P* dan *asam sulfat P* volume sama, hubungkan dengan pendingin yang sesuai, refluks campuran selama 1 jam, dinginkan, encerkan hati-hati dengan air dan didihkan sampai uap asam nitrit habis. Dinginkan larutan, encerkan hati-hati dengan air, pindahkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Masukkan 50,0 ml *Larutan uji* ke dalam corong pisah 250 ml, ekstraksi beberapa kali dengan sedikit *kloroform P*, sampai ekstrak kloroform terakhir tidak berwarna. Buang ekstrak kloroform dan pada larutan tambahkan 50 ml *asam sulfat 1 N*, 90 ml air, 1 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml larutan *hidroksilamina hidroklorida P* (1 dalam 5). Lakukan seperti pada *Pembakuan titran ditizon*, mulai dengan "Titrasi larutan dengan *Titran ditizon*". Hitung jumlah raksa.

Metode II

Instrumen deteksi raksa Gunakan spektrofotometer serapan atom yang sesuai, dilengkapi dengan perekam respons cepat dan dapat mengukur radiasi yang diserap oleh uap raksa pada garis resonansi raksa pada 253,6 nm. [Catatan Cuci semua peralatan kaca yang digunakan dengan *asam nitrat P*, dan bilas seaksama dengan air sebelum digunakan.]

Alat aerasi (Lihat gambar) Terdiri dari pengukur laju aliran yang dapat mengukur laju aliran dari 500 hingga 1000 ml per menit, yang dihubungkan kran bertutup politef tiga aliran ke bejana aerasi (botol pencuci gas 250 ml), labu perangkap; tabung pengering berisi *magnesium perklorat P* dan sel 10 cm x 25 mm dengan jendela kuarsa, yang dihubungkan ke lemari asam.



Alat Aerasi Raksa

Pereaksi

Larutan kalium permanganat Larutkan 5 g *kalium permanganat P* dalam 100 ml air.

Larutan hidroksilamina hidroklorida Larutkan 10 g *hidroksilamina hidroklorida P* dalam 100 ml air.

Larutan timah(II) klorida Larutkan 10 g *timah(II) klorida*, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dalam 20 ml *asam klorida P* hangat, tambahkan 80 ml air. Buat segar setiap minggu.

Larutan baku raksa Buat dari *Larutan persediaan raksa* seperti pada *Metode I*. Tiap ml *Larutan baku raksa* mengandung setara dengan 1 µg Hg.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang dalam g, zat uji yang dihitung dengan rumus:

$$\left(\frac{2,0}{L} \right)$$

L adalah batas raksa dalam bpj.

Metode IIA

Larutan baku Pipet 2,0 ml *Larutan baku raksa* ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 35 ml air, 3 ml *asam sulfat P*, dan 1 ml *Larutan kalium permanganat*. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, didihkan beberapa detik, dinginkan.

Larutan uji Masukkan sejumlah zat uji ke dalam gelas piala 100 ml, dan tambahkan 35 ml air. Aduk dan hangatkan jika perlu untuk melarutkan. Tambahkan 2 tetes *fenolfthalein LP*, dan perlahan-lahan netralkan seperlunya sambil terus diaduk, dengan *natrium*

hidroksida 1 N atau *asam sulfat 1 N*. Tambahkan 3 ml *asam sulfat P* dan 1 ml *Larutan kalium permanganat*. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, dididihkan beberapa menit, dan dinginkan.

Prosedur Pasang alat aerasi seperti pada gambar, dengan bejana aerasi dan labu perangkap dalam keadaan kosong, dan kran pada posisi langsung ke labu perangkap. Hubungkan alat dengan sel penyerap, dan atur laju aliran udara atau *nitrogen P* sehingga dalam prosedur berikut diperoleh penyerapan dan reproduktibilitas maksimum, tanpa busa berlebih dalam *Larutan uji*. Usahakan pembacaan garis dasar yang lurus pada 253,6 nm, sesuai buku petunjuk penggunaan alat. Perlakukan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan cara yang sama sebagai berikut: Hilangkan kelebihan permanganat dengan penambahan tetes demi tetes *Larutan hidrosilamina hidroksida*, sampai larutan tidak berwarna. Segera masukkan larutan ke dalam bejana aerasi, bilas dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Tambahkan 2 ml *Larutan timah(II) klorida*, dan segera hubungkan kembali bejana aerasi dengan *Alat aerasi*, putar kran dari posisi langsung ke labu perangkap ke posisi aerasi, dan teruskan aerasi sampai puncak serapan telah terlampaui dan pena pencatat kembali ke garis dasar. Lepaskan bejana aerasi dari alat, dan cuci alat setelah digunakan. Setelah dikoreksi dengan blangko pereaksi, serapan *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Metode IIb

[Perhatian Beberapa zat pada waktu didigesti dengan hidrogen peroksida dapat menimbulkan ledakan hebat. Perhatikan keamanan selama bekerja.]

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku raksa* ke dalam Erlenmeyer 125 ml, tambahkan masing-masing 3 ml *asam nitrat P* dan *asam sulfat P*, campur, dan tambahkan sejumlah *hidrogen peroksida P* sejumlah yang sama seperti yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji*. Hubungkan labu dengan kondensor air dingin yang sesuai, dan refluks di dalam lemari asam selama 1 jam. Hentikan sirkulasi air yang melewati kondensor, dan panaskan hingga terjadi uap putih di dalam labu. Dinginkan, dan secara hati-hati tambahkan 10 ml air melalui pendingin, sambil goyangkan labu. Panaskan kembali hingga terjadi uap putih, dinginkan dan tambahkan lagi 15 ml air. Lepaskan kondensor dan bilas dinding labu hingga diperoleh volume 35 ml. Tambahkan 1 ml *Larutan kalium permanganat*, dididihkan selama beberapa detik, dan dinginkan.

Larutan uji Masukkan sejumlah zat uji yang telah dihitung ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml. Tambahkan masing-masing 5 ml *asam nitrat P* dan *asam sulfat P* dan beberapa manik kaca. Hubungkan labu dengan kondensor air dingin dan digesti dalam lemari asam, sebaiknya dengan lempeng pemanas pada suhu tidak lebih dari 120° sampai mulai pengarangan. (Jika diperlukan penambahan *asam sulfat P* untuk membasahi spesimen secara

sempurna, tambahkan hati-hati melalui kondensor, tetapi jumlahnya tidak boleh lebih dari 10 ml). Setelah zat uji terurai oleh asam, tambahkan hati-hati melalui pendingin, tetes demi tetes *hidrogen peroksida P*, biarkan reaksi reda dan panaskan lagi di antara penetasan (tambahkan beberapa tetes pertama dengan sangat hati-hati dengan pencampuran yang cukup, untuk mencegah reaksi yang cepat; hentikan pemanasan jika terjadi buih berlebihan). Jika reaksi telah reda, panaskan hati-hati, goyang labu sesekali untuk mencegah zat melekat pada dinding dasar labu yang kontak dengan pemanas. Pertahankan kondisi oksidasi selama digesti dengan penambahan sedikit hidrogen peroksida apabila campuran menjadi cokelat atau hitam. Lanjutkan digesti sampai zat organik terurai, dan kemudian refluks campuran selama 1 jam. Hentikan sirkulasi air pendingin, dan panaskan hingga terjadi asap putih belerang trioksida berlebih dan larutan menjadi tidak berwarna atau sedikit kekuningan. Dinginkan, dan tambahkan 10 ml air hati-hati melalui kondensor, sambil menggoyangkan labu. Panaskan kembali hingga terjadi uap putih. Dinginkan, tambahkan 15 ml air hati-hati. Lepaskan pendingin, bilas dinding labu sebelah dalam dengan beberapa ml air hingga diperoleh volume 35 ml. Tambahkan 1 ml *Larutan kalium permanganat*, dididihkan selama beberapa detik, dan dinginkan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Metode IIa*.

UJI BATAS SELENIUM <391>

Larutan persediaan Larutkan 40,0 mg selenium *P* dalam 100 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 2) dalam labu tentukur 1000-ml, jika perlu hangatkan hati-hati di atas tangas uap hingga larut, tambahkan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung setara dengan 1 µg selenium (Se).

Larutan diaminonaftalena Larutkan 10 mg 2,3-diaminonaftalena *P* dan 500 mg *hidrosilamin hidroklorida P* dalam *asam klorida 0,1 N* hingga 100 ml. Larutan dibuat segar.

Larutan baku Pipet 6 ml *Larutan persediaan* ke dalam gelas piala 150 ml, tambahkan 25 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 30) dan 25 ml air.

Larutan uji Faktor penting dalam pengujian adalah pembakaran sempurna zat uji. Untuk senyawa yang pembakarannya kurang sempurna dan menghasilkan jelaga, penambahan magnesium *oksida P* biasanya menghasilkan pembakaran lebih sempurna dan mengurangi pembentukan jelaga. Penambahan magnesium oksida yang diperlukan tertera pada masing-masing monografi. Gunakan labu pembakar 1000 ml dan 25 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 30) sebagai cairan penjernihan, dan lakukan seperti tertera pada *Pembakaran*

dengan *Labu Oksigen* <501>, jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan contoh pengujian 100 - 200 mg. Setelah pembakaran sempurna, basahi mulut labu dengan beberapa ml air, longgarkan sumbat, dan bilas sumbat, tempat contoh, dan dinding labu dengan lebih kurang 10 ml air. Masukkan larutan dengan bantuan lebih kurang 20 ml air ke dalam gelas piala 150 ml dan panaskan hati-hati sampai suhu didih. Didihkan selama 10 menit dan biarkan dingin pada suhu kamar.

Prosedur Perlakukan *Larutan baku*, *Larutan uji* dan blanko pereaksi yang mengandung 25 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 30) dan 25 ml air, secara bersamaan sebagai berikut: Tambahkan larutan *amonium hidroksida P* (1 dalam 2) hingga pH $2,0 \pm 0,2$. Encerkan dengan air hingga 60,0 ml dan pindahkan ke dalam corong pisah aktinik rendah dengan bantuan 10,0 ml air, tambahkan 10,0 ml air bilasan ke dalam corong. Tambahkan 200 mg *hidroksilamina hidroklorida P*, goyang hingga larut, tambahkan segera 5,0 ml *larutan diaminonafталena*, tutup labu, goyang. Diamkan larutan pada suhu kamar selama 100 menit. Tambahkan 5,0 ml *sikloheksana P*, kocok kuat selama 2 menit, biarkan lapisan memisah. Buang lapisan air, dan sentrifus ekstrak sikloheksana untuk menghilangkan air yang terdispersi. Tetapkan serapan ekstrak sikloheksana *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm, gunakan ekstrak sikloheksana dari blanko pereaksi sebagai blanko. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*, menggunakan 200 mg contoh pengujian atau jika digunakan 100 mg contoh pengujian, tidak lebih besar dari setengah kali serapan *Larutan baku*.

UJI BATAS TIMBAL <401>

Ketatnya batas jumlah timbal yang diperbolehkan dalam sediaan farmasi mengakibatkan penggunaan dua metode yang salah satunya adalah metode berikut ini yang bergantung pada ekstraksi timbal dengan larutan ditizon. Untuk penetapan kadar logam berat secara umum, dihitung sebagai timbal, dapat dilihat pada *Uji Batas Logam Berat* <371>.

Untuk uji berikut ini, gunakan pereaksi yang mempunyai kandungan timbal serendah mungkin dan simpan semua pereaksi dalam wadah kaca borosilikat. Bilas semua alat kaca dengan larutan *asam nitrat P* (1 dalam 2) hangat, kemudian bilas dengan air.

Pereaksi khusus

Larutan amonia sianida Larutkan 2 g kalium sianida *P* dalam 15 ml *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan amonium sitrat Larutkan 40 g *asam sitrat P* dalam 90 ml air. Tambahkan 2 tetes atau 3 tetes *merah fenol LP* dan secara hati-hati tambahkan *amonium hidroksida P* hingga berwarna kemerahan. Hilangkan timbal yang masih ada dengan cara mengekstraksi larutan

beberapa kali, tiap kali dengan 20 ml *Larutan pengekstraksi ditizon*, hingga tinggal larutan ditizon yang berwarna jingga-hijau.

Enceran larutan baku timbal Encerkan sejumlah volume *Larutan baku timbal* yang diukur saksama seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> (mengandung 10 µg Pb per ml), dengan 9 bagian volume larutan *asam nitrat P* (1 dalam 100) hingga kadar timbal 1 µg per ml.

Larutan pengekstraksi ditizon Larutkan 30 mg *ditizon P* dalam 1000 ml *kloroform P* dan tambahkan 5 ml *etanol P*. Simpan larutan dalam lemari pendingin.

Sebelum digunakan, kocok sejumlah volume *Larutan pengekstraksi ditizon* dengan lebih kurang setengah volume larutan *asam nitrat P* (1 dalam 100), buang bagian asam nitrat.

Larutan hidroksilamina hidroklorida Larutkan 20 g *hidroksilamina hidroklorida P* dalam air secukupnya hingga lebih kurang 65 ml, pindahkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 tetes *biru timol LP* kemudian tambahkan *amonium hidroksida P* hingga terjadi warna kuning. Tambahkan 10 ml larutan *natrium dietilditiokarbamat P* (1 dalam 25), campur dan diamkan selama 5 menit. Ekstraksi larutan beberapa kali, tiap kali dengan 10 - 15 ml *kloroform P* hingga 5 ml ekstrak kloroform tidak menghasilkan warna kuning apabila dikocok dengan *tembaga(II) sulfat LP*. Tambahkan *asam klorida 3 N* sampai larutan berwarna merah muda (jika perlu, tambahkan lagi 1 tetes atau 2 tetes *biru timol LP*) dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan kalium sianida Larutkan 50 g *kalium sianida P* dalam air secukupnya hingga 100 ml. Hilangkan timbal dengan cara mengekstraksi larutan beberapa kali, tiap kali menggunakan *Larutan pengekstraksi ditizon* seperti tertera pada *Larutan amonium sitrat* di atas, kemudian ekstraksi sisa ditizon dengan *kloroform P*. Encerkan *Larutan sianida* dengan air secukupnya hingga kadar 10 g kalium sianida per 100 ml.

Larutan baku ditizon Larutkan 10 mg *ditizon P* dalam 1000 ml *kloroform P*. Simpan larutan dalam botol bebas timbal bersumbat kaca, lindungi terhadap cahaya menggunakan pelindung yang sesuai, simpan dalam lemari pendingin.

Larutan uji [Catatan Apabila dalam pembuatan larutan uji berikut ini, zat uji sangat cepat bereaksi dan mulai mengarang dengan 5 ml *asam sulfat P* sebelum dipanaskan, gunakan 10 ml larutan *asam sulfat sulfat P* (1 dalam 2) dingin dan tambahkan beberapa tetes *hidrogen peroksida P* sebelum dipanaskan.] Apabila dalam monografi tidak dicantumkan pembuatan larutan uji secara khusus, buat *Larutan uji* sebagai berikut. [Perhatian Lakukan prosedur ini dengan hati-hati, sebab beberapa zat mudah meledak apabila bereaksi dengan *hidrogen peroksida*.] Masukkan 1,0 g zat uji ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 5 ml *asam sulfat P* dan beberapa manik kaca, dan ekstraksi di atas lempeng pemanas dalam lemari asam hingga mulai mengarang. Pemanasan dapat dilakukan dengan cara lain yang sesuai (jika perlu tambahkan *asam sulfat P* lagi, agar basah sempurna, tetapi penambahan jangan lebih dari 10 ml).

Tambahkan *hidrogen peroksida P 30%* tetes demi tetes dengan hati-hati, biarkan reaksi mereda dan panaskan lagi diantara penetasan. Tambahkan beberapa tetes pertama secara sangat pelan, campur hati-hati supaya reaksi tidak terlalu cepat, dan hentikan reaksi jika terbentuk busa berlebih. Goyang larutan dalam labu untuk mencegah zat yang tidak bereaksi menempel pada dinding labu [*Catatan tambahkan peroksida jika campuran menjadi cokelat atau menjadi gelap.*] Lanjutkan ekstraksi hingga zat terurai sempurna, timbul asap belerang trioksida dan larutan menjadi tidak berwarna. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 ml air, panaskan hingga belerang trioksida timbul lagi, dan dinginkan. Ulangi prosedur ini menggunakan 10 ml air lagi untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida, encerkan hati-hati dengan 10 ml air dan dinginkan.

Prosedur Pindahkan *Larutan uji*, bilas dengan 10 ml air, atau sejumlah volume larutan uji khusus seperti tertera pada monografi, ke dalam corong pisah, dan apabila tidak dinyatakan lain dalam monografi, tambahkan 6 ml *Larutan amonium sitrat* dan 2 ml *Larutan hidroksilamina hidroklorida*. (Untuk penetapan timbal dalam garam besi gunakan 10 ml *Larutan amonium sitrat*). Tambahkan 2 tetes *merah fenol LP* dan basakan dengan *amonium hidroksida P*, hingga berwarna merah. Dinginkan larutan jika perlu, tambahkan 2 ml *Larutan kalium sianida*. Ekstraksi segera larutan ini beberapa kali, tiap kali dengan 5 ml *Larutan pengekstraksi ditizon*, alirkan tiap ekstrak ke dalam corong pisah lain hingga larutan ditizon tetap berwarna hijau. Kocok kumpulan larutan ditizon selama 30 detik dengan 20 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 100) dan buang lapisan kloroform. Ke dalam larutan asam, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku ditizon* dan 4 ml *Larutan amonia-sianida* dan kocok selama 30 detik: warna lembayung lapisan kloroform tidak lebih tua dari pada larutan pembanding yang dibuat dari sejumlah volume *Enceran larutan baku timbal* yang setara dengan batas timbal zat uji, menggunakan pereaksi yang sama dan diperlakukan sama seperti zat uji.

UJI ZAT MUDAH TERARANGKAN <411>

Pada uji zat mudah terarangkan, kecuali dinyatakan lain, tambahkan sejumlah tertentu zat yang telah di serbuk halus jika berbentuk padat, sedikit demi sedikit ke dalam wadah banding, yang terbuat dari kaca tak berwarna, tahan asam sulfat dan berisi sejumlah volume tertentu *asam sulfat LP*.

Aduk campuran dengan batang pengaduk kaca sampai larut, diamkan selama 15 menit. Kecuali dinyatakan lain, bandingkan warna larutan dengan larutan padanan, yang terdapat dalam wadah banding terbuat dari kaca tak berwarna dan mempunyai ukuran sama bagian dalam dan penampang melintang. Amati kedua cairan dari atas dengan latar belakang porselen atau kaca putih.

Jika pemanasan diperlukan untuk mempercepat pelarutan zat dalam *asam sulfat LP*, campur zat dengan

asam sulfat LP dalam tabung reaksi, panaskan seperti yang ditentukan, pindahkan ke dalam wadah banding untuk membandingkan dengan *Larutan padanan* yang telah ditentukan seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas <1291>*.

Perlu diperhatikan kadar asam sulfat yang digunakan. Pereaksi yang berkadar 95,0 %±0,5 % H₂SO₄ ditetapkan sebagai Larutan uji.

KADAR ZINK OKSIDA DALAM MASSA PEREKAT <421>

Panaskan 1 g contoh yang telah dipotong-potong dengan 75 ml *kloroform P*, 6 ml *asam asetat 6 N* dan 40 ml air dalam labu Erlenmeyer hingga lapisan kloroform mendidih, lanjutkan pemanasan selama 4 menit sambil sering digoyang, biarkan agak dingin, tutup labu, kocok kuat-kuat selama 2 menit, bilas tutup dengan air dan kumpulkan bilasan dalam labu. Tambahkan 10 ml larutan *dapar amonia pH 10,9* dan titrasi selagi hangat dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* sambil terus digoyang, menggunakan 0,2 ml campuran indikator larutan *hitam eriokrom P 0,5%* dan larutan *hidroksilamin hidroklorida P 4,5%* dalam *metanol P*. Tiap ml *dinatrium edetat 0,1 M* setara dengan 8,137 mg ZnO. Enaptuankan cairan titrasi melalui penyaring berukuran 106 µm, kembalikan serat yang terkumpul pada kain ke dalam labu, cuci beberapa kali dengan sedikit *kloroform P* dan keringkan pada suhu 105°. Biarkan bahan yang sudah kering pada suhu dan kelembaban seperti tertera pada *Penyiapan sediaan dalam Identifikasi Serat <841>* dan timbang. Bobot massa perekat adalah selisih dalam bobot. Hitung persentase kandungan zink oksida dalam massa perekat.

KANDUNGAN ANTISEPTIK DALAM PEMBALUT <431>

Aminakrin hidroklorida Ekstraksi 25 gr potongan-potongan kecil pembalut yang telah diimpregnasi dengan *eter P* menggunakan alat Soxhlet hingga lemak terekstraksi sempurna. Kocok ekstrak eter dengan 20 ml air, biarkan memisah dan simpan lapisan air. Keringkan bahan yang terekstraksi dalam aliran udara hangat dan ekstraksi kembali dengan *metanol P* yang mengandung 1 ml *asam klorida 2 N* sampai bahan antiseptik terekstraksi sempurna, uapkan ekstrak di atas tangas air sampai lebih kurang 10 ml, tambahkan lapisan air yang diperoleh dari ekstraksi dengan eter, kemudian tambahkan 100 ml air, dididihkan untuk mengurangi volume hingga lebih kurang 60 ml, dinginkan dan atur pH hingga 5,0 dengan larutan *natrium asetat P 10%*. Sambil diaduk tambahkan 5 ml *kalium heksasianoferat(III) 0,04 M*, biarkan selama 30 menit, saring dan cuci residu dengan 50 ml air. Pada kumpulan filtrat dan air cucian, tambahkan berturut-turut 1 ml *asam klorida P*, 1 g *natrium klorida P*, 5 ml larutan *kalium iodida P 2,0%* dan

2 ml larutan *zink sulfat P* 15,0%, sambil diaduk setelah setiap penambahan. Biarkan selama 3 menit dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,04 M LV* menggunakan indikator *natrium amilum glikolat LP*. Lakukan penetapan blangko.

1 ml natrium tiosulfat 0,04 M
setara dengan 29,85 mg $C_{13}H_{10}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Klorheksidin hidroklorida Larutan uji Timbang seksama 30 g pembalut yang telah diimpregnasi, tambahkan 140 ml air dan 60 ml *asam klorida 1 N*, kocok selama 30 menit, enaptuahkan. Kocok residu selama 15 menit dua kali, tiap kali dengan 100 ml campuran 7 volume air dan tiga kali volume *asam klorida 1 N*, enaptuahkan setiap ekstrak. Encerkan kumpulan ekstrak dengan air hingga 1000 ml. Pada 40,0 ml larutan ini tambahkan 45 ml air dan 5 ml larutan *setrimida P* 20%, basakan dengan *natrium hidroksida 5 N*, terhadap *kertas lakmus P*, tambahkan 2 ml *brom P* 1,0% dalam *natrium hidroksida 10 N* dan kocok. Tambahkan 1 ml *isopropanol P* untuk menghilangkan buih, encerkan dengan air hingga 100 ml dan biarkan pada suhu 18° - 22° selama 25 menit. Ukur serapan dari larutan yang dihasilkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 480 nm.

Kurva kalibrasi Buat kurva kalibrasi serapan menggunakan larutan yang mengandung 0,001% sampai 0,005% *Klorheksidin Hidroklorida BPHI* dalam campuran 5 volume *asam klorida 1 N* dan 95 volume air. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Pada 40,0 ml larutan ini tambahkan". Hitung kandungan $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$ menggunakan kurva kalibrasi.

Klorheksidin glukonat Lakukan penetapan seperti tertera pada *Klorheksidin Hidroklorida*, menggunakan larutan *Klorheksidin Glukonat BPHI* untuk membuat kurva kalibrasi. Hitung kandungan $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$.

Domifen bromide Gunakan *Metode I* atau *Metode II*. *Metode I* umumnya segera digunakan, tetapi pada pembalut tertentu, zat warna yang digunakan pada pembuatan pembalut dapat mengganggu warna biru normal lapisan kloroform pada waktu titrasi. Dalam hal ini gunakan *Metode II*.

Metode I Keringkan 5 g (w g) potongan-potongan kecil pembalut yang telah diimpregnasi pada suhu 105° sampai bobot tetap. Celupkan bahan yang telah kering dalam 100 ml *asam klorida P-metanol 1 N* yang dibuat dengan mengalirkan gas *hidrogen klorida P* ke dalam *metanol P*, kocok selama 30 menit, enaptuahkan larutan; masukkan 50 ml ke dalam labu bulat alas datar, uapkan hingga 5 ml sampai 10 ml diatas tangas air dan biarkan dingin. Tambahkan 40 ml air dan 0,2 ml *biru bromofenol LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 2 N LV* sampai berwarna biru atau hijau dan tambahkan berlebih 5 ml. Tambahkan 3,0 g *natrium asetat anhidrat P* dan 10 ml *kloroform P*, kocok dan titrasi dengan larutan *natrium dodesil sulfat P 0,014%* hingga warna lapisan kloroform berubah menjadi tidak berwarna atau kuning (V_1 ml). Ulangi pengujian menggunakan 5 g kain pembalut dasar

tanpa diimpregnasi dan tidak diberi zat perwarna yang telah diberi larutan 5,0 ml *domifen bromida P* 0,140% dalam *metanol P* dan telah didispersikan dan dikeringkan pada suhu 105° (V_2 ml). Hitung persentase $C_{22}H_{40}BrNO$, dengan rumus:

$$\frac{0,7V_1}{wV_2}$$

Metode II Buat kolom kromatografi sebagai berikut: Suspensikan sejumlah resin penukar anion basa kuat (Amberlit IRA-400, Deasidit FF-IP atau Zerolit FF) dalam *asam klorida 2 N* dan biarkan selama 10 menit. Masukkan suspensi secukupnya ke dalam tabung kromatografi yang sesuai, dilengkapi gumpalan wol kaca pada ujungnya yang menyempit, hingga tinggi kolom lebih kurang 15 cm, cuci kolom dengan air hingga pH eluat 6 - 7, kemudian cuci beberapa kali dengan *metanol P*.

Keringkan 5 g potongan-potongan kecil bahan pembalut yang akan diuji pada suhu 105° hingga bobot tetap, celupkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml yang berisi 100 ml *metanol P* dan kocok selama 30 menit. Enaptuahkan cairan bagian atas yang jernih. Masukkan 50 ml ke dalam kolom melalui corong pisah dengan kecepatan lebih kurang 3 ml per menit, kumpulkan eluat dalam labu alas datar, cuci kolom dengan 40 ml *metanol P*, uapkan kumpulan eluat dan cucian di atas tangas air hingga volume 5 ml sampai 10 ml, biarkan dingin dan lakukan seperti tertera pada *Metode I*, mulai dari "Tambahkan 40 ml air dan".

KANDUNGAN ZAT ANTIMIKROBA <441>

Komponen penting dalam injeksi yang dikemas dalam wadah dosis ganda adalah zat atau zat-zat yang dapat mengurangi bahaya cemaran mikroba. Farmakope mensyaratkan pencantuman nama dan jumlah zat antimikroba pada etiket. Metode di bawah ini adalah untuk zat-zat yang paling umum digunakan untuk menunjukkan bahwa zat yang tertera memang ada tetapi tidak lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Kadar pengawet antimikroba yang ditambahkan ke dalam sediaan parenteral dosis ganda atau dosis tunggal, sediaan telinga, hidung dan mata dapat berkurang selama masa berlakunya suatu produk. Karena diketahui bahwa kadar pengawet dalam sediaan dapat berkurang selama masa berlakunya produk, produsen hendaknya menentukan kadar pengawet terendah yang masih efektif dan produk tersebut harus diformulasikan sedemikian untuk meyakinkan bahwa kadar terendah ini dilampaui selama masa berlakunya produk. Pada saat pembuatan, produk harus mengandung sejumlah pengawet antimikroba seperti tertera pada etiket (dalam rentang $\pm 20\%$). Pencantuman jumlah pengawet yang tertera pada etiket bukan berarti bahwa jumlah tersebut tetap selama masa berlaku produk, tetapi merupakan pernyataan tentang jumlah yang ditambahkan, dalam batas proses, dan tidak melampaui 20%. Contoh pernyataan pada etiket

“..... (unit) ditambahkan sebagai pengawet”. [Catatan (unit) berupa angka yang diikuti dengan satuan ukuran, misalnya 0,015 mg per ml atau 0,1%.]

Zat-zat yang paling lazim digunakan adalah 2 senyawa raksa: fenil raksa(II) nitrat dan timerosal; dan 4 homolog ester asam p-hidroksibenzoat, fenol, benzil alkohol, dan klorobutanol. Cara penetapan fenil raksa(II) nitrat dan timerosal dengan metode polarografi, sedangkan yang lainnya secara kromatografi gas.

METODE UMUM KROMATOGRAFI GAS

Prosedur umum berikut ini dapat digunakan untuk penetapan kuantitatif benzil alkohol, klorobutanol, fenol dan ester metil, etil, propil dan butil asam p-hidrobenzoat, yang disebut terakhir dianggap sebagai satu kelompok, dan masing-masing, jika ada, dapat ditetapkan secara terpisah. Buat *Larutan baku internal* dan *Larutan baku* untuk tiap senyawa seperti berikut ini. Kecuali dinyatakan lain, buat *Larutan uji* dengan cara mencampur sejumlah *Larutan baku internal* dan sejumlah zat uji yang diukur saksama, hingga kadar zat antimikroba dan komposisi pelarutnya mendekati kadar dan komposisi *Larutan baku*. Parameter operasional kromatograf gas disarankan seperti tertera pada tabel dibawah ini; sebagai gas pembawa *helium P* atau *nitrogen P*; tipe detektor ionisasi nyala.

Tabel Parameter Operasional Kromatograf Gas

Zat	Ukuran kolom		Isi kolom/ fase penyangga	laju aliran, ml per menit	suhu kolom
	panjang	Diameter dalam			
Benzil Alkohol	1,8 m	3 mm	5% G16/SIA	50	140°
Klorobutanol	1,8 m	2 mm	5% G16/SIA	20	110°
Fenol	1,2 m	3 mm	5% G16/SIA	50	145°
Paraben	1,8 m	2 mm	5% G2/SIA	20	150°

Benzil Alkohol

Larutan baku internal Larutkan lebih kurang 380 mg *fenol P* dalam 10 ml *metanol P* dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 180 mg *benzil alkohol P*, larutkan dalam 20,0 ml *metanol P* dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih jurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, gunakan parameter operasional kromatograf gas yang tertera pada *Tabel*. Ukur luas puncak benzil alkohol dan fenol *Larutan baku*, tandai masing-masing dengan P_1 dan P_2 , dan luas puncak p_1 dan p_2 dari *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg C_7H_8O , per ml zat uji yang digunakan dengan rumus :

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{p_1}{p_2} \right) \left(\frac{P_2}{P_1} \right)$$

C adalah kadar benzil alkohol dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume zat uji dalam ml tiap 100 ml *Larutan uji*.

Klorobutanol

Larutan baku internal Larutkan lebih kurang 140 mg *benzaldehida P* dalam 10 ml *metanol P* dalam labu tentukur 100-ml, goyang sampai larut, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 125 mg *klorobutanol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 2 ml *metanol P*, goyang sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini dan 5,0 ml *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, campur hingga kadar klorobutanol lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume zat uji, jika perlu encerkan dengan *metanol P* hingga mengandung klorobutanol tidak lebih dari 5,0 mg per ml. Campur 3,0 ml larutan ini dengan 3,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi <931> [Catatan lihat Tabel Parameter Operasional Kromatograf Gas.]* Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada suhu 180° dan 220°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak benzaldehida dan klorobutanol tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif benzaldehida dan klorobutanol masing-masing lebih kurang 0,8 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg $C_4H_7Cl_3O$, per ml zat uji yang digunakan dengan rumus :

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah klorobutanol dihitung terhadap zat anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah klorobutanol yang tertera pada etiket dalam mg per ml zat uji; D adalah kadar klorobutanol dalam mg per ml *Larutan uji* dihitung terhadap volume zat uji yang telah diencerkan; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan puncak klorobutanol dan benzaldehida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Fenol

Larutan baku internal Pipet 1 ml *benzil alkohol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 75 mg *fenol P*, larutkan dalam 7,5 ml *metanol P* dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal* dan tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 3 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, gunakan parameter operasional kromatograf gas seperti tertera pada *Tabel*. Ukur luas puncak fenol dan benzil alkohol dari *Larutan baku*, tandai masing-masing dengan P_1 dan P_2 , dan puncak p_1 dan p_2 dari *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg C_6H_6O , dalam per ml zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{p_1}{p_2} \right) \left(\frac{P_2}{P_1} \right)$$

C adalah kadar fenol dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume zat uji dalam ml per 100 ml *Larutan uji*.

Metilparaben dan Propilparaben

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 200 mg *benzofenon P*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan *eter P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing 100 mg *metilparaben P* dan 10 mg *propilparaben P*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Tambahkan 3 ml *piridina P*".

Larutan uji Pipet 10 ml zat uji dan 10 ml *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam corong pisah kecil. Kocok kuat-kuat, biarkan lapisan memisah, pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah kedua, dan pindahkan lapisan eter ke dalam labu kecil melalui corong yang berisi *natrium sulfat anhidrat P*. Ekstraksi lapisan air dua kali, tiap kali dengan 10 ml *eter P*, saring ekstrak melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan kumpulan ekstrak dengan aliran udara kering hingga volume lebih kurang 10 ml, dan masukkan residu ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml. Tambahkan 3 ml *piridina P*, uapkan eter hingga sempurna dan didihkan di atas lempeng panas hingga volume lebih kurang 1 ml. Dinginkan, dan tambahkan 1,0 ml zat sililasi yang sesuai, seperti *heksametildisilazana P* yang sebelumnya telah ditambahkan *trimetilklorosilana P*, *bis(trimetilsilil)asetamida P*, atau *bis(trimetilsilil)trifluoroasetamida P*. Campur dan biarkan tidak kurang dari 15 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* masing-masing yang telah disilanisasi, gunakan parameter operasional kromatograf gas seperti tertera pada *Tabel*. Ukur luas puncak metil paraben, propil paraben dan benzofenon *Larutan baku*, tandai masing-masing dengan P_1 , P_2 dan P_3 , dan luas puncak p_1 , p_2 dan p_3 dari *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam μ g $C_8H_8O_3$, per ml zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_M}{V} \right) \left(\frac{p_1}{p_3} \right) \left(\frac{P_3}{P_1} \right)$$

C_M adalah kadar metilparaben dalam μ g per ml *Larutan baku*; V adalah volume zat uji dalam ml. Dengan cara yang sama, hitung jumlah dalam μ g propilparaben, $C_{10}H_{12}O_3$ per ml zat uji dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C_p}{V} \right) \left(\frac{p_2}{p_3} \right) \left(\frac{P_3}{P_2} \right)$$

C_p adalah kadar propilparaben dalam μ g per ml *Larutan baku*. Etilparaben dan Butilparaben dapat ditetapkan dengan cara yang sama.

METODE POLAROGRAFI

Fenil Raksa(II) Nitrat

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *fenil raksa(II) nitrat P*, larutkan dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) dalam labu tentukur 1000-ml, jika perlu dihangatkan, tambahkan larutan *natrium hidroksida P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "tambahkan 2 ml larutan *kaliun nitrat P* (1 dalam 100)".

Larutan uji Pipet 10 ml zat uji, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 2 ml larutan *kaliun nitrat P* (1 dalam 100) dan 10 ml *Larutan dapar borat basa* dan atur pH hingga 9,2 jika perlu dengan penambahan asam nitrat 2 N. Tambahkan 1,5 ml larutan segar *gelatin P* (1 dalam 1000), kemudian tambahkan *Larutan dapar borat basa* pH 9,2 sampai tanda.

Prosedur Masukkan sejumlah *Larutan uji* ke dalam sel polarograf, hilangkan udara dengan mengalirkan gas nitrogen ke dalam larutan selama 15 menit. Masukkan elektrode tetes raksa pada polarograf yang sesuai (Lakukan polarografi seperti tertera pada *Polarografi* <1161> dan rekam polarogram dari -0,6 volt hingga -1,5 volt terhadap elektrode kalomel jenuh. Tetapkan arus difusi (i_d)_u dari *Larutan uji*, sebagai selisih antara arus sisa dan arus batas. Dengan cara yang sama dan bersamaan, lakukan penetapan arus difusi (i_d)_s dari *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam μ g, $C_6H_5HgNO_3$, per ml zat uji dengan rumus:

$$2,5C \left[\frac{(i_d)_u}{(i_d)_s} \right]$$

C adalah kadar fenil raksa(II) nitrat dalam µg per ml *Larutan baku*.

Timerosal

Larutan baku Buat larutan segar dengan menimbang saksama lebih kurang 25 mg *timerosal P*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda. Lindungi dari pengaruh cahaya. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 1,5 ml larutan *gelatin P* (1 dalam 1000), kemudian tambahkan larutan *kalium nitrat P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Larutan uji Pipet 15 ml zat uji ke dalam labu dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 1,5 ml larutan *gelatin P* (1 dalam 1000) tambahkan larutan *kalium nitrat P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Prosedur Masukkan sejumlah *Larutan uji* ke dalam sel polarograf, hilangkan udara dengan mengalirkan gas nitrogen ke dalam larutan selama 15 menit. Masukkan elektrode tetes raksa pada polarograf yang sesuai (Lakukan polarografi seperti tertera pada *Polarografi* <1161>) dan rekam polarogram dari -0,2 volt sampai -1,4 volt terhadap elektrode kalomel jenuh. Tetapkan arus difusi $(i_d)_u$ dari *Larutan uji* sebagai selisih antara arus sisa dan arus batas. Dengan cara yang sama dan secara bersamaan, lakukan penetapan arus difusi $(i_d)_s$ dari *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam µg $C_6H_9HgNaO_2S$, per ml zat uji dengan rumus:

$$1,667C \left[\frac{(i_d)_u}{(i_d)_s} \right]$$

C adalah kadar timerosal dalam µg per ml *Larutan baku*.

KAPASITAS PENETRANALAN ASAM <451>

[Catatan Seluruh pengujian dilakukan pada suhu $37^{\circ} \pm 3^{\circ}$.]

Standardisasi pH meter Lakukan kalibrasi pH meter menggunakan *Larutan dapar baku kalium biftalat 0,05 M* dan *kalium tetraoksalat 0,05 M* seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071>.

Pengaduk magnetik Masukkan 100 ml air ke dalam gelas piala 250 ml yang berisi batang pengaduk magnetik 40 mm x 10 mm yang dilapisi perfluorokarbon padat dan mempunyai cincin putaran pada pusatnya. Atur daya pengaduk magnetik hingga menghasilkan kecepatan pengadukan rata-rata 300 ± 30 putaran per menit, bila

batang pengaduk terpusat dalam gelas piala, seperti yang ditetapkan oleh takometer optik yang sesuai.

Larutan uji

Serbuk Timbang saksama sejumlah zat uji seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, masukan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 70 ml air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Padatan efervesen Timbang saksama sejumlah zat uji setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 10 ml air dan goyang perlahan-lahan biarkan reaksi mereda. Tambahkan lagi 10 ml air dan goyang perlahan-lahan. Cuci dinding bagian dalam gelas piala dengan 50 ml air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Suspensi dan Cairan lain Kocok wadah sampai isinya homogen dan tetapkan bobot jenisnya. Timbang saksama sejumlah campuran tersebut yang tertera pada etiket masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan air hingga jumlah volume lebih kurang 70 ml dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Tablet Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, hitung bobot rata-rata. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml. Jika perlu pembahasan, tambahkan tidak lebih 5 ml etanol P (yang telah dinetralkan sampai pH 3,5), dan campur sampai semuanya basah. Tambahkan 70 ml air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Tablet kunyah Lakukan penyiapan seperti tertera pada *Tablet*.

Tablet wajib kunyah Masukkan 1 tablet ke dalam gelas piala 250 ml tambahkan 50 ml air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Kapsul Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul, jika perlu bersihkan dengan kapas. Timbang saksama cangkang kapsul dan hitung bobot rata-rata isi kapsul. Campur homogen semua isi kapsul, dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet*, dimulai dari "Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada *Tablet*, dimulai dari "Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan"

Prosedur untuk Serbuk, Padatan Efervesen, Suspensi dan Cairan lain, Tablet, Tablet kunyah dan Kapsul Pipet 30 ml *asam klorida 1,0 N LV* ke dalam *Larutan uji* sambil diaduk terus menggunakan *Pengaduk magnetik*. [Catatan Bila kapasitas penetralan asam zat uji lebih besar dari 25 mEq, gunakan 60,0 ml *asam klorida 1,0 N LV*.] Setelah penambahan asam, aduk selama 15 menit tepat, segera titrasi. Titrasi kelebihan asam klorida dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam waktu tidak lebih dari 5 menit sampai dicapai pH 3,5 yang stabil (selama 10 detik sampai 15 detik). Hitung jumlah mEq asam yang digunakan dengan rumus:

$$\text{Total mEq} = (30 \times N_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \times N_{\text{NaOH}})$$

N_{HCl} dan N_{NaOH} berturut-turut adalah normalitas dari *asam klorida LV* dan *natrium hidroksida LV*; V_{NaOH} adalah volume dari *natrium hidroksida LV* yang digunakan untuk titrasi. Hasil dinyatakan dalam mEq asam yang digunakan tiap g zat uji.

Prosedur untuk tablet kunyah Pipet 30 ml *asam klorida 1,0 N LV* ke dalam *Larutan uji* sambil diaduk terus menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 10 menit tepat, setelah penambahan asam. Hentikan sebentar pengadukan dan segera keluarkan zat yang lengket dari gelas piala menggunakan jarum panjang. Segera cuci jarum menggunakan 20 ml air, kumpulkan air cucian dalam gelas piala, dan lanjutkan kembali pengadukan selama 5 menit tepat. Segera titrasi kelebihan asam klorida dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam waktu tidak lebih dari 5 menit sampai dicapai dengan pH 3,5 yang stabil (selama 10 detik sampai 15 detik). Hitung jumlah mEq asam yang digunakan oleh tablet yang diuji dengan rumus:

$$\text{Total mEq} = (30 \times N_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \times N_{\text{NaOH}})$$

N_{HCl} dan N_{NaOH} berturut-turut adalah normalitas dari *asam klorida LV* dan *natrium hidroksida LV*; V_{NaOH} adalah volume dari *natrium hidroksida LV* yang digunakan untuk titrasi. Hasil dinyatakan dalam mEq asam yang digunakan tiap g zat uji.

KELARUTAN DALAM ETANOL <461>

Timbang 1 ml minyak dalam gelas ukur bersumbat kaca 25 ml atau 30 ml dan masukkan ke dalam alat yang mempunyai suhu tetap yang dipertahankan pada suhu 19,8° - 20,2°. Dengan menggunakan buret berkapasitas tidak kurang dari 20 ml tambahkan etanol dengan kadar seperti dinyatakan pada monografi, tiap kali dengan 0,1 ml sampai larut sempurna kemudian tiap kali dengan 0,5 ml sampai jumlah 20 ml dan sering dikocok kuat. Catat volume etanol yang diperlukan untuk mendapatkan larutan jernih. Lanjutkan penambahan jumlah etanol dengan cara yang sama. Jika larutan menjadi berkabut atau keruh sebelum penambahan 20 ml etanol, catat volume pada saat terjadi kabut atau kekeruhan, dan juga volume pada saat kabut atau kekeruhan hilang. Jika tidak diperoleh larutan jernih dengan penambahan 20 ml etanol, ulangi pengujian dengan kadar etanol yang lebih tinggi.

Ketentuan yang digunakan

Larut dalam n bagian volume etanol (a%) atau lebih; jika larutan jernih dalam n bagian volume etanol, setelah penambahan selanjutnya dengan etanol berkekuatan sama hingga berjumlah 20 bagian volume, tetap jernih dibandingkan terhadap minyak yang tidak diencerkan.

Larut dalam n bagian volume etanol (a%), menjadi berkabut jika diencerkan; jika larutan jernih dalam n bagian volume menjadi berkabut dalam n_1 bagian volume (n_1 kurang dari 20) dan tetap berkabut setelah penambahan bertahap berjumlah 20 bagian volume etanol.

Larut dalam n bagian volume etanol (a%), menjadi berkabut dalam n_1 bagian volume (n_1 kurang dari 20); jika larutan jernih dalam n bagian volume menjadi berkabut dan tetap berkabut setelah penambahan bertahap hingga jumlah n_2 bagian volume (n_2 kurang dari 20), kemudian menjadi jernih. Maka kelarutan minyak menguap dalam etanol (a%) adalah 1 bagian volume dalam n bagian volume dan berkabut antara n_1 dan n_2 bagian volume.

Larut dengan kekeruhan; jika larutan etanol berwarna sedikit kebiruan sama dengan yang ditimbulkan dengan penambahan 0,5 ml *perak nitrat 0,1 N* dan 0,1 ml *asam nitrat P* pada 50 ml larutan *natrium klorida P 0,0012%*, campur, biarkan selama 5 menit.

CEMARAN SENYAWA ORGANIK MUDAH MENGUAP <471>

Metode berikut diberikan untuk penetapan cemar organik mudah menguap dalam bahan Farmakope. Metode khusus yang digunakan dan jenis metode yang diperlukan diuraikan di dalam masing-masing monografi.

Pengujian yang tidak perlu dapat diabaikan jika produsen memberikan jaminan, berdasarkan data yang jelas dari proses pembuatan dan penanganan terkendali dan penyimpanan bahan, bahwa tidak ada kecenderungan adanya pelarut beracun spesifik, dan bahan jika diuji, akan memenuhi persyaratan yang ditetapkan, seperti tertera pada *Ketentuan dan Persyaratan Umum*. [Catatan *Air bebas senyawa organik seperti tertera pada metode berikut, jika dilakukan kromatografi tidak memberikan puncak ikutan yang berarti.*]

Etilen Oksida Pengujian etilen oksida dilakukan hanya jika disebutkan dalam masing-masing monografi. Parameter larutan baku dan metode penetapan diuraikan dalam masing-masing monografi. Batas kadar tidak lebih dari 10 bpj.

Metode I

Lakukan kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pada prosedur berikut digunakan kromatograf gas yang dilengkapi dengan program suhu, dengan kolom tabuler terbuka berlubang lebar dengan dinding bersalut dan detektor ionisasi nyala.

Larutan baku Buat larutan, dalam air bebas senyawa organik atau pelarut seperti tertera pada monografi, yang mengandung 1,0 µg *kloroform P* dan masing-masing

2,0 µg benzen P, 1,4-dioksan P, metilen klorida P dan trikloroetilena P per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, sistem injeksi tanpa celah, kolom analitik leburan silika 0,53 mm x 30 m, diameter dalam disalut dengan fase diam G27 sambung silang secara kimia setebal 5 µm dan kolom pelindung silika 0,53 mm x 5 m, diameter dalam dideaktivasi dengan fenilmetil siloksan. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan linier lebih kurang 35 cm per detik [Catatan Dapat digunakan *nitrogen P*.] Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 70° dan 260°. Atur suhu kolom sebagai berikut: pertahankan suhu 35° selama 5 menit, kemudian naikan suhu hingga 175° dengan kecepatan 8° per menit, diikuti dengan kenaikan suhu hingga 260° dengan kecepatan 35° per menit dan pertahankan suhu paling sedikit 16 menit. Suntikkan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: sistem dinyatakan sesuai jika menghasilkan kromatogram yang semua komponen dalam *Larutan baku* terpisah, resolusi, *R*, antara dua komponen tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif dari respons puncak masing-masing pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak. Identifikasi setiap puncak pada kromatogram *Larutan uji*, berdasarkan waktu retensi, dan hitung jumlah cemaran senyawa organik mudah menguap yang terdeteksi. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, jumlah masing-masing cemaran senyawa organik mudah menguap dalam zat uji tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Cemaran senyawa organik Mudah menguap	Batas (bpj)
Benzen	100
Kloroform	50*
1,4-Dioksan	100
Metilen klorida	100
Trikloroetilen	100

*Batas kurang dari 100 bpj berdasarkan toksisitas yang relatif lebih besar.

Metode II

Lakukan kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Gunakan kromatograf gas dengan teknik dinamika ruang kosong di bagian atas untuk prosedur berikut. Cemaran senyawa organik mudah menguap ditangkap dalam penangkap jerap dan gas pendorong dilepaskan. Cemaran senyawa organik mudah menguap yang terperangkap dibebaskan dari perangkap dengan

memanaskan perangkap dan mengalir kembali perangkap dengan gas pembawa ke dalam kromatograf.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Metode I*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Metode I*.

Alat perangkap dan pendorong Alat ini terdiri dari 3 bagian yang terpisah: pendorong zat uji, perangkap dan alat pembebas. Pendorong zat uji dirancang agar dapat menerima 5 ml zat uji dengan kolom air yang kedalamannya tidak kurang dari 3 cm. Ruang kosong di bagian atas yang berisi gas antara kolom air dan perangkap mempunyai jumlah volume kurang dari 15 ml. Gas pendorong yang dilewatkan melalui kolom air membentuk gelembung udara yang terbagi halus dengan diameter kurang dari 3 mm pada waktu keluar pertama kali. Gas pendorong yang dialirkan tidak lebih dari 5 mm dari dasar kolom air.

Perangkap mempunyai panjang tidak kurang dari 25 cm dan diameter dalam tidak kurang dari 2,67 mm. Perangkap dikemas dengan zat penjerap dengan panjang minimal seperti yang tertera di bawah ini, mulai dari tempat masuk gas pada perangkap dengan urutan sebagai berikut: 7,7 cm polimer 2,6-difenilena oksida; 7,7 cm silika gel dan 7,7 cm arang tempurung kelapa.

Alat pembebas harus tahan pada pemanasan perangkap yang cepat sampai 250°. Perangkap tidak boleh dipanaskan lebih dari 250°. Kondisikan perangkap terpasang pada awal penggunaan, pada suhu 225° selama semalam dengan gas inert dengan laju aliran tidak kurang dari 20 ml per menit. Pada penggunaan sehari-hari, kondisikan perangkap lebih dahulu pada suhu 225° selama 15 menit.

Sistem kromatografi Alat perangkap dan pendorong dihubungkan dengan kromatograf gas yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom kaca 2,44 m x 2 mm diameter dalam berisi bahan pengisi 1% fase diam G25 pada partikel penyangga S12. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir yang dipertahankan 40 ml per menit. Atur suhu kolom sebagai berikut; pertahankan pada suhu 45° selama 3 menit, kemudian naikan hingga 220° dengan kecepatan 8° per menit dan pertahankan suhu pada 220° selama 15 menit.

Prosedur Atur gas pendorong *nitrogen P* hingga laju aliran 40 ml per menit, masukkan secara terpisah masing-masing 5,0 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam pendorong zat uji dan dorong selama 10 menit (lebih kurang 0,1 menit) pada suhu ruang. Setelah 10 menit, hubungkan perangkap dengan kromatograf. Atur alat ke posisi desorpsi dan mulai atur suhu kolom. Alirkan senyawa organik mudah menguap yang terperangkap ke dalam kromatograf dengan pemanasan perangkap secara cepat sampai pada suhu 180° dan pertahankan suhu ini selama 4 menit sambil aliri kembali perangkap dengan nitrogen dengan laju aliran 40 ml per menit. Rekam

kromatogram dan ukur respons puncak. Sistem dinyatakan sesuai jika menghasilkan kromatogram dengan semua komponen dalam *Larutan baku* terpisah: resolusi, R , antara dua komponen tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif dari respons puncak masing-masing tidak lebih dari 10%. Identifikasi setiap puncak pada kromatogram *Larutan uji*, berdasarkan waktu retensi. Hitung jumlah cemaran senyawa organik mudah menguap dalam zat uji yang digunakan. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, jumlah setiap cemaran senyawa organik mudah menguap tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 1*.

Metode III

Gunakan kromatograf gas dengan teknik dinamik ruang kosong di bagian atas seperti tertera pada *Metode II*, kecuali untuk deteksi dan penetapan kadar, gunakan spektrometer massa.

Larutan baku, Larutan uji dan Alat perangkap dan pendorong Buat seperti tertera pada *Metode II*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Metode II* kecuali kromatograf dihubungkan dengan spektrometer massa sebagai pengganti detektor ionisasi nyala. Spektrometer massa harus mampu mencacah dari 20 unit hingga 260 unit massa atom tiap 7 detik atau kurang, menggunakan energi elektron 70 volt (nominal) secara ionisasi dampak elektron. Penghubung antara kromatograf dan spektrometer massa sebaiknya seluruhnya terbuat dari kaca atau bahan sejenis kaca. Kaca dapat dideaktivasi dengan cara silanisasi menggunakan diklorodimetilsilan.

Sistem komputer yang dapat mengakuisisi secara terus-menerus dan menyimpan seluruh spektrum massa yang diperoleh selama proses kromatografi harus dihubungkan dengan spektrometer massa.

Komputer harus mempunyai perangkat lunak yang dapat mencari setiap arsip data kromatograf gas/spektrometer massa untuk ion-ion dengan massa yang spesifik dan membuat kurva kumpulan ion-ion terhadap waktu atau nomor cacah. Cara ini disebut sebagai Profil Arus Ion Terekstraksi (PAIT). Perangkat lunak juga harus tersedia untuk integrasi antara waktu tertentu atau batas nomor cacah dari kumpulan tiap PAIT.

Metode IV

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Metode I*. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam vial dengan septum dan tutup bergerigi, berisi 1 g *natrium sulfat P*, dan disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 60 menit.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Metode I*. Jika bahan tidak larut dalam air, suspensi dapat digunakan sebagai pengganti larutan jernih. Pipet 5 ml larutan ke dalam vial dengan septum dan tutup

bergerigi, berisi 1 g *natrium sulfat P*, dan disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 60 menit.

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Metode V*, kecuali pada penyuntikan, gunakan alat suntik kedap gas yang dipanaskan, dengan ruang kosong di bagian atas 1 ml.

Metode V

Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Metode I*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala, kolom analitik leburan silika 30 m x 0,53 mm diameter dalam yang disalut fase diam G43 setebal 3,0 μm , kolom pelindung silika 5 m x 0,5 mm diameter dalam yang dideaktivasi dengan fenilmetil siloksan dan sistem injeksi tanpa celah. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan linier lebih kurang 35 cm per detik. Suhu injektor dan suhu detektor masing-masing dipertahankan pada 140° dan 260°. Atur suhu kolom sebagai berikut: Pertahankan suhu pada 40° selama 20 menit, kemudian naikan dengan cepat hingga suhu 240° dan pertahankan selama 20 menit.

Suntikan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: sistem dinyatakan sesuai jika menghasilkan kromatogram dengan semua komponen dalam *Larutan baku* terpisah, resolusi, R , antara dua komponen tidak kurang dari 3 dan simpangan baku relatif masing-masing respons puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Metode I*, volume injeksi lebih kurang 1 μl .

Metode VI

Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Metode I*.

Sistem kromatografi *Kromatograf gas* dilengkapi detektor ionisasi nyala. Kondisi kolom dan suhu kolom, dipilih dari *Tabel 2*, yang ditetapkan dalam masing-masing monografi. Gas pembawa, kecepatan linier atau laju alir, suhu detektor, dan suhu injektor disesuaikan dengan dimensi kolom dan suhu kolom yang dipilih dalam *Tabel 2*. Suntikkan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: sistem sesuai jika menghasilkan kromatogram dengan semua komponen dalam *Larutan baku* terpisah, resolusi; R , antara dua komponen tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif masing-masing respons puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Metode 1*, volume injeksi lebih kurang 1 µl.

Metode untuk Melilena Klorida dalam Tablet Salut

Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Batas metilen klorida adalah 500 µg per hari, berdasarkan dosis maksimum per hari yang tertera pada penandaan.

Larutan persediaan Masukkan saksama 3,8 µl (setara 5 mg) *metilen klorida P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air bebas senyawa organik sampai tanda.

Larutan baku [Catatan Untuk penyiapan larutan, hilangkan terlebih dahulu selaput dari tablet salut.] Masukkan sejumlah tablet utuh, setara dengan lebih kurang 1 g, ke dalam labu bersumbat kaca. Pipet 20 ml *Larutan persediaan* ke dalam labu tersebut, tutup rapat, letakkan dalam tangas ultrasonik sampai semua tablet hancur sempurna dan sentrifus. Pipet 2 ml beningan ke dalam vial yang dilengkapi dengan septum dan tutup logam bergerigi, dan segel. Letakkan vial dalam tangas air dengan suhu yang dipertahankan pada 85°, biarkan selama lebih kurang 20 menit.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dengan menggunakan 20 ml air bebas senyawa organik sebagai pengganti 20 ml *Larutan persediaan*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan dalam air bebas senyawa organik berisi masing-masing 5 µg *etanol P* dan *metilen klorida P* per ml. Pindahkan 2,0 ml larutan ke dalam vial yang dilengkapi dengan septum dan tutup logam bergerigi, dan segel. Letakkan vial dalam tangas air pada suhu 85°, biarkan selama 20 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 0,2% fase diam *G39* pada partikel penyangga *S7*. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 20 ml per menit. Suhu injektor dan suhu detektor dipertahankan pada 200°. Atur suhu kolom sebagai berikut: pertahankan suhu pada 80° selama 2 menit, kemudian naikan sampai suhu 150° dengan kecepatan 30° per menit, kemudian pertahankan suhu 150° selama 5 menit. Suntikkan 1 ml fase gas dari *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara etanol dan metilen klorida tidak kurang dari 1,5, dan waktu retensi relatif puncak etanol lebih kurang 0,8 terhadap puncak metilen klorida. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 5,0%.

Tabel 2

Kondisi kromatografi	Penentuan kolom	Ukuran kolom	Suhu kolom
A	S ₃	2 m x 3 mm	190°
B	S ₂	2,1 m x 3 mm	160°
C	G ₁₆	30 m x 0,53 mm	40°
D	G ₃₉	2 m x 3 mm	65°
E	G ₁₆	2 m x 3 mm	70°
F	S ₄	2,5 m x 2 mm	Pertahankan 120° (35 menit), Gradien 120° - 200° (2°/menit) Pertahankan 20 menit
H	G ₁₄	2,5 m x 2 mm	Pertahankan 45° (3 menit), Gradien 45° - 120° (8°/menit) Pertahankan 15 menit
I	G ₂₇	30 m x 0,53 mm	Pertahankan 35° (5 menit), 35° - 175° (8°/menit) 175° - 260° (35°/menit) Pertahankan 16 menit
J	G ₁₆	30 m x 0,33 mm	Pertahankan 50° (20 menit), 50° - 165° (6°/menit) Pertahankan 20 menit

Prosedur Gunakan alat suntik kedap gas, suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 ml) gas dari ruang kosong di bagian atas *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Tetapkan, berdasarkan perbandingan waktu retensi, adanya metilen klorida dalam *Larutan uji*. Tetapkan jumlah metilen klorida yang terdeteksi, dalam µg per tablet. Hitung jumlah maksimum metilen klorida, dalam µg per tablet per hari yang diperbolehkan dalam unit dosis dengan rumus:

Jumlah maksimum yang diperbolehkan (µg/hari/tablet) =

$$\frac{500 \text{ (}\mu\text{g/hari)}}{\text{Dosis maksimum per hari (mg)}} \times \frac{\text{kekuatan tablet seperti yang tertera pada etiket (mg/tablet)}}{\text{etiket (mg/tablet)}}$$

Jumlah metilen klorida yang terdeteksi per tablet tidak boleh lebih dari jumlah maksimum yang diperbolehkan menurut hasil perhitungan.

CEMARAN UMUM <481>

Uji cemaran umum yang tertera pada masing-masing monografi digunakan untuk menilai profil cemaran suatu bahan. Cemaran umum didefinisikan sebagai bahan yang ada dalam senyawa obat dan/atau sediaan obat dalam jumlah tertentu mempunyai aktivitas biologi yang tidak diinginkan. Cemaran ini dapat timbul akibat sintesa, proses pembuatan sediaan, atau peruraian bahan. Dalam beberapa kasus, cemaran yang berisiko terhadap kesehatan dapat diidentifikasi. Pada bab ini masing-masing cemaran tidak akan diidentifikasi, uji terpisah mungkin diperlukan untuk memastikan bahwa cemaran yang diidentifikasi telah memenuhi persyaratan batas seperti tertera dalam definisi cemaran umum. Pemilihan uji dan penetapan kadar memungkinkan untuk menetapkan jumlah cemaran yang dapat diterima pada suatu bahan untuk digunakan.

Laporan dan persyaratan Jumlah cemaran umum tidak lebih dari 2,0%, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi.

Jika pada monografi tertera batas komponen tertentu dan/atau cemaran atau produk turunan yang dapat diidentifikasi, cemaran umum tidak termasuk dalam perhitungan total cemaran kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Komponen yang ada bersama-sama dalam bahan didefinisikan sebagai bahan tertentu dari sediaan obat yang tidak dianggap sebagai cemaran dalam konteks farmakope. Contoh komponen yang ada bersama-sama dalam bahan ini adalah campuran isomer geometrik dan optik (atau rasemat) dan antibiotik. Komponen lain yang dianggap toksik karena efek biologis tertentu yang tidak diinginkan tidak disebut sebagai komponen yang ada bersama-sama dengan bahan.

Metode Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, perhitungan persentase dan jumlah cemaran umum ditetapkan dengan metode relatif daripada membandingkan dengan masing-masing baku pembanding. Deteksi cemaran lain yang tidak spesifik juga sesuai dengan metode ini.

Uji khas cemaran umum menggunakan teknik Kromatografi lapis tipis. Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Uji untuk senyawa sejenis atau kemurnian kromatografi dapat juga digunakan untuk evaluasi cemaran umum. Metode lain (seperti Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, Kromatografi Lapis Tipis Kinerja Tinggi) dapat juga digunakan sebagai metode alternatif dengan alasan yang jelas. Jika tidak dicantumkan pada masing-masing monografi, gunakan metode berikut.

Larutan uji Buat saksama dalam pelarut seperti tertera pada monografi, hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. [Catatan Pemanasan atau sonikasi dapat digunakan untuk melarutkan jika hal ini tidak merusak bahan.]

Larutan baku Buat saksama larutan *Baku Pembanding FI* dalam pelarut seperti tertera pada monografi hingga kadar 0,01; 0,05; 0,1 dan 0,2 mg per ml. [Catatan Pemanasan atau sonikasi dapat digunakan untuk melarutkan jika hal ini tidak merusak bahan.]

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* menggunakan lempeng *silika gel P* setebal 0,25 mm dan *Fase gerak* seperti tertera pada monografi. Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku*, gunakan aliran *nitrogen P* untuk mengeringkan bercak. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan diudara. Amati lempeng menggunakan teknik penampakan bercak yang tertera. Tentukan intensitas relatif bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap kromatogram *Larutan baku*.

Petunjuk Teknik Penampakan Bercak

(1) Gunakan cahaya ultra violet pada 254 nm dan 366 nm.

(2) Gunakan *iodoplatinat LP*.

(3) *Larutan A* Buat campuran 850 mg *bismut subnitrat P* dengan 40 ml air dan 10 ml *asam asetat glasial P*.

Larutan B Larutkan 8 g *kalium iodida P* dalam 20 ml air. Campur *Larutan A* dan *B* hingga diperoleh *Larutan persediaan* yang dapat disimpan beberapa bulan dalam botol gelap. Campur 10 ml *Larutan persediaan* dengan 20 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai 100 ml, untuk larutan penampakan bercak.

(4) *Pereaksi penampakan bercak ninhidrin* Larutkan 200 mg *ninhidrin P* dalam 100 ml *etanol P*, panaskan lempeng setelah penyemprotan.

(5) *Pereaksi penampakan bercak asam* Dalam tangas es, tambahkan perlahan-lahan dan hati-hati sambil diaduk,

10 ml *asam sulfat P* ke dalam 90 ml *etanol P*. Semprot lempeng dan panaskan sampai timbul bercak.

(6) *Pereaksi penampak bercak dikromat-asam* Tambahkan kalium dikromat *P* secukupnya ke dalam 100 ml *asam sulfat P* hingga diperoleh larutan jenuh. Semprot lempeng dan panaskan sampai timbul bercak.

(7) *Vanilin* Larutkan 1 g *vanilin P* dalam 100 ml *asam sulfat P*.

(8) *Kloramin T-asam trikloroasetat* Campur 10 ml dalam larutan kloramin T 3 % dalam air dengan 40 ml larutan *asam trikloroasetat P* 25% dalam *etanol P*. Buat larutan segar sebelum digunakan.

(9) *Folin-C* Tambahkan 10 g *natrium tungstat P* dan 2,5 g *natrium molbidat P* ke dalam 70 ml air, tambahkan 5 ml larutan *asam fosfat P* 85% dan 10 ml larutan *asam klorida P* 36%, refluks larutan ini selama 10 jam.

(10) *KMnO₄* Larutkan 100 mg *kalium permanganat P* dalam 100 ml air.

(11) *DAB* Campur 1 g *p-dimetilamino-benzaldehida P* dalam 100 ml *asam klorida 0,6 N*.

(12) *DAC* Campur 100 mg *p-dimetilamino-sinamaldehida P* dalam 100 ml *asam klorida 1 N*.

(13) *Besi(III) sianida* Campur sejumlah volume yang sama larutan *besi(III) klorida P* 1% dan larutan *kalium besi (II) sianida P* 1%. Gunakan segera.

(14) *Fast Blue B - Pereaksi A* larutkan 500 mg garam *Fast Blue B* dalam 100 ml air.

Pereaksi B Natrium hidroksida 0,1 N.

Semprot mula-mula dengan *Pereaksi A*, kemudian dengan *Pereaksi B*.

(15) *Besi(III) sianida basa* Encerkan 1,5 ml larutan *kalium besi(III) sianida P* 1% dengan air hingga 20 ml, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* 15%.

(16) *Pereaksi penampak bercak iodium* Buat larutan *iodium P* 0,5 % dalam *kloroform P*.

(17) Letakkan lempeng selama 10 menit dalam bejana tertutup yang telah dijenuhkan dengan uap *iodium* dan pada dasar bejana terdapat hablur *iodium P*.

(18) *Larutan A* Larutkan *kalium iodida P* dalam 50 ml air. *Larutan B* buat larutan 500 mg *pati larut P* dalam 50 ml air panas.

Segera sebelum digunakan, campur sejumlah volume sama *Larutan A* dan *Larutan B*.

(19) *PTSS* Larutkan 20 g *asam p-toluensulfonat P* dalam 100 ml *etanol P*, semprot lempeng, keringkan selama 15 menit pada suhu 110°, amati dibawah cahaya ultra violet pada 366 nm.

(20) *Pereaksi penampak bercak o-tolidina* Larutkan 160 mg *o-tolidina P* dalam 30 ml *asam asetat glasial P*. Encerkan dengan air hingga 500 ml, tambahkan 1 g *kalium iodida P*, aduk hingga larut.

(21) Campur 3 ml larutan *asam kloroplatinat P* (1 dalam 10), dengan 97 ml air, kemudian tambahkan 100 ml larutan *kalium iodida P* (6 dalam 100) untuk membuat *pereaksi penampak bercak*.

(22) *Pereaksi penampak bercak metanol-iodium* Buat campuran *iodium LP* dan *metanol P* (1:1).

LEMAK DAN MINYAK LEMAK <491>

Definisi dan prosedur umum berikut digunakan untuk lemak, minyak lemak, malam, resin, balsam dan zat-zat sejenis.

Penyiapan Sampel

Bila contoh minyak menunjukkan kekeruhan yang disebabkan oleh pemisahan stearin, hangatkan wadah dalam tangas air pada suhu 50° sampai minyak jernih, atau bila minyak pada penghangatan tidak menjadi jernih, saring melalui kertas saring kering pada corong yang terletak di dalam mantel air panas. Campur dengan baik, dan timbang sekaligus sebanyak yang diperlukan untuk berbagai penetapan, sebaiknya menggunakan botol berpipet tetes, atau buret timbang. Jaga contoh tetap meleleh, jika pada suhu kamar berupa padatan, sampai diperoleh sejumlah yang diperlukan.

Bobot Jenis

Tetapkan bobot jenis lemak atau minyak lemak seperti tertera pada *Penetapan Bobot Jenis* <981>.

Suhu Lebur

Tetapkan suhu lebur seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021> *Metode IV*.

Bilangan Asam (Asam Lemak Bebas)

Keasaman lemak dan minyak lemak dinyatakan sebagai jumlah ml *alkali 0,1 N* yang diperlukan untuk menetralkan asam bebas dalam 10,0 g zat. Keasaman sering dinyatakan sebagai *Bilangan asam*, yaitu jumlah mg kalium hidroksida yang diperlukan untuk menetralkan asam bebas dalam 1,0 g zat. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Metode I

Prosedur Kecuali dinyatakan lain, timbang saksama lebih kurang 10,0 g zat, larutkan dalam labu yang berisi 50 ml campuran sama banyak *etanol P-eter P* dan telah dinetralkan terhadap *fenoftalein LP* dengan *kalium hidroksida 0,1 N* atau *natrium hidroksida 0,1 N*, kecuali dinyatakan lain. Bila contoh tidak larut dalam pelarut dingin, hubungkan labu dengan pendingin yang sesuai dan hangatkan perlahan-lahan, sambil sering dikocok sampai contoh larut. Tambahkan 1 ml *fenoftalein LP*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida 0,1 N LV* atau *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai larutan berwarna merah muda lemah yang tetap setelah dikocok selama 30 detik. Hitung *Bilangan asam* atau jumlah ml *alkali 0,1 N* yang diperlukan untuk menetralkan 10,0 g contoh (asam lemak bebas). Hitung *Bilangan asam* dengan rumus:

$$56,11V \times \frac{N}{W}$$

56,11 adalah bobot molekul kalium hidroksida; V adalah volume, dalam ml; N adalah normalitas larutan kalium hidroksida atau larutan natrium hidroksida; W adalah bobot dalam g zat yang digunakan.

Jika volume kalium hidroksida 0,1 N LV atau natrium hidroksida 0,1 N LV yang diperlukan untuk titrasi kurang dari 2 ml, dapat digunakan titran lebih encer, atau jumlah contoh disesuaikan. Hasil dapat dinyatakan dalam volume titran yang digunakan atau dalam kesetaraan volume kalium hidroksida 0,1 N atau natrium hidroksida 0,1 N.

Jika minyak telah dijenuhkan dengan karbon dioksida untuk tujuan pengawetan, refluks perlahan-lahan larutan etanol-eter selama 10 menit sebelum titrasi. Minyak juga dapat dibebaskan dari karbon dioksida dengan menempatkannya pada cawan dangkal di dalam desikator vakum selama 24 jam sebelum contoh ditimbang.

Metode II

Prosedur Buat 125 ml campuran sama banyak isopropanol P dan toluen P . Sebelum digunakan, tambahkan 2 ml larutan fenolftalein P 1% dalam isopropanol P dan netralkan dengan basa sampai berwarna merah muda lemah. Timbang saksama sejumlah contoh cair, yang telah tercampur baik, seperti tertera pada tabel di bawah ini dan larutkan dalam campuran larutan yang sudah dinetralkan. Bila contoh tidak larut dalam pelarut dingin, hubungkan labu dengan pendingin yang sesuai dan hangatkan perlahan-lahan, sambil sering dikocok sampai contoh larut. Kocok kuat selama titrasi dengan kalium hidroksida 0,1 N LV atau natrium hidroksida 0,1 N LV sampai berwarna merah muda dengan intensitas yang sama dengan pelarut yang sudah dinetralkan. Hitung jumlah asam lemak seperti tertera pada Metode I.

Bilangan Asam	Bobot contoh (g)
0 - 1	20
1 - 4	10
4 - 15	2,5
15 - 74,9	0,5
$\geq 75,0$	0,1

Bilangan Ester

Bilangan ester adalah jumlah mg kalium hidroksida yang diperlukan untuk menyabunkan ester dalam 1,0 g zat. Jika Bilangan penyabunan dan Bilangan asam telah ditetapkan, selisih antara keduanya menunjukkan Bilangan ester, $\text{Bilangan ester} = \text{Bilangan penyabunan} - \text{Bilangan asam}$.

Prosedur Timbang saksama sejumlah 1,5 - 2 g zat dalam labu 250 ml yang telah ditara, tambahkan 20 ml hingga 30 ml etanol P yang telah dinetralkan, kocok. Tambahkan 1 ml fenolftalein LP , dan titrasi dengan kalium hidroksida-etanol 0,5 N LV sampai asam bebas

dinetralkan. Tambahkan 25,0 ml kalium hidroksida-etanol 0,5 N LV, lakukan seperti tertera pada Bilangan penyabunan mulai dengan "Panaskan labu ..." dan penambahan fenolftalein LP dapat diabaikan. Hitung Bilangan ester dengan rumus :

$$\frac{56,11N}{W}(V_T - V_B)$$

56,11 adalah bobot molekul kalium hidroksida; V_T dan V_B berturut-turut adalah volume dalam ml dari asam klorida 0,5 N yang diperlukan dalam penetapan contoh dan penetapan blangko; N adalah normalitas larutan asam klorida; W adalah bobot dalam g zat yang digunakan.

Bilangan Hidroksil

Bilangan Hidroksil adalah jumlah mg kalium hidroksida yang setara dengan kandungan hidroksil dalam 1,0 g zat.

Pereaksi piridina-anhidrida asetat Buat campuran segar, 3 bagian volume piridina P yang baru dibuka atau baru didestilasi dengan 1 bagian volume anhidrida asetat P yang baru dibuka atau baru didestilasi.

Prosedur Timbang saksama sejumlah zat sesuai dengan tabel di bawah ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 250 ml, dan tambahkan 5,0 ml Pereaksi piridina-anhidrida asetat. Masukkan 5,0 ml Pereaksi piridina-anhidrida asetat, sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 250 ml kedua. Hubungkan kedua labu dengan pendingin refluks dengan sambungan asah yang sesuai, panaskan di atas tangas uap selama 1 jam, pada masing-masing labu tambahkan 10 ml air melalui pendingin, dan panaskan lagi di atas tangas uap selama 10 menit. Dinginkan, dan ke dalam masing-masing labu tambahkan 25 ml butanol P , yang telah dinetralkan terhadap fenolftalein LP dengan kalium hidroksida-etanol 0,5 N, dengan menuangkan 15 ml melalui masing-masing pendingin dan setelah pendingin dilepas, cuci dinding kedua labu dengan 10 ml sisanya. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 1 ml fenolftalein LP , dan titrasi dengan kalium hidroksida-etanol 0,5 N LV. Catat volume dalam ml, yang diperlukan pada penetapan larutan uji sebagai T dan yang diperlukan oleh blangko sebagai B . Dalam labu Erlenmeyer 125 ml, campur lebih kurang 10 g zat yang ditimbang saksama, dengan 10 ml piridina P yang baru didestilasi, dan telah dinetralkan terhadap fenolftalein LP , tambahkan 1 ml fenolftalein LP , dan titrasi dengan kalium hidroksida-etanol 0,5 N LV, catat volume dalam ml, yang digunakan oleh asam bebas dalam contoh sebagai A . Hitung Bilangan hidroksil dengan rumus:

$$\left(\frac{56,11N}{W} \right) \left[B + \left(\frac{WA}{C} \right) - T \right]$$

W dan C berturut-turut adalah bobot dalam g zat yang digunakan untuk asetilasi dan untuk penetapan asam bebas; N adalah normalitas kalium hidroksida-etanol; 56,11 adalah bobot molekul kalium hidroksida. Jika Bilangan asam dalam zat sudah diketahui, hitung *Bilangan hidroksil* dengan rumus:

$$\left(\frac{56,11 N}{W}\right)(B - T) + \text{Bilangan asam}$$

W adalah bobot dalam g zat yang digunakan dalam asetilasi; N adalah normalitas kalium hidroksida-etanol; 56,11 adalah bobot molekul kalium hidroksida.

Perkiraan bilangan hidroksil	Bobot contoh (g)
0 sampai 20	10
20 sampai 50	5
50 sampai 100	3
100 sampai 150	2
150 sampai 200	1,5
200 sampai 250	1,25
250 sampai 300	1,0
300 sampai 350	0,75

Bilangan iodium

Bilangan iodium adalah jumlah g iodium yang diserap oleh 100 g zat, pada kondisi yang ditetapkan. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tetapkan *Bilangan iodium* dengan *Metode I*.

Metode I (Metode Hanus)

Prosedur Timbang saksama sejumlah zat sesuai dengan tabel di bawah ini, masukkan ke dalam labu iodium 250 ml, larutkan dalam 10 ml *kloroform P*, tambahkan 25,0 ml *iodo-bromida LP*, tutup rapat, biarkan selama 30 menit di tempat terlindung cahaya, dengan sesekali dikocok. Tambahkan berturut-turut 30 ml *kalium iodida LP* dan 100 ml air, dan titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, kocok kuat-kuat setelah setiap penambahan tiosulfat. Bila warna iodium menjadi agak pucat, tambahkan 3 ml *kanji LP*, dan lanjutkan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga warna biru hilang. Lakukan penetapan blangko. Hitung *Bilangan iodium* dengan rumus:

$$\frac{126,9(V_B - V_S)N}{10W}$$

126,9 adalah bobot atom Iodium, V_B dan V_S berturut-turut adalah volume *natrium tiosulfat 0,1 N LV* yang digunakan untuk penetapan blangko dan penetapan contoh, dalam ml; N adalah normalitas kalium hidroksida-etanol; W adalah bobot contoh yang digunakan, dalam g.

[Catatan Bila lebih dari setengah *iodobromida LP* diserap oleh contoh, ulangi penetapan dengan

menggunakan contoh dalam jumlah lebih kecil.]

Bobot Sampel	
Perkiraan bilangan Iodium	Bobot dalam g, $\pm 0,1$
< 5	3,0
5 - 20	1,0
21 - 50	0,4
51 - 100	0,2
101 - 150	0,13
151 - 200	0,1

Metode II (Metode Wijs)

Larutan Kalium Iodida Timbang saksama lebih kurang 10 g *kalium iodida P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Simpan dalam wadah terlindung cahaya.

Indikator Larutan Kanji Campur 1 g *kanji larut P* dengan air agak dingin untuk membuat pasta. Tambahkan air mendidih sampai dengan 100 ml sambil diaduk. Campur dan dinginkan. Gunakan hanya bagian yang jernih.

Prosedur Lelehkan contoh, jika tidak dalam bentuk cair. [Catatan Suhu selama pelelehan tidak boleh lebih 10° dari titik leleh zat.] Saring melalui dua buah kertas saring untuk memisahkan cemar padat dan sisa lembab. Penyaringan dapat dilakukan dalam oven pada 100° tetapi harus selesai dalam 5 menit ± 30 detik. Contoh harus benar-benar kering. Semua alat gelas harus benar-benar bersih dan kering. Setelah penyaringan, filtrat contoh dikondisikan pada suhu 68° - 71° $\pm 1^\circ$ sebelum ditimbang. Setelah suhu 68° - 71° $\pm 1^\circ$ tercapai, contoh segera ditimbang, masukkan ke dalam labu iodium 500-ml, timbang saksama seperti tertera pada tabel. [Catatan Penimbangan contoh harus sedemikian rupa sehingga terdapat kelebihan *iodoklorida LV* 50% sampai 60% dari jumlah yang ditambahkan, yang berarti, 100% sampai 150% dari jumlah yang diabsorpsi.] Tambahkan 15 ml campuran segar *sikloheksan P* dan *asam asetat glasial P* (1:1), dan aduk untuk melarutkan contoh. Tambahkan 25 ml *iodo klorida LP*, tutup rapat dan goyang hingga tercampur. Biarkan sampai suhu mencapai 25° $\pm 5^\circ$, lindungi dari cahaya, dengan sesekali dikocok, selama 1 - 2 jam, tergantung dari *Bilangan Iodium* contoh; *Bilangan Iodium* kurang dari 150, 1 jam; *Bilangan Iodium* kurang lebih sama atau lebih dari 150, 2 jam. Kemudian dalam waktu 3 menit setelah waktu reaksi yang ditentukan, tambahkan secara berturut-turut 20 ml *Larutan kalium iodida* dan 150 ml *air bebas karbondioksida P*, campur. Dalam waktu 30 menit, titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* sambil diaduk secara mekanik setiap penambahan tiosulfat. Ketika warna kuning iodium hampir hilang, tambahkan 1 - 2 ml *Indikator larutan kanji*, dan lanjutkan titrasi sampai warna biru hilang. Lakukan titrasi blangko. Hitung *Bilangan iodium* dengan rumus yang sama pada perhitungan *Metode I*.

Bilangan Peroksida

Bilangan Peroksida adalah jumlah yang menunjukkan, dalam miliekivalen, oksigen aktif, yaitu jumlah peroksida yang terkandung dalam 1000 g zat [Catatan Uji harus segera dilakukan setelah sampling untuk mencegah oksidasi dari zat yang diuji.]

Prosedur Jika tidak dinyatakan lain, timbang saksama lebih kurang 5 g zat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 250 ml. Tambahkan 30 ml campuran *asam asetat glasial P* dan *kloroform P* (3:2), kocok untuk melarutkan, dan tambahkan 0,5 ml larutan jenuh *kalium iodida P*. Kocok selama 1 menit tepat dan tambahkan 30 ml air. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,01 N LV* secara perlahan dengan pengocokan terus menerus sampai warna kuning hampir hilang. Tambahkan 5 ml *Indikator larutan kanji LP*, dan lanjutkan titrasi dengan pengocokan kuat sampai warna biru hilang. Lakukan penetapan blangko. [Catatan Volume titran yang digunakan untuk blangko tidak lebih dari 0,1 ml.] Hitung *Bilangan peroksida* dengan rumus:

$$\frac{1000(V_T - V_B)N}{W}$$

V_T dan V_B berturut-turut adalah volume dalam ml *natrium tiosulfat 0,01 N LV* yang digunakan untuk penetapan contoh dan penetapan blangko; N adalah normalitas natrium tiosulfat; W adalah bobot contoh yang digunakan dalam g.

Bilangan Penyabunan

Bilangan Penyabunan adalah jumlah mg kalium hidroksida yang diperlukan untuk menetralkan asam lemak bebas dan menyabunkan ester yang terkandung dalam 1,0 g zat.

Prosedur Timbang saksama 1,5 g hingga 2 g zat, dalam labu 250 ml yang telah ditara dan tambahkan 25,0 ml *kalium hidroksida-etanol 0,5 N LV*. Panaskan labu diatas tangas uap, refluks dengan pendingin yang sesuai, selama 30 menit, sambil sering diputar. [Catatan Waktu refluks bisa mencapai 90 menit untuk memastikan sempurnanya proses penyabunan, tergantung dari tipe ester yang ditetapkan.] Kemudian tambahkan 1 ml *fenolfalein LP*, dan titrasi kelebihan kalium hidroksida dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko. Titrasi dapat juga dilakukan dengan titrasi potensiometri. Hitung *Bilangan penyabunan* dengan rumus:

$$\frac{56,11(V_B - V_T)N}{W}$$

56,11 adalah bobot molekul kalium hidroksida; V_T dan V_B berturut-turut adalah volume dalam ml *asam klorida 0,5 N LV* yang digunakan dalam penetapan contoh dan penetapan blangko; N adalah normalitas asam klorida; W adalah bobot contoh yang digunakan dalam g.

Jika minyak telah dijenuhkan dengan karbondioksida dengan tujuan pengawetan, tempatkan minyak tersebut

pada cawan dangkal dalam desikator vakum selama 24 jam sebelum contoh ditimbang.

Zat Tak Tersabunkan

Zat tak tersabunkan dalam minyak atau lemak adalah zat yang tidak tersabunkan oleh alkali hidroksida, tetapi larut dalam pelarut umum lemak, dan hasil penyabunan yang larut dalam pelarut tersebut.

Prosedur Timbang saksama 5,0 g minyak atau lemak dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 50 ml larutan kalium hidroksida-etanol yang dibuat dari 12 g *kalium hidroksida P* dalam 10 ml air, dan encerkan dengan etanol sampai 100 ml, refluks di atas tangas uap, selama 1 jam, kocok secara berkala. Dinginkan sampai suhu dibawah 25°, pindahkan larutan ke dalam corong pisah dengan kran terbuat dari politetrafluoroetilena, bilas labu dua kali, tiap kali dengan 50 ml air yang dimasukkan ke dalam corong pisah (jangan gunakan lemak pada kran). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 100 ml *eter P*, masukkan kumpulan ekstrak eter ke dalam corong pisah lain yang berisi 40 ml air. Putar perlahan atau kocok corong pisah selama beberapa menit. [Catatan Pengocokan keras menyebabkan terbentuk emulsi yang sukar dipisahkan.] Biarkan campuran memisah dan buang lapisan bawah fasa air. Cuci ekstrak eter sebanyak dua kali, tiap kali dengan 40 ml air, dan buang lapisan bawah fasa air. Cuci ekstrak eter berturut-turut dengan 40 ml larutan *kalium hidroksida P* (3 dalam 100) dan 40 ml air. Ulangi pencucian menggunakan larutan kalium hidroksida-air sebanyak tiga kali. Cuci kembali kumpulan ekstrak dengan 40 ml air sampai cucian terakhir tidak memberikan warna merah pada penambahan 2 tetes *fenolfalein LP*. Masukkan ekstrak eter ke dalam gelas piala yang telah ditara, dan bilas corong pisah dengan 10 ml *eter P*, tambahkan bilasan ke dalam gelas piala. Uapkan eter di atas tangas uap hingga hampir kering, dan tambahkan 6 ml *aseton P* pada residu. Uapkan aseton dengan udara mengalir dan keringkan residu pada suhu 105° sampai antar penimbangan berbeda tidak lebih dari 1 mg. Hitung persentase dari zat tak tersabunkan dalam minyak atau lemak dengan rumus :

$$\left(\frac{W_R}{W_S} \right) 100$$

W_R adalah bobot, dalam g, residu; W_S adalah bobot, dalam g, minyak atau lemak dari zat uji.

Larutkan residu dalam 20 ml *etanol P*, yang telah dinetralkan terhadap *fenolfalein LP*, tambahkan *fenolfalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida-etanol 0,1N LV*, sampai larutan berwarna merah muda yang tetap selama tidak kurang dari 30 detik. Jika volume *natrium hidroksida-etanol 0,1 N LV* yang diperlukan untuk titrasi lebih dari 0,2 ml, pemisahan lapisan belum lengkap; bobot residu tidak dapat dinyatakan sebagai zat tak tersabunkan, dan pengujian harus diulang.

Suhu Pemadatan Asam Lemak

Penyiapan asam lemak Panaskan 75 ml *Larutan gliserin-kalium hidroksida* (dibuat dengan melarutkan 25 g *kalium hidroksida P* dalam 100 ml *gliserin P*) dalam gelas piala 800 ml hingga suhu 150°, dan tambahkan 50 ml lemak yang telah dijernihkan, dan jika perlu dilelehkan. Panaskan campuran selama 15 menit sambil sering diaduk, tetapi hindarkan suhu lebih dari 150°. Penyabunan sempurna bila campuran menjadi homogen, tanpa ada partikel yang melekat pada meniskus gelas piala. Pindahkan ke dalam gelas piala atau cawan 800 ml berisi 500 ml air yang hampir mendidih, tambahkan perlahan-lahan 50 ml *asam sulfat P* (3:1), dan panaskan larutan, sambil sering diaduk, sampai asam lemak memisah dengan baik sebagai lapisan jernih. Cuci dengan air mendidih sampai bebas dari asam sulfat, kumpulkan asam lemak dalam gelas piala kecil, letakkan di atas tangas uap sampai air memisah dan asam lemak jernih, saring dalam keadaan panas ke dalam gelas piala kering, dan keringkan pada suhu 105° selama 20 menit. Masukkan asam lemak hangat ke dalam wadah yang sesuai, dan dinginkan dalam tangas es sampai membeku.

Uji kesempurnaan penyabunan Masukkan 3 ml asam lemak yang telah kering ke dalam tabung reaksi, dan tambahkan 15 ml *etanol P*. Panaskan larutan hingga mendidih, dan tambahkan volume sama *amonium hidroksida 6 N*. Diperoleh larutan jernih.

Prosedur Gunakan alat yang sama seperti pada *Alat penetapan suhu beku* dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan Suhu Beku* <1101>, "suhu beku" dibaca sebagai "suhu pemadatan". Suhu pemadatan asam lemak diperoleh dari harga rata-rata tidak kurang dari empat pembacaan berturut-turut titik tertinggi pada waktu suhu naik.

Komposisi Asam Lemak

Larutan baku Buat campuran ester sesuai dengan komposisi kandungan ester pada masing-masing monografi. Larutan baku dapat mengandung komponen lain [*Catatan Campuran ester tersedia secara komersial.*] Komposisi campuran yang tersedia secara komersial adalah sebagai berikut :

Persen	Ester Asam Lemak	Panjang Rantai Karbon	Jumlah Ikatan Rangkap
1,0	metil miristat	14	0
4,0	metil palmitat	16	0
3,0	metil stearat	18	0
3,0	metil arakidat	20	0
3,0	metil behenat	22	0
3,0	metil lignoserat	24	0
45,0	metil oleat	18	1
15,0	metil linoleat	18	2
3,0	metil linolenat	18	3
20,0	metil erukat	22	1

Komposisi campuran lain yang tersedia secara komersial

adalah sebagai berikut :

Persen	Ester Asam Lemak	Panjang Rantai Karbon	Jumlah Ikatan Rangkap
7,0	metil kaprilat	8	0
5,0	metil kaprat	10	0
48,0	metil laurat	12	0
15,0	metil miristat	14	0
7,0	metil palmitat	16	0
3,0	metil stearat	18	0
12,0	metil oleat	18	1
3,0	metil linoleat	18	2

Larutan uji [*Catatan Jika dalam contoh terdapat asam lemak yang mengandung lebih dari 2 ikatan rangkap, hilangkan udara dari labu menggunakan gas nitrogen selama beberapa menit.*] Timbang lebih kurang 100 mg contoh, masukkan ke dalam labu 50 ml yang terhubung dengan refluks-kondensor pendingin yang sesuai dan pengaduk magnet. Tambahkan 4 ml larutan *natrium hidroksida metanolik 0,5 N LP* dan refluks sampai letupan lemak hilang (biasanya 5 - 10 menit). Tambahkan 5 ml larutan yang dibuat dari 14 g *boron trifluorida P* dalam *metanol P* untuk membuat 100 ml, goyang untuk mencampur dan refluks selama 2 menit. Tambahkan 4 ml *heptana untuk kromatografi P*, melalui kondensor dan refluks selama 1 menit. Dinginkan dan pindahkan kondensor, tambahkan lebih kurang 15 ml larutan *natrium klorida P* jenuh, kocok dan biarkan lapisan memisah. Masukkan lapisan heptana ke dalam labu yang sesuai melalui 0,1 g *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dibilas dengan *heptana untuk kromatografi P*. Pipet 1 ml larutan tersebut ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *heptana untuk kromatografi P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 20 mg masing-masing asam stearat, asam palmitat dan asam oleat, masukkan ke dalam labu 25 ml yang terhubung dengan refluks-kondensor pendingin yang sesuai dan pengaduk magnet dan lakukan sesuai prosedur pada larutan uji, mulai dari "Tambahkan 5,0 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan".

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala yang dipertahankan pada suhu 260°, sistem injeksi "*splitless*" dan kolom kapiler leburan silika 30 m x 0,53 mm, yang dilapisi fasa *GI6* dengan ketebalan 1,0 µm. Pertahankan suhu kolom pada 70° selama 2 menit setelah penyuntikan, kemudian naikkan dengan kecepatan 5° per menit hingga suhu 240°, pertahankan selama 5 menit. Pertahankan suhu injektor lebih kurang 220° dan laju alir gas *helium P* lebih kurang 50 cm per detik.

Suntikkan *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk metil palmitat, metil stearat dan metil oleat berturut-turut lebih kurang

0,87; 0,99 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak metil stearat dan metil oleat tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif dari repons puncak palmitat dan stearat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0%. Simpangan baku relatif dari perbandingan repons puncak palmitat terhadap stearat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak ester asam lemak dari kromatogram *Larutan uji* dengan membandingkan waktu retensi puncak dari kromatogram *Larutan baku*. Ukur luas puncak dari semua puncak ester asam lemak kromatogram *Larutan uji*. Hitung persentase dari masing-masing komponen asam lemak dalam contoh dengan rumus :

$$\left(\frac{A}{B} \right) 100$$

A adalah respons puncak dari masing-masing komponen ester asam lemak; B adalah jumlah respons puncak dari semua puncak, kecuali puncak pelarut dari kromatogram *Larutan uji*.

Penetapan dan Profil Asam Lemak Omega-3

Prosedur berikut digunakan untuk penetapan asam eikosapentaenoat (EPA) (C20:5 n-3), asam dokosaheksaenoat (DHA) (C22:6 n-3) dan total asam omega-3 yang diperoleh dari ikan, tanaman, atau sumber mikroba dalam minyak mentah dan minyak terenkapsulasi. Lindungi larutan dari cahaya, senyawa pengoksidasi, katalis oksidasi dan udara.

Kandungan EPA dan DHA

Baku Pembanding *Etil Ester Asam Dokosaheksanoat BPFI*; *Etil Ester Asam Eikosapentanoat BPFI*; *Metil Trikosanoat BPFI*.

Larutan antioksidan Timbang saksama sejumlah tertentu butilat hidroksitoluen larutkan dalam 2,2,4-trimetilpentana P untuk mendapatkan larutan dengan kadar 0,05 mg per ml.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Metil Trikosanoat BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 7,0 mg per ml. [Catatan Lindungi larutan terhadap penguapan selama pengujian.]

Perkiraan Jumlah EPA + DHA	Jumlah contoh yang ditimbang
30% - 50%	0,4 - 0,5 g
50% - 70%	0,3 g
70% - 80%	0,25 g

Larutan uji 1 (untuk trigliserida) Timbang saksama lebih kurang sejumlah contoh seperti tertera pada tabel masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam tabung reaksi, uapkan pelarut dengan mengalirkan *nitrogen P* secara perlahan. Tambahkan 1,5 ml *natrium hidroksida P* 2% dalam metanol, tutup rapat dengan tutup politetrafluoroetilen, campur, dan panaskan dalam tangas air selama 7 menit. Dinginkan, tambahkan 2 ml larutan *boron triklorida P* dalam *metanol P* (120 g dalam 1000 ml), alirkan *nitrogen P*, tutup rapat, campur, dan panaskan dalam tangas air selama 30 menit. Dinginkan hingga suhu 40° - 50°, tambahkan 1 ml 2,2,4-trimetilpentana P , tutup, dan campur menggunakan vortex atau kocok kuat selama tidak kurang dari 30 detik. Segera tambahkan 5 ml larutan *natrium klorida P* jenuh yang mengandung 1 bagian natrium klorida dan 2 bagian air. [Catatan Kocok setiap kali proses. Sebelum digunakan, pisahkan larutan dari zat yang tidak larut, saring bila perlu.] Alirkan *nitrogen P*, tutup, dan campur dengan vortex atau kocok kuat selama tidak kurang dari 15 detik. Diamkan sampai lapisan atas jernih, pindahkan ke tabung yang lain. Kocok lapisan metanol sekali lagi dengan 1 ml 2,2,4-trimetilpentana P , dan kumpulkan ekstrak 2,2,4-trimetilpentana. Cuci kumpulan ekstrak 2 kali, masing-masing dengan 1 ml air, dan keringkan melalui *natrium sulfat anhidrat P*.

Larutan uji 2 (untuk trigliserida) Timbang saksama lebih kurang sejumlah sama contoh seperti yang digunakan pada penyiapan *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda. Lakukan penyiapan seperti pada *Larutan uji 1*, dimulai dengan "Pipet 2 ml larutan ke dalam tabung reaksi".

Larutan uji 3 (untuk etil ester) Timbang saksama lebih kurang sejumlah contoh seperti tertera pada tabel, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Larutan uji 4 (untuk etil ester) Timbang saksama lebih kurang sejumlah sama contoh seperti yang digunakan pada penyiapan *Larutan uji 3*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 0,10 g masing-masing *Etil Ester Asam Dokosaheksanoat BPFI* dan *Etil Ester Asam Eikosapentanoat BPFI* dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml *Larutan baku 1* ke dalam tabung reaksi, uapkan pelarut dengan mengalirkan *nitrogen P* secara perlahan. Lakukan penyiapan seperti pada *Larutan uji 1*, dimulai dengan "Tambahkan 1,5 ml *natrium hidroksida P*".

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama lebih kurang 0,30 g masing-masing metil palmitat, metil stearat, metil arakidat dan metil behenat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang saksama lebih kurang 55 mg metil ester asam dokosaheksanoat dan 5 mg metil ester asam tetrakos-15-enoat (asam nervonat), masukkan dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 25 m x 0,25 mm, yang dilapisi fasa *G16* dengan ketebalan 0,2 µm. Pertahankan suhu detektor dan injektor pada 270° dan 250°. Atur suhu awal kolom pada 170° selama 2 menit, kemudian naikan dengan kecepatan 3° per menit sampai 240°, pertahankan selama 2,5 menit. Gunakan *Helium P* sebagai gas pembawa dengan perbandingan split 1 : 200 dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. [Catatan Jika digunakan sistem injeksi splitless, larutan harus diencerkan 1 dalam 200.] Suntikkan *Larutan kesesuaian sistem 1* dan *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: dengan *Larutan kesesuaian sistem 1*, persen respons meningkat berturut-turut; metil palmitat, metil stearat, metil arakhidat, metil behenat; perbedaan persen respons antara metil palmitat dan metil behenat kurang dari 2,0 unit persen respons; dengan *Larutan kesesuaian sistem 2*, resolusi, *R*, antara metil ester asam dokosaheksanoat dan metil ester asam tetrakos-15-enoat tidak kurang dari 1,2. [Catatan Berkaitan dengan persyaratan kesesuaian sistem di atas, persyaratan berikut berlaku untuk analisis trigliserida tetapi tidak berlaku untuk etil ester.] Untuk trigliserida, lakukan kromatografi pada *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi derivatisasi untuk konversi dari asam lemak etil ester menjadi asam lemak metil ester tidak kurang dari 90,0% untuk masing-masing asam lemak (DHA dan EPA).

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing dua kali dengan volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji 1* (untuk trigliserida), *Larutan uji 2* (untuk trigliserida), *Larutan uji 3* (untuk etil ester), dan *Larutan uji 4* (untuk etil ester) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Identifikasi waktu retensi puncak baku internal untuk membandingkan kromatogram *Larutan uji 3* dan *Larutan uji 4* (untuk etil ester). Hitung persentase EPA dan DHA dalam trigliserida dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)100F$$

F adalah faktor yang menggambarkan kandungan DHA (*F* = 0,921) dan EPA (*F* = 0,915) sebagai asam lemak bebas; *C* adalah kadar, dalam mg per ml, DHA atau EPA dalam *Larutan baku 2*; *W* adalah bobot, dalam mg, contoh yang digunakan dalam penyiapan *Larutan uji 1*; *R_S* adalah perbandingan respons puncak dari EPA atau DHA relatif terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan baku 2*; *R_U* adalah respons puncak terkoreksi dari

EPA atau DHA relatif terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji 1*. *R_U* dihitung sebagai berikut:

$$\left(\frac{r_{U2}}{r_{T2}} - \frac{r_{U1}}{r_{T1}}\right) \times r_{T2}$$

r_{U2} adalah respons puncak baku internal kromatogram pada *Larutan uji 2*; *r_{U1}* adalah respons puncak yang berada pada waktu retensi yang sama dengan baku internal dari kromatogram *Larutan uji 1*; *r_{T1}* adalah respons puncak dari EPA atau DHA pada kromatogram *Larutan uji 1*; dan *r_{T2}* adalah respons puncak dari EPA atau DHA pada kromatogram *Larutan uji 2*. Hitung persentase etil ester dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)100F$$

F adalah faktor yang menggambarkan kandungan DHA (*F* = 0,921) dan EPA (*F* = 0,915) sebagai asam lemak bebas; *C* adalah kadar, dalam mg per ml, dari DHA atau EPA dalam *Larutan baku 1*; *W* adalah bobot, dalam mg, contoh yang digunakan dalam penyiapan *Larutan uji 3*; *R_S* adalah perbandingan respons puncak dari EPA atau DHA relatif terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan baku 1*; *R_U* adalah respons puncak terkoreksi dari EPA atau DHA relatif terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji 3*. *R_U* dihitung sebagai berikut:

$$\left(\frac{r_{U2}}{r_{T2}} - \frac{r_{U1}}{r_{T1}}\right) \times r_{T2}$$

r_{U2} adalah respons puncak baku internal pada kromatogram *Larutan uji 3*; *r_{U1}* adalah respons puncak yang berada di waktu retensi yang sama dengan baku internal dari kromatogram *Larutan uji 4*; *r_{T1}* adalah respons puncak dari EPA atau DHA pada kromatogram *Larutan uji 4*; dan *r_{T2}* adalah respons puncak dari EPA atau DHA pada kromatogram *Larutan uji 3*.

Kandungan Total Asam Omega-3

Hitung kandungan total asam omega-3 dengan rumus:

$$EPA + DHA + ((A_{n-3} \times (EPA + DHA)) / (A_{EPA} + A_{DHA}))$$

EPA adalah kandungan dari EPA, dalam mg per g, diperoleh dari uji *Kandungan EPA dan DHA*; *DHA* adalah kandungan dari DHA, dalam mg per g, diperoleh dari uji *Kandungan EPA dan DHA*; *A_{n-3}* adalah jumlah respons puncak sesuai dengan jumlah rantai C18 : 3 n-3, C18 : 4 n-3, C20 : 4 n-3, C21 : 5 n-3 dan C22 : 5 n-3 metil ester pada kromatogram *Larutan uji 1* untuk trigliserida atau sesuai dengan etil ester pada kromatogram *Larutan uji 3*; *A_{EPA}* adalah respons puncak sesuai dengan etil ester EPA pada kromatogram *Larutan uji 3* untuk etil ester; dan *A_{DHA}* adalah respons puncak

sesuai dengan metil ester DHA pada kromatogram *Larutan uji 1* untuk trigliserida atau puncak sesuai dengan etil ester DHA pada kromatogram *Larutan uji 3*.

Air dan Sedimen dalam Minyak Lemak

Alat Alat sentrifus, sebaiknya mempunyai diameter ayunan (d = jarak dari ujung ke ujung tabung berputar) 38 cm sampai 43 cm dan dijalankan pada kecepatan lebih kurang 1500 rpm. Jika digunakan sentrifuga dengan dimensi berbeda, hitung kecepatan putaran yang diinginkan dengan rumus:

$$rpm = 1500 \sqrt{\frac{40,6}{d}}$$

Tabung sentrifuga berbentuk buah pir, dengan sumbat yang sesuai. Kapasitas total tiap tabung lebih kurang 125 ml. Pembagian skala jelas dan dapat dibedakan, dengan pembacaan dari dasar tabung menurut skala seperti tertera pada tabel berikut :

Volume (ml)	Pembagian skala (ml)
0 sampai 3	0,1
3 sampai 5	0,5
5 sampai 10	1,0
10 sampai 25	5,0
25 sampai 50	25,0
50 sampai 100	50,0

Prosedur Masukkan masing-masing 50,0 ml *benzen P* ke dalam 2 tabung sentrifuga, dan ke dalam tiap tabung tambahkan 50,0 ml minyak, hangatkan jika perlu untuk menggabungkan kembali stearin yang terpisah, dan campur kuat-kuat pada suhu 25°. Tutup rapat tabung, dan kocok kuat sampai isinya benar-benar tercampur, kemudian celupkan tabung ke dalam tangas air pada suhu 50° selama 10 menit. Sentrifus selama 10 menit. Baca volume campuran air dan sedimen pada dasar tiap tabung. Sentrifus berulang-ulang, setiap 10 menit sekali hingga volume campuran air dan sedimen tetap konstan pada tiga kali pembacaan berturut-turut. Jumlah volume campuran air dan sedimen dalam kedua tabung menunjukkan persentase, dalam volume, dari air dan sedimen dalam minyak.

Bilangan Anisidin

Bilangan anisidin adalah 100 kali pengukuran kerapatan optik dalam sel 1-cm dari larutan yang mengandung 1 g zat dalam 100 ml campuran pelarut dan pereaksi seperti pada metode berikut. [Catatan Lakukan penetapan secepat mungkin untuk menghindari paparan cahaya.]

Larutan uji A Larutkan 0,500 g zat dengan *isooktan P*, encerkan hingga 25,0 ml.

Larutan uji B Pipet 5 ml *Larutan uji A*, tambahkan 1,0 ml larutan *p-anisidin P* 2,5 g per liter dalam *asam asetat glasial P*, kocok, simpan terlindung cahaya.

Larutan baku Pipet 5 ml *isooktan P*, tambahkan 1,0 ml dari larutan *p-anisidin P* 2,5 g per liter dalam *asam asetat glasial P*, kocok, simpan terlindung cahaya.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji A* pada 350 nm menggunakan *isooktan P* sebagai blangko. Ukur serapan *Larutan uji B* pada 350 nm tepat 10 menit setelah disiapkan, gunakan *Larutan baku* sebagai pembanding. Hitung *Bilangan anisidin* dengan rumus:

$$\frac{25(1,2A_s - A_b)}{m}$$

A_s adalah serapan dari *Larutan uji B* pada 350 nm; A_b adalah serapan dari *Larutan uji A* pada 350 nm; m adalah bobot, dalam g, dari *Larutan uji A*.

Bilangan Total Oksidasi (Totox)

Bilangan total oksidasi dinyatakan dengan rumus:

$$2PV + AV$$

PV adalah Bilangan Peroksida

AV adalah Bilangan Anisidin

Cemaran Logam

Alat

Labu destruksi Gunakan tabung politetrafluoroetilen dengan volume lebih kurang 120 ml, dengan penutup yang sesuai, berkatup untuk mengatur tekanan udara di dalam wadah, dan tabung politetrafluoroetilen untuk melepaskan gas.

Sistem Pastikan tabung kedap udara, gunakan tekanan yang sama untuk masing-masing tabung.

Oven "microwave" Mempunyai frekuensi magnet pada 2450 MHz, dengan output 0 - 630±70 W dengan peningkatan 1%, program komputer digital, dinding yang dilapisi politetrafluoroetilen dengan "exhaust fan" yang kecepatannya bervariasi, sistem rotasi, dan saluran pembuangan untuk melepaskan gas.

Spektrofotometer Serapan Atom Merupakan peralatan dengan lampu katoda-berongga sebagai sumber radiasi dan lampu deuterium sebagai korektor latar belakang; sistem terdiri dari:

Tungku Grafit sebagai alat atomisasi untuk kadmium, tembaga, besi, timbal, nikel dan seng.

Sistem otomatis pembentukan aliran uap hidrida berkesinambungan ("continuous-flow hydride vapor generation") untuk arsen dan raksa.

Prosedur Umum

Perhatian Standar keselamatan dan instruksi pengoperasian alat labu destruksi tekanan tinggi dan "microwave" harus diikuti sesuai prosedur.

[Catatan Jika digunakan peralatan dengan spesifikasi yang berbeda, perlu dilakukan penyesuaian terhadap parameter peralatan.]

Pencucian Cuci alat gelas dan perlengkapan laboratorium dengan larutan *asam nitrat P* 10 mg per ml sebelum digunakan.

Asam nitrat bebas cemaran logam *Asam nitrat P* yang memenuhi persyaratan nilai maksimum arsen (As), kadmium (Cd), tembaga (Cu), besi (Fe), raksa (Hg), timbal (Pb), nikel (Ni) dan zink (Zn) berturut-turut setara 0,005 bpj; 0,005 bpj; 0,001 bpj; 0,02 bpj; 0,002 bpj; 0,001 bpj; 0,005 bpj dan 0,01 bpj.

Asam klorida bebas cemaran logam *Asam klorida P* yang memenuhi persyaratan nilai maksimum As, Cd, Cu, Fe, Hg, Pb, Ni dan Zn berturut-turut setara 0,005 bpj; 0,003 bpj; 0,003 bpj; 0,05 bpj; 0,005 bpj; 0,001 bpj; 0,004 bpj dan 0,005 bpj.

Asam sulfat bebas cemaran logam *Asam sulfat P* yang memenuhi persyaratan nilai maksimum As, Cd, Cu, Fe, Hg, Pb, Ni dan Zn berturut-turut setara 0,005 bpj; 0,002 bpj; 0,001 bpj; 0,05 bpj; 0,005 bpj; 0,001 bpj; 0,002 bpj dan 0,005 bpj.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 0,5 g minyak lemak dalam labu destruksi, seperti tertera pada masing-masing monografi. Tambahkan 6 ml *Asam nitrat bebas cemaran logam* dan 4 ml *Asam klorida bebas cemaran logam*. Sumbat labu.

Tabel 1

	Cd	Cu	Fe	Pb	Ni	Zn
Panjang gelombang (nm)	228,8	324,8	248,3	283,5	232	213,9
Celah (nm)	0,5	0,5	0,2	0,5	0,2	0,5
Arus lampu (mA)	6	7	5	5	10	7
Suhu pemijaran (°)	800	800	800	800	800	800
Suhu atomisasi (°)	1800	2300	2300	2200	2500	2000
Koreksi latar belakang	on	Off	off	off	off	off
Aliran nitrogen (liter per menit)	3	3	3	3	3	3

Larutan blanko persediaan Campur 6 ml *Asam nitrat bebas cemaran logam* dan 4 ml *Asam klorida bebas cemaran logam* ke dalam labu destruksi.

Larutan uji 1 Masukkan labu destruksi yang berisi *Larutan uji persediaan* ke dalam oven “microwave”. Destruksi dengan tiga tahap proses berikut: energi 80% selama 15 menit, energi 100% selama 5 menit dan energi 80% selama 20 menit.

Setelah selesai proses destruksi biarkan labu menjadi dingin. Tambahkan 4 ml *Asam sulfat bebas cemaran logam P*. Ulangi proses destruksi, biarkan labu menjadi dingin sampai suhu kamar. Buka labu destruksi dan pindahkan larutan jernih dan tidak berwarna yang diperoleh ke dalam labu tentukur 50-ml. Bilas labu destruksi dua kali masing-masing dengan 15 ml air dan masukkan air bilasan ke dalam labu tentukur tersebut. Tambahkan 1,0 ml larutan *magnesium nitrat P* 10 mg per ml dan 1,0 ml larutan *amonium dihidrogen fosfat P* 100 mg per ml ke dalam labu. Encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Larutan blanko 1 Masukkan labu destruksi berisi *Larutan blanko persediaan* ke dalam oven “microwave”. Lakukan prosedur seperti tertera pada *Larutan uji 1* mulai dari “Destruksi dengan tiga tahap proses berikut”.

Kalibrasi langsung [Catatan Kadar larutan baku tergantung dari kandungan logam dari contoh uji.] Untuk pengukuran rutin, diperlukan tiga larutan baku, *Larutan blanko 1* dan *Larutan uji 1*.

Gunakan *Larutan uji 1* dan *Larutan blanko 1* seperti tersebut di atas atau sesuai dengan monografi. Buat tidak kurang dari tiga larutan baku yang mengandung semua elemen logam yang akan diuji. Nilai serapan *Larutan uji 1* yang diperoleh untuk masing-masing elemen logam harus berada dalam rentang kalibrasi. Semua pereaksi yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji 1* ditambahkan dengan kadar yang sama dengan larutan baku.

Ukur serapan masing-masing larutan dengan *Spektrofotometer Serapan Atom* dengan jumlah pengulangan yang sama untuk memperoleh pembacaan yang stabil.

Buat kurva kalibrasi dari nilai rata-rata hasil pembacaan *Larutan uji 1* sebagai fungsi kadar larutan baku. Hitung kadar elemen dalam *Larutan uji 1* yang dihitung terhadap kurva yang diperoleh.

Penambahan baku Masukkan sejumlah sama *Larutan uji 1* yang dibuat sesuai dengan prosedur di atas atau sesuai dengan monografi ke dalam empat buah labu tentukur. Tambahkan larutan baku dengan kadar elemen uji yang diketahui ke dalam masing-masing labu dengan volume bertingkat sehingga diperoleh larutan dengan kadar elemen uji yang menaik untuk mendapatkan kurva dengan respons yang linear. Labu tanpa penambahan larutan baku ditandai sebagai larutan uji.

Ukur serapan masing-masing larutan menggunakan *Spektrofotometer Serapan Atom*, lakukan pengulangan pengukuran yang sama untuk masing-masing larutan untuk mendapatkan hasil pembacaan yang stabil.

Buat kurva antara serapan larutan baku elemen uji terhadap kadar elemen uji. Ekstrapolasikan garis pada kurva hingga memotong sumbu x. Jarak antara titik perpotongan tersebut dengan titik nol merupakan kadar elemen uji dalam larutan uji.

Uji Spesifik

KADNIUM (Cd), TEMBAGA (Cu), BESI (Fe),
TIMBAL (Pb), NIKEL (Ni) DAN ZINK (Zn)

Larutan baku persediaan Buat larutan dengan kadar 5 µg per ml dari masing-masing elemen uji.

Larutan baku Masukkan masing-masing 10 µl, 20 µl dan 40 µl *Larutan baku persediaan* ke dalam tiga buah labu tentukur 10-ml. Ke dalam masing-masing labu, tambahkan 0,1 ml larutan *magnesium nitrat P* 10 mg per ml; 0,1 ml larutan *amonium dihidrogen fosfat P* 100 mg per ml; 0,6 ml *Asam nitrat bebas cemaran logam*; 0,4 ml *Asam klorida bebas cemaran logam* dan

0,4 ml *Asam sulfat bebas cemaran logam*, campur. Tambahkan 5,0 ml *Larutan uji 1* ke dalam masing-masing labu, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan uji 2 Masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml: 0,1 ml larutan *magnesium nitrat P* 10 mg per ml; 0,1 ml larutan *amonium dihidrogen fosfat P* 100 mg per ml; 0,6 ml *Asam nitrat bebas cemaran logam*; 0,4 ml *Asam klorida bebas cemaran logam* dan 0,4 ml *Asam sulfat bebas cemaran logam*, campur. Tambahkan 5,0 ml *Larutan uji 1*, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan blangko 2 Masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml: 0,1 ml larutan *magnesium nitrat P* 10 mg per ml; 0,1 ml larutan *amonium dihidrogen fosfat P* 100 mg per ml; 0,6 ml *Asam nitrat bebas cemaran logam*; 0,4 ml *Asam klorida bebas cemaran logam* dan 0,4 ml *Asam sulfat bebas cemaran logam*, campur. Tambahkan 5,0 ml *Larutan blangko 1*, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Prosedur Ukur kandungan Cd, Cu, Fe, Pb, Ni dan Zn menggunakan Spektrofotometer Serapan Atom dengan tungku grafit yang sesuai. Dalam waktu berurutan, ukur serapan *Larutan blangko 1*, *Larutan baku* dan *Larutan uji 2* masing-masing tidak kurang dari tiga kali pengukuran. Nilai serapan *Larutan blangko 2* sebagai koreksi dari nilai serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji 2*. Lakukan seperti pada prosedur *Penambahan baku* dalam metode *Prosedur umum* di atas. Parameter alat yang dapat digunakan seperti tertera pada *Tabel 1*.

ARSEN (As) DAN RAKSA (Hg)

Ukur kandungan arsen dan raksa terhadap larutan baku arsen atau raksa pada kadar yang diketahui menggunakan metode *Kalibrasi langsung* pada *Prosedur umum* di atas, dengan sistem otomatis pembentukan aliran uap hidrida berkesinambungan.

Untuk pengujian batas spesifikasi arsen 1 bpj dan raksa 1 bpj, buat tiga larutan baku kerja dengan kadar 5 ng per ml, 10 ng per ml dan 20 ng per ml untuk masing-masing elemen uji.

Nilai serapan larutan blangko secara otomatis sebagai koreksi nilai serapan larutan uji.

Arsen

Larutan blangko 3 Tambahkan 1,0 ml larutan *Kalium iodida P* 200 mg per ml ke dalam 19,0 ml *Larutan blangko 1*. Biarkan larutan pada suhu ruang selama 50 menit atau pada suhu 70° selama 4 menit.

Larutan uji 3 Tambahkan 1,0 ml larutan *Kalium iodida P* 200 mg per ml ke dalam 19,0 ml *Larutan uji 1*. Biarkan larutan pada suhu ruang selama 50 menit atau pada suhu 70° selama 4 menit.

Pereaksi asam 1 Asam klorida bebas cemaran logam.

Pereaksi pereduksi Larutan *natrium tetrahydroborat P* 6 mg per ml dalam *natrium hidroksida P* 5 mg per ml.

Parameter alat dapat digunakan seperti tertera pada *Tabel 2*.

Raksa

Larutan blangko 4 Lakukan seperti pada *Larutan blangko 3*.

Larutan uji 4 Lakukan seperti pada *Larutan uji 3*.

Pereaksi asam 2 Asam klorida bebas cemaran logam 515 mg per ml.

Pereaksi pereduksi 2 Larutan *timah(II) klorida P* 10 mg per ml dalam *Asam klorida bebas cemaran logam* 200 mg per ml.

Parameter alat dapat digunakan seperti tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

	As	Hg
Panjang gelombang (nm)	193,7	253,7
Lebar celah (nm)	0,2	0,5
Arus lampu (mA)	10	4
Laju alir pereaksi asam (ml per menit)	1,0	1,0
Laju alir pereaksi pereduksi (ml per menit)	1,0	1,0
Laju alir larutan blangko, baku, uji (ml per menit)	7,0	7,0
sel absorpsi	kuarsa (dipanaskan)	kuarsa (tidak dipanaskan)
Koreksi latar belakang	off	off
Laju alir nitrogen (liter per menit)	0,1	0,1

KOMPOSISI STEROL

Pemisahan Fraksi Sterol

Larutan pembanding A Timbang saksama sejumlah kolesterol dan larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 5% (b/v).

Larutan uji A Timbang saksama lebih kurang 5 g contoh uji dalam labu 250 ml. Tambahkan 50 ml *kalium hidroksida-etanol 2 N*, refluks secara perlahan dengan pengocokan kuat sampai terjadi penyabunan (larutan menjadi jernih). Lanjutkan pemanasan selama 20 menit, tambahkan 50 ml air dari atas kondensor. Dinginkan hingga suhu 30°. Pindahkan larutan ke dalam corong pisah 500 ml, bilas labu dengan air sampai volume kurang lebih 50 ml. Tambahkan lebih kurang 80 ml *eter P*, kocok kuat selama 30 detik dan biarkan memisah. [Catatan Emulsi dapat dihilangkan dengan menambahkan sedikit etanol atau methanol.] Pisahkan lapisan bawah fasa air dan kumpulkan ke dalam corong pisah yang lain. Lakukan ekstraksi kembali sebanyak dua kali pada fase air-etanol, menggunakan 60 - 70 ml *eter P* pada tiap kali ekstraksi. Kumpulkan ekstrak eter ke dalam corong pisah, cuci dengan air tiap kali 50 ml, sampai air pencuci tidak bersifat basa terhadap *fenolfthalein LP*. Saring fasa eter melalui *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam labu 250 ml yang sudah ditara, cuci corong dan kertas saring dengan sedikit *eter P*. Destilasi eter hingga menjadi beberapa ml, keringkan dengan pengering hampa udara atau dengan aliran *nitrogen P*. Sempurnakan pengeringan pada suhu 100° selama kurang lebih 15 menit, dinginkan dalam desikator dan

timbang. Larutkan zat tidak tersabunkan dalam kloroform *P* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 5%.

Larutan uji B Timbang 5 g minyak kanola dan lakukan seperti pada *Larutan uji A*, mulai dari "Tambahkan 50 ml kalium hidroksida-etanol 2 *N*".

Larutan uji C Timbang 5 g minyak biji bunga matahari dan lakukan seperti pada *Larutan uji A*, mulai dari "Tambahkan 50 ml kalium hidroksida-etanol 2 *N*".

Prosedur Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran toluen *P* dan aseton *P* (95 : 5) atau campuran heksana *P* dan eter *P* (65 : 35). Masukkan campuran dalam bejana kromatografi hingga tinggi larutan lebih kurang 1 cm. Tutup bejana dengan penutup yang sesuai, biarkan selama kurang lebih 30 menit. Garis penanda pada kertas saring yang dicelupkan ke dalam larutan dapat ditempatkan pada dinding dalam bejana. [Catatan Campuran Fase gerak sebaiknya diganti setiap kali pengujian untuk menjamin reproduktibilitas kondisi eluasi.]

Penjerap Campuran silika gel *P* dengan ukuran partikel 5 - 17 μm dan ketebalan lapisan 200 μm pada lempeng poliester 20 cm x 20 cm.

Prosedur Rendam Penjerap dalam kalium hidroksida-etanol 0,2 *N* selama 10 detik, keringkan dalam lemari asam selama 2 jam dan panaskan pada suhu 100° selama 1 jam. [Catatan Pindahkan dari alat pemanas tervalidasi dan simpan lempeng dalam desikator sampai waktunya digunakan. Lempeng harus digunakan dalam rentang waktu 15 hari. Lempeng kromatografi lapis tipis tanpa pengkondisian awal juga tersedia secara komersial.] Gunakan lempeng terpisah untuk masing-masing larutan uji.

Totolkan 0,3 ml *Larutan uji A* lebih kurang 2 cm dari tepi bawah dengan ukuran bercak sekecil mungkin dan sama untuk masing-masing bercak. Sejajar dengan bercak tersebut, totolkan 2 sampai 3 μl *Larutan pembanding A* pada ujung lempeng. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga mencapai lebih kurang 1 cm dari ujung atas lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada aliran udara panas [Catatan Hindari panas yang berlebihan.] atau dengan cara menempatkan lempeng dalam lemari asam. Semprot lempeng dengan 2,7-diklorofluoresin *P* 0,2% dalam etanol *P* dan amati di bawah sinar UV pada panjang gelombang 254 nm. [Catatan Lempeng yang dilapisi senyawa indikator UV juga tersedia secara komersial dengan tujuan penggunaan yang sama.] Pada masing-masing lempeng, tandai pita sterol yang sejajar dengan bercak *Larutan pembanding A*, termasuk pada daerah 2 - 3 mm di atas dan di bawah bercak yang sejajar dengan bercak *Larutan pembanding A*. Pindahkan silika gel pada bagian yang terdapat bercak ke atas penyaring kaca masir dengan septum berpori G3. Tambahkan 10 ml kloroform *P* panas, campur hati-hati dengan spatula logam, saring di bawah kondisi hampa udara, kumpulkan filtrat dalam labu yang dihubungkan dengan penyaring. Cuci residu dalam penyaring tiga kali masing-masing dengan 10 ml

eter *P* dan kumpulkan filtrat dalam labu yang sama. Uapkan filtrat hingga volume 4 - 5 ml, pindahkan larutan residu ke dalam tabung uji berujung runcing dan bertutup ulir yang sebelumnya sudah ditimbang, uapkan hingga kering dengan pemanasan perlahan melalui aliran nitrogen *P*. Larutkan residu dengan beberapa tetes aseton *P* dan uapkan kembali hingga kering. Panaskan pada suhu 105° selama lebih kurang 10 menit, dinginkan dalam desikator dan timbang.

Perlakukan *Larutan uji B* dan *Larutan uji C* sama seperti *Larutan uji A*.

Penetapan Sterol

Larutan Uji D Ke dalam tabung uji yang mengandung fraksi sterol yang telah dipisahkan dari contoh uji menggunakan kromatografi lapis tipis, tambahkan campuran piridin anhidrat *P*, heksametildisilazan *P* dan klorotrimetilsilan *P* (9:3:1) yang dibuat segar dengan perbandingan 50 μl untuk tiap mg sterol, hindarkan kondisi lembab. Sumbat tabung dengan rapat dan kocok hati-hati sampai sterol larut sempurna. Biarkan pada suhu ruang selama 15 menit dan sentrifugasi selama beberapa menit jika perlu. Gunakan beningan. [Catatan Kekeruhan tipis yang terbentuk adalah normal dan tidak menyebabkan anomali. Tetapi jika terbentuknya endapan putih keras atau terjadi warna merah muda menunjukkan adanya kelembaban atau kerusakan pereaksi. Jika hal ini terjadi, pengujian harus diulang.]

Larutan pembanding E Ke dalam 9 bagian sterol yang dipisahkan dari minyak kanola dengan kromatografi lapis tipis, tambahkan 1 bagian kolesterol. Lakukan yang sama seperti pada pembuatan *Larutan uji D*.

Larutan pembanding F Lakukan pemisahan sterol dari minyak biji bunga matahari dengan kromatografi lapis tipis. Perlakukan sama seperti *Larutan uji D*.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca atau leburan silika 0,25 sampai 0,32 mm x 20 sampai 30 m, yang dilapisi fasa diam G27 atau G36 dengan ketebalan 0,10 sampai 0,30 μm . Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 280°, 290° dan 260° $\pm$ 5°. Gunakan helium *P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan alir 20 - 35 cm per detik atau hidrogen *P* dengan kecepatan alir 30 sampai 50 cm per detik. Perbandingan celah 1:50 sampai 1 : 100. Suntikkan *Larutan pembanding E* dan *Larutan pembanding F*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi β -sitosterol 20 $\pm$ 5 menit dan semua puncak sterol yang ada terpisah. Kromatogram dari *Larutan pembanding E* menunjukkan empat puncak spesifik kolesterol, brassikasterol, kampesterol dan β -sitosterol; kromatogram dari *Larutan pembanding F* menunjukkan empat puncak spesifik kampesterol, stigmasterol, β -sitosterol dan Δ^7 - stigmasterol. Waktu retensi untuk sterol dengan pembanding β -sitosterol tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Waktu Retensi Relatif Sterol dengan Dua Kolom yang Berbeda

Identifikasi	Kolom G36	Kolom G27
Kolesterol	0,67	0,63
Brassikasterol	0,73	0,71
24-Metilen-kolesterol	0,82	0,80
Kampesterol	0,83	0,81
Kampestanol	0,85	0,82
Stigmasterol	0,88	0,87
Δ7-Kampesterol	0,93	0,92
Δ5,23-Stigmastadienol	0,95	0,95
Klerosterol	0,96	0,96
β-Sitosterol	1,00	1,00
Sitostanol	1,02	1,02
Δ5-Avenasterol	1,03	1,03
Δ5, 24-Stigmastadienol	1,08	1,08
Δ7-Stigmastenol	1,12	1,12
Δ7- Avenasterol	1,16	1,16

Prosedur Suntikkan secara terpisah dengan volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji D*, *Larutan pembanding E* dan *Larutan pembanding F*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak dari sterol. Hitung persentase dari masing-masing sterol dalam fraksi sterol contoh uji dengan rumus:

$$\left(\frac{A}{S}\right)100$$

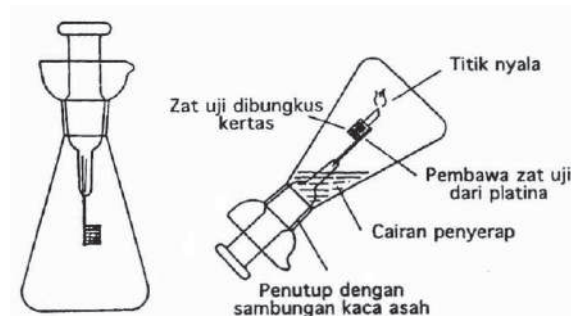
A adalah respons puncak komponen sterol dari contoh dan *S* adalah jumlah respons puncak komponen yang tertera dalam *Tabel 3*.

PEMBAKARAN DENGAN LABU OKSIGEN <501>

Prosedur pembakaran dengan labu oksigen merupakan langkah persiapan penetapan *Brom*, *Klor*, *Iodum*, *Selenium* dan *Belerang* dalam bahan obat. Pembakaran zat uji (biasanya senyawa organik) menghasilkan senyawa anorganik yang larut dalam air, yang dianalisis untuk unsur khusus menurut cara yang tertera dalam monografi atau menurut pengujian umum dalam lampiran.

Peringatan yang diberikan pada *Prosedur* sebagai tindakan pengamanan minimum dan ditekankan perlunya tindakan yang sangat hati-hati selama bekerja.

Alat Terdiri dari labu Erlenmeyer 500 ml ber dinding tebal atau labu yang lebih besar, bagian atas seperti mangkuk, dilengkapi dengan sumbat yang terbuat dari kaca asah, dengan pembawa zat uji, yang terdiri dari kawat platina tebal dan kuat dan sepotong kasa platina yang dilas, berukuran 2 cm x 1,5 cm.



Alat untuk Pembakaran dengan Labu Oksigen

Prosedur [Perhatikan Gunakan kaca mata pengaman dan gunakan perisai pengaman selama penetapan. Labu harus benar-benar bersih dan bebas dari pelarut organik.] Jika zat yang diuji padat, timbang zat di atas kertas saring bebas halida berukuran lebih kurang 4 cm², dan lipat kertas untuk membungkus zat. Jika zat yang diuji cairan, timbang dalam kapsul yang telah ditara; kapsul selulosa asetat digunakan untuk cairan dengan volume tidak lebih dari 200 µl, dan kapsul gelatin digunakan untuk cairan dalam volume besar [Catatan Kapsul gelatin mungkin mengandung campuran halida atau belerang dalam jumlah cukup besar. Jika kapsul seperti itu digunakan, lakukan penetapan blangko.] Masukkan zat uji bersama kertas saring pita sumbu ke dalam pembawa zat uji kasa platina. Masukkan cairan penyerap yang disebutkan dalam masing-masing monografi atau lampiran ke dalam labu, basahkan dengan air bagian sumbat yang berhubungan dengan labu, alirkan oksigen *P* dengan aliran yang cepat untuk mengusir udara dari labu, goyangkan labu untuk membantu cairan menyerap oksigen [Catatan Penjenuhan cairan dengan oksigen sangat perlu untuk kesempurnaan pembakaran.] Nyalakan pita sumbu dengan alat yang sesuai. Jika pita dinyalakan di luar labu, segera masukkan pembawa zat uji ke dalam labu, balikkan labu hingga cairan penyerap membentuk sekat di sekeliling sumbat dan pegang kuat-kuat sumbat di tempat. Jika pita dinyalakan dalam sistem tertutup, labu tidak perlu di balik. Setelah pembakaran sempurna kocok labu kuat-kuat, biarkan selama tidak kurang dari 10 menit dengan sekali-sekali dikocok. Lanjutkan penetapan menurut cara yang tertera pada masing-masing monografi atau lampiran.

PENETAPAN KADAR VITAMIN A <511>

METODE KIMIA

Cara ini digunakan untuk penetapan vitamin A dalam sediaan Farmakope. Lakukan penetapan secepat mungkin, upayakan seminimum mungkin dari pengaruh cahaya, oksigen dari udara dan zat pengoksidasi lain, sebaiknya menggunakan alat kaca aktinik rendah dan gas inert.

Pereaksi Khusus

Eter Gunakan *eter P* dalam waktu 24 jam setelah wadah dibuka.

Isopropanol Gunakan *isopropanol P* kualitas spektrofotometrik.

Alat

Hydrogenator Peralatan yang sesuai untuk hidrogenasi tekanan rendah dapat dirangkai dengan cara sebagai berikut: susun dalam rak atau klem tabung sentrifus 50 ml, yang dihubungkan secara seri dengan pipa kaca dan plastik inert, dan penutup kaca, polimer atau gabus yang sesuai (hindarkan seluruh penggunaan bahan karet). Gunakan satu tabung untuk blanko dan tabung lainnya untuk zat uji. Rangkai pipa pendispersi gas hingga hidrogen dikeluarkan sebagai gelembung pada dasar masing-masing tabung. Alirkan hidrogen pertama melalui tabung blanko dan kemudian melalui tabung zat uji.

Prosedur Timbang, hitung, atau ukur secara saksama sediaan uji setara dengan tidak kurang dari 0,15 mg retinol tetapi tidak boleh mengandung lemak lebih dari 1 g. Bila berbentuk kapsul, tablet atau bentuk padat lainnya yang tidak dapat disabunkan secara efisien dengan cara yang diberikan, refluks dalam 10 ml air di atas tangas uap selama lebih kurang 10 menit, hancurkan bagian padat yang masih tertinggal dengan batang pengaduk kaca tumpul, hangatkan selama lebih kurang 5 menit lagi.

Masukkan ke dalam labu kaca borosilikat yang sesuai, tambahkan 30 ml *etanol P*, dan 3 ml larutan *kalium hidroksida P* (9 dalam 10). Refluks dalam alat yang keseluruhannya terbuat dari kaca borosilikat selama 30 menit. Dinginkan larutan, tambahkan 30 ml air, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 4 g serbuk halus *natrium sulfat dekahidrat P*. Ekstraksi satu kali dengan 150 ml *eter P*, kocok selama 2 menit, bila terbentuk emulsi, ekstraksi lagi 3 kali, tiap kali dengan 25 ml *eter P*. Kumpulkan ekstrak eter, bila perlu cuci dengan 50 ml air dengan menggoyang perlahan-lahan. Ulangi pencucian tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air dengan menggoyang lebih kuat. Pindahkan ekstrak eter yang telah dicuci ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan *eter P* sampai tanda.

Uapkan 25,0 ml ekstrak eter sampai lebih kurang 5 ml. Tanpa pemanasan dan dengan bantuan aliran gas inert atau hampa udara, lanjutkan penguapan hingga lebih kurang 3 ml. Larutkan residu dalam *isopropanol P* secukupnya hingga kadar vitamin A setara 3 µg sampai 5 µg per ml atau memberikan serapan dalam rentang 0,5 hingga 0,8 pada panjang gelombang 325 nm. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 310 nm, 325 nm dan 334 nm menggunakan sel kuarsa dan gunakan *isopropanol P* sebagai blanko.

JIKA MENGANDUNG TOKOFEROL Ukur saksama sejumlah zat uji atau timbang saksama tidak kurang dari 5 tablet atau kapsul yang telah digerus, masukkan ke dalam labu kaca borosilikat. Refluks dalam alat yang keseluruhannya terbuat dari kaca borosilikat dengan 30 ml *etanol P* dan 3 ml larutan *kalium hidroksida P* (9 dalam 10) selama 30 menit. Tambahkan 2,0 g *asam sitrat monohidrat P* melalui kondenser, bilas dinding pendingin

dengan 10 ml air. Dinginkan, pindahkan larutan ke dalam corong pisah dengan bantuan 20 ml air. Tambahkan 4 g serbuk halus *natrium sulfat dekahidrat P*. Ekstraksi satu kali dengan 150 ml *eter P*, dan jika terbentuk emulsi, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 25 ml *eter P*. Kumpulkan ekstrak eter, bila perlu cuci dengan 50 ml air dengan menggoyang perlahan-lahan. Ulangi pencucian tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air dengan menggoyang lebih kuat. Pindahkan ekstrak eter yang telah dicuci ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan *eter P* sampai tanda. Pipet 100 ml ekstrak eter, masukkan ke dalam corong pisah, cuci satu kali dengan 50 ml larutan *kalium hidroksida P* (1 dalam 33), bila perlu tambahkan *etanol P* untuk memecahkan emulsi yang terbentuk. Cuci dengan 50 ml air dengan menggoyangkan perlahan-lahan. Ulangi pencucian tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air dengan menggoyang lebih kuat. Pindahkan ekstrak eter yang telah dicuci ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *eter P* sampai tanda.

Uapkan 50,0 ml ekstrak eter yang tidak tersabunkan hingga lebih kurang 5 ml. Hilangkan sisa eter tanpa pemanasan dan dengan bantuan aliran gas inert atau hampa udara, pindahkan residu eter. Larutkan residu dalam 50,0 ml *isopropanol P*.

Bagian yang terhidrogenasi Pipet 15 ml larutan *isopropanol P* ke dalam tabung sentrifuga 50-ml, tambahkan lebih kurang 200 mg katalis *paladium P*, aduk dengan batang pengaduk kaca dan hidrogenasi selama 10 menit dalam *Hydrogenator*. Gunakan *isopropanol P* sebagai blanko. Tambahkan lebih kurang 300 mg *tanah silika untuk kromatografi P*, aduk dengan batang pengaduk kaca, sentrifus segera hingga larutan jernih.

Pipet 1 ml larutan, uapkan pelarutnya, larutkan residu dalam 1 ml *kloroform P*, tambahkan 10 ml *asam fosfomolibdat P LV*, tidak terbentuk warna hijau biru. [Catatan Bila terjadi warna hijau biru, ulangi hidrogenasi dengan waktu lebih lama, atau gunakan katalisator yang baru.]

Ke dalam dua labu terpisah, pipet masing-masing sejumlah volume sama *Bagian yang terhidrogenasi* dan larutan *isopropanol P* tanpa perlakuan, tambahkan *isopropanol P* secukupnya hingga kadar vitamin A setara 3 - 5 µg per ml. Ukur serapan dalam rentang 0,5 - 0,8 pada 325 nm. Ukur serapan larutan *isopropanol P* tanpa perlakuan terhadap larutan *Bagian yang terhidrogenasi* sebagai blanko pada panjang gelombang 310 nm, 325 nm dan 334 nm menggunakan kuvet atau sel kuarsa.

Perhitungan Hitung kadar Vitamin A dengan rumus:

$$\text{Kadar (dalam mg)} = \frac{0,549 A_{325}}{LC}$$

A_{325} adalah serapan pada panjang gelombang 325 nm; L adalah panjang sel, dalam cm; C adalah jumlah sediaan uji dalam g, kapsul atau tablet dalam tiap 100 ml larutan akhir *isopropanol P*, pada A_{325} mempunyai harga tidak kurang dari $[A_{325}]/1,030$ dan tidak lebih dari $[A_{325}]/0,970$, dimana $[A_{325}]$ adalah serapan pada 325 nm yang telah dikoreksi dengan rumus:

$$[A_{325}] = 6,815 A_{325} - 2,555 A_{310} - 4,260 A_{334}$$

A adalah serapan pada masing-masing panjang gelombang.

Jika $[A_{325}]$ mempunyai harga kurang dari $A_{325}/1,030$, gunakan rumus berikut:

$$\text{Kadar (dalam mg)} = \frac{0,549 A_{325}}{LC}$$

Tiap mg Vitamin A (alkohol) setara dengan 3333 unit Vitamin A FI.

Rentang kepercayaan Rentang batas kesalahan yang menunjukkan tingkat ketidak sesuaian yang diharapkan pada hasil dari laboratorium yang berbeda pada $P = 0,05$, adalah kira-kira $\pm 8\%$.

METODE KROMATOGRAFI

Prosedur kromatografi cair kinerja tinggi berikut digunakan untuk penetapan vitamin A. Jika pada prosedur disebutkan menggunakan ester vitamin A (retinil asetat atau retinil palmitat), gunakan sesuai bentuk kimia yang ada dalam bahan baku. Gunakan alat gelas aktinik rendah.

Baku pembanding Vitamin A BPFI; Pada saat digunakan, gunting ujung kapsul, keluarkan dan timbang larutan. Buang bagian yang tidak digunakan setelah kapsul dibuka. Simpan dalam wadah tertutup rapat, simpan pada tempat dingin dan kering atau pada lemari pendingin, lindungi dari cahaya. [Catatan Gunakan Vitamin A BPFI, semua bentuk *trans* retinil asetat, untuk penetapan bentuk sediaan farmasi yang pada etiket mencantumkan mengandung retinol atau ester Vitamin A (retinil asetat atau retinil palmitat).]

Fase gerak Gunakan *n*-heksan *P*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah retinil palmitat dan Vitamin A BPFI, larutkan dalam *n*-heksana *P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 7,5 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Vitamin A BPFI, larutkan dalam *n*-heksana *P*, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif hingga kadar retinil asetat lebih kurang 15 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama zat setara lebih kurang 15 mg ester vitamin A (retinil asetat atau retinil palmitat), masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *n*-heksana *P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan *n*-heksana *P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 325 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L8*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R , antara retinil asetat dan retinil palmitat tidak kurang dari 10; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak retinil asetat dari Larutan baku dan respons puncak retinil asetat atau retinil palmitat dari Larutan uji. Hitung jumlah dalam mg, vitamin A setara dengan retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam bagian vitamin A yang digunakan dengan rumus:

$$0,872 CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

0,872 adalah faktor konversi retinil asetat dari vitamin A terhadap kesetaraan retinol; C adalah kadar Vitamin A BPFI, dalam mg per ml Larutan baku; D adalah faktor pengenceran Larutan uji, dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ester retinil dari Larutan baku dan Larutan uji. [Catatan Respons molar retinil asetat dan retinil palmitat adalah setara.]

PENETAPAN KADAR ANTIBIOTIK SECARA IODOMETRI <521>

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar sebagian besar senyawa antibiotik penisilin dan bentuk sediaannya yang tercantum dalam Farmakope, dan titrasi iodometri merupakan metode yang paling sesuai.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Baku Pembanding FI seperti tertera pada masing-masing monografi, yang telah dikeringkan dengan cara seperti yang tertera dalam monografi, larutkan dalam pelarut seperti tertera pada Tabel Pelarut dan Kadar Akhir, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga kadar tertentu lebih kurang seperti yang tertera dalam Tabel. Pipet masing-masing 2 ml larutan ini ke dalam dua labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca.

Tabel Pelarut dan Kadar Akhir

Antibiotik	Pelarut*	Kadar akhir per ml
Amoksisilin	Air	1,0 mg
Ampisilin	Air	1,25 mg
Ampisilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Kloksasilin Natrium	Air	1,25 mg
Siklasilin	Air	1,0 mg
Dikloksasilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Metisilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Nafsilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Oksasilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Penisilin G Kalium	Dapar nomor 1	2000 unit
Penisilin G Natrium	Dapar nomor 1	2000 unit
Penisilin V Kalium	Dapar nomor 1	2000 unit
Fenetisilin Kalium	Dapar nomor 1	2000 unit

* Kecuali dinyatakan lain, *Dapar* adalah *Dapar fosfat* seperti tertera pada *Media dan Pengencer* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi*

<131>, kecuali tidak perlu dilakukan sterilisasi sebelum digunakan.

Larutan uji Kecuali dinyatakan dalam masing-masing monografi, timbang saksama sejumlah tertentu zat uji, larutkan dalam pelarut seperti tertera pada *Tabel Pelarut dan Kadar Akhir*, dan encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga kadar tertentu lebih kurang seperti tertera pada *Tabel*. Pipet masing-masing 2 ml larutan ini ke dalam dua labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca.

Prosedur Inaktivasi dan titrasi Pada 2,0 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam labu terpisah, masing-masing tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1,0 N*, campur dengan menggoyang labu, dan biarkan selama 15 menit. Ke dalam tiap labu tambahkan 2,0 ml *asam klorida 1,2 N* dan 10,0 ml *iodum 0,01 N LV*, segera tutup labu, biarkan selama 15 menit. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,01 N LV*. Pada saat mendekati titik akhir, tambahkan 1 tetes *pasta kanji-iodida LP*, lanjutkan titrasi hingga warna biru hilang.

Penetapan blangko Ke dalam labu berisi 2,0 ml *Larutan baku* tambahkan 10,0 ml *iodum 0,01 N LV*. Bila *Larutan baku* mengandung amoksisilin atau ampicilin, segera tambahkan 0,1 ml *asam klorida 1,2 N*. Segera titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,01 N LV*. Pada saat mendekati titik akhir, tambahkan 1 tetes *pasta kanji-iodida LP*, dan lanjutkan titrasi sampai warna biru hilang. Lakukan dengan cara yang sama untuk labu berisi 2,0 ml *Larutan uji*.

Perhitungan Hitung kesetaraan (F) dalam mikrogram (atau unit) tiap ml *natrium tiosulfat 0,01 N* yang digunakan oleh *Larutan baku*, dengan rumus :

$$\frac{(2CP)}{(B - I)}$$

C adalah kadar *Baku Pembandingan* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi, dalam µg (atau unit) per mg *Baku Pembandingan*; B adalah volume dalam ml, *natrium tiosulfat 0,01 N* yang digunakan dalam *Penetapan blangko*; I adalah volume dalam ml, *natrium tiosulfat 0,01 N* yang digunakan dalam *Inaktivasi dan titrasi*. Hitung potensi zat uji dengan rumus seperti tertera dalam masing-masing monografi.

PENETAPAN KADAR BARBITURAT <531>

Baku internal, Larutan baku internal, Larutan baku dan Larutan uji. Buat seperti tertera pada masing-masing monografi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 0,9 m x 4 mm berisi 3 % bahan pengisi fase cair *G10* pada penyangga *S1A* dengan ukuran partikel 80 mesh hingga 100 mesh.

Pertahankan suhu kolom pada suhu $200^{\circ}\pm 10^{\circ}$, injektor dan detektor masing-masing pada suhu lebih kurang 225° . Jika perlu suhu kolom dapat bervariasi dalam batas tersebut, hingga memenuhi spesifikasi *Kesesuaian sistem* dan diperoleh waktu retensi yang sesuai. Gunakan gas pembawa yang sesuai, seperti nitrogen kering, dengan laju aliran yang sesuai, 60 - 80 ml per menit. Lakukan penyuntikan langsung pada kolom.

[Catatan Jika pada alat tidak terdapat sarana untuk penyuntikan langsung pada kolom, gunakan tempat penyuntikan yang dilapisi kaca yang telah dicuci berturut-turut dengan larutan penguji asam kromat, air, metanol, kloroform, larutan trimetilklorosilan dalam kloroform (1 dalam 10), dan kloroform.]

Kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan *Larutan baku* lima kali ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Simpangan baku relatif untuk R_s tidak lebih dari 1,5%. Resolusi, R , antara asam barbiturat dan *Baku internal* tidak kurang dari harga yang diberikan dalam masing-masing monografi, dan faktor ikutan, T , untuk kedua puncak tersebut masing-masing tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah senyawa barbiturat atau asam barbiturat dari *Larutan uji* dengan rumus seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. R_U adalah perbandingan respons puncak asam barbiturat terhadap *Baku internal* dari *Larutan uji*; Q_S adalah perbandingan bobot asam barbiturat dan *Baku internal* dalam *Larutan baku*; C adalah kadar dalam mg per ml *Baku internal* dalam *Larutan baku internal*; R_S adalah perbandingan respons puncak asam barbiturat terhadap *Baku internal* dalam *Larutan baku*.

PENETAPAN KADAR GARAM BASA NITROGEN ORGANIK <541>

Larutan baku Kecuali dinyatakan lain, timbang saksama sejumlah *Baku Pembandingan Farmakope Indonesia (BPFI)*, larutkan dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70) hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml, dihitung terhadap zat anhidrat.

Larutan uji Jika bentuk tablet, timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg zat aktif, dan pindahkan ke dalam corong pisah 125 ml; atau jika bentuk cair, ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 25 mg zat aktif, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml. Ke dalam corong pisah tambahkan 20 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350 ml), dan kocok kuat selama 5 menit. Tambahkan 20 ml eter *P*, kocok hati-hati, saring lapisan asam ke dalam corong pisah 125 ml kedua. Kocok lapisan eter dua kali, tiap kali dengan 10 ml

larutan asam sulfat P (1 dalam 350), saring tiap lapisan asam ke dalam corong pisah 125 ml kedua dan buang lapisan eter. Pada ekstrak asam tambahkan 10 ml *natrium hidroksida* LP dan 50 ml eter P, kocok hati-hati, pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah 125 ml ketiga berisi 50 ml eter P. Kocok corong pisah ketiga hati-hati, buang lapisan air, cuci larutan eter, pada corong pisah kedua dan ketiga berturut-turut dengan 20 ml air, buang lapisan air. Ekstraksi kedua larutan eter masing-masing dengan 20 ml, 20 ml, dan 5 ml larutan asam sulfat P (1 dalam 70). Lakukan ekstraksi pada corong pisah ketiga lebih dahulu, setelah itu corong pisah kedua. Campur ekstrak asam dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan asam sampai tanda.

[Catatan Heksana atau heptana dapat dipakai sebagai pengganti eter jika perbandingan distribusi basa nitrogen antara air dengan heksana, atau air dengan heptana, memberikan ekstraksi sempurna dengan fase gerak.]

Prosedur Kecuali dinyatakan lain, encerkan masing-masing 5,0 ml Larutan baku dan Larutan uji dengan larutan asam sulfat P (1 dalam 70) hingga 100,0 ml dan tetapkan serapan tiap larutan pada panjang gelombang tertentu menggunakan larutan asam sulfat P (1 dalam 70) sebagai blangko. Hitung hasil penetapan kadar seperti tertera pada tiap monografi; A_S dan A_U berturut-turut adalah serapan Larutan baku dan Larutan uji.

PENETAPAN KADAR GULA DARAH <551>

Kadar gula darah dapat ditetapkan dengan salah satu cara di bawah ini.

A. Cara Tembaga (II) Iodida

Pereaksi

Larutan zink sulfat asam Larutkan 12,5 g zink sulfat P dalam lebih kurang 200 ml air, tambahkan 31,25 ml asam sulfat 1 N dan air secukupnya hingga 1000,0 ml. ukur seksama 50 ml larutan, tambahkan 3 tetes *fenoltalein* LP. Titrasi perlahan-lahan sambil terus menerus diaduk dengan campuran yang terdiri dari 81 ml *natrium hidroksida* 1 N dan air secukupnya hingga 100,0 ml: terjadi warna merah jambu stabil. Diperlukan tidak kurang dari 6,2 ml dan tidak lebih dari 6,3 ml.

Prosedur Masukkan 1 ml darah dan 8 ml Larutan zink sulfat asam ke dalam labu atau tabung reaksi. Tambahkan 1 ml campuran yang terdiri dari 81 ml *natrium hidroksida* 1 N dan air secukupnya hingga 100,0 ml, tutup, kocok kuat-kuat, biarkan selama beberapa menit, saring melalui penyaring kering ke dalam labu. Pada 5 ml tembaga(II) iodida alkali LP dalam tabung reaksi diameter 25 mm, panjang 200 mm, tambahkan 2 ml hingga 5 ml filtrat yang telah diukur saksama, campur perlahan-lahan, tutup labu tidak terlalu rapat. Tempatkan pada rak logam yang dibuat sedemikian rupa hingga tabung tidak bergoyang selama pemanasan dalam tangas air. Masukkan dalam tangas air sedalam lebih kurang 10 cm, panaskan selama 20 menit. Dinginkan cepat dengan air hingga suhu dibawah 30°

sambil mencegah guncangan. Asamkan dengan 5 ml asam sulfat 1 N, campur perlahan-lahan, biarkan selama tidak kurang dari 1 menit. Titrasi dengan *natrium tiosulfat* 0,005N LV segar menggunakan indikator 1 ml *kanji* LP. Lakukan penetapan blangko dengan mengganti filtrat darah dengan air. Hitung jumlah glukosa dalam g per 1000 ml darah dengan rumus :

$$\frac{V \times 1,13}{F}$$

V adalah jumlah dalam ml *natrium tiosulfat* 0,005 N LV yang diperlukan; F adalah jumlah dalam ml filtrat darah yang digunakan.

B. Cara Mikro Kalium Heksasianoferrat (III)

Pereaksi

Campuran oksalat-fluorida Campur hati-hati 6 g kalium oksalat P dengan 4 g *natrium fluorida* P bebas nitrat.

Larutan kadmium sulfat asam Larutkan 26 g kadmium sulfat P dalam 127 ml asam sulfat 1 N dan air secukupnya hingga 1000,0 ml.

Larutan natrium hidroksida Pada 55 ml *natrium hidroksida* 1 N tambahkan air secukupnya hingga 100,0 ml.

Kalium heksasianoferrat (III) 0,005 M basa Larutkan 1,645 g kalium heksasianoferrat (III) P dan 28,60 g *natrium karbonat* P dalam air secukupnya hingga 1000,0 ml. simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Larutan zink Larutkan 50 mg zink sulfat P dan 250 g *natrium klorida* P dalam air secukupnya hingga 1000,0 ml.

Larutan kalium iodida Larutkan 15 g kalium iodida P dalam air untuk injeksi P secukupnya hingga 100,0 ml. Simpan dalam botol bersumbat kaca terlindung cahaya.

Larutan asam asetat Larutkan 3 g asam asetat glasial P dalam air secukupnya hingga 100,0 ml.

Pengujian terhadap pereaksi Pada 3 ml campuran segar Larutan zink dan Larutan kalium iodida (6:1), tambahkan 2 ml Larutan asama asetat dan 3 sampai 6 tetes *kanji* LP, tidak terjadi warna biru dalam 1 menit. Tambahkan 0,02 ml kalium heksasianoferrat (III) 0,005 M basa: terjadi warna biru lemah yang nyata.

Larutan uji Masukkan 10,4 ml air ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan dengan pipet mikro skala 0,1 ml, darah yang sebelumnya disiapkan dengan menambahkan 80 mg Campuran oksalat-fluorida per 10 ml darah. Bilas pipet hati-hati dengan cairan yang terdapat dalam tabung sentrifuga dengan pengisapan dan pengeluaran cepat. Tambahkan 1 ml Larutan kadmium sulfat asam, campur, tambahkan tetes demi tetes 0,5 ml Larutan *natrium hidroksida* sambil dikocok, biarkan selama beberapa menit, sentrifus dengan kecepatan tinggi. Enap tuangkan sesempurna mungkin ke dalam labu Erlenmeyer.

Larutan pembanding Pada waktu bersamaan buat campuran yang terdiri dari 10,5 ml air, 1 ml *Larutan kadmium sulfat asam* dan 0,5 ml *Larutan natrium hidroksida*.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 30 ml dan 10 ml *Larutan pembanding* ke dalam labu Erlenmeyer 30 ml yang lain. Pada masing-masing labu tambahkan 2 ml *kalium heksasianoferat (III) 0,005 M basa*. Panaskan kedua labu di atas tangas air selama 20 menit, dinginkan dengan air dingin tanpa dikocok. Pada masing-masing labu tambahkan 3 ml campuran *Larutan zink* dan *Larutan kalium iodida (6:1)*, kocok, kemudian tambahkan 2 ml *Larutan asam asetat*, biarkan selama 5 menit. Titrasi dengan *natrium tiosulfat*

0,005 N LV dengan indikator *kanji LP* menggunakan buret mikro skala 0,01 ml. Hitung kadar gula darah dalam g glukosa per 1000 ml darah, dalam *Tabel hubungan antara kadar gula darah dengan nilai N*. Nilai N dihitung dengan rumus:

$$N = \frac{(n - n') \times 12}{10}$$

n adalah volume dalam ml *natrium tiosulfat 0,005 N* yang digunakan beningan yang mengandung darah;

n' adalah volume dalam ml *natrium tiosulfat 0,005 N* yang digunakan dalam larutan pembanding.

Tabel hubungan antara kadar gula darah dengan nilai N

Satuan	Persepuluhan	Perseratusan									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0		0,02	0,03	0,05	0,07	0,08	0,10	0,12	0,14	0,15
0	1	0,17	0,19	0,20	0,22	0,24	0,25	0,27	0,29	0,31	0,32
0	2	0,34	0,36	0,38	0,39	0,41	0,43	0,45	0,47	0,48	0,50
0	3	0,52	0,54	0,56	0,57	0,59	0,61	0,63	0,65	0,66	0,68
0	4	0,70	0,72	0,74	0,75	0,77	0,79	0,81	0,83	0,84	0,86
0	5	0,88	0,90	0,92	0,93	0,95	0,97	0,99	1,01	1,02	1,04
0	6	1,06	1,08	0,10	1,11	1,13	1,15	1,17	1,19	1,20	1,22
0	7	1,24	1,25	1,27	1,29	1,31	1,32	1,34	1,36	1,38	1,39
0	8	1,41	1,43	1,45	1,46	1,45	1,50	1,52	1,54	1,55	1,57
0	9	1,59	1,61	1,67	1,64	1,66	1,68	1,70	1,72	1,73	1,75

PENETAPAN KADAR KALSIFEROL <561>

METODE KROMATOGRAFI

Prosedur kromatografi cair kinerja tinggi berikut adalah digunakan untuk penetapan Vitamin D sebagai kolekalsiferol atau sebagai ergokalsiferol, yang merupakan salah satu kandungan sediaan multi vitamin.

Selama penetapan, lindungi larutan yang mengandung atau yang diperoleh dari bahan uji, dan Baku Pembanding terhadap udara dan cahaya. Sebaiknya menggunakan lapisan gas inert dan alat gelas rendah aktinik.

Baku pembanding [Catatan Gunakan *Ergokalsiferol BPFI* atau *Kolekalsiferol BPFI* untuk penetapan kadar sediaan farmasi yang pada etiket mengandung vitamin D sebagai *ergokalsiferol* atau *kolekalsiferol*.] *Kolekalsiferol BPFI*; *Δ4,6-Kolestadienol BPFI*; *Ergokalsiferol BPFI*; *Vitamin D BPFI* untuk *Kesesuaian Sistem pada Penetapan Kadar*. Simpan ditempat yang dingin, terlindung cahaya. Biarkan mencapai suhu kamar sebelum ampul

dibuka. Gunakan zat segera, dan buang sisa yang tidak terpakai.

Pereaksi dan larutan khusus

Eter Gunakan *etil eter P*. Gunakan dalam waktu 24 jam setelah wadah dibuka.

Heksan dehidrat Siapkan kolom kromatografi dengan mengisi tabung kromatografi berukuran 60 x 8 cm dengan 500 g tanah silika untuk kromatografi, ukuran 50 µm hingga 250 µm, yang diaktifkan dengan pengeringan pada suhu 150° selama 4 jam seperti tertera pada *Kromatografi adsorpsi kolom* dalam *Kromatografi <931>*. Tuangkan 500 ml *heksan P* melalui kolom, dan kumpulkan eluat dalam labu bertutup kaca.

Larutan hidroksitoluen terbutilasi Larutkan sejumlah hidroksitoluen terbutilasi dalam heksan untuk kromatografi hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan kalium hidroksida dalam air Larutkan 500 mg *kalium hidroksida P* dalam 500 ml air yang baru dididihkan, campur dan dinginkan. Buat larutan ini segar setiap hari.

Larutan kalium hidroksida etanol Larutkan 3 g kalium hidroksida P dalam 50 ml air yang baru dididihkan, tambahkan 10 ml etanol P, encerkan dengan air yang baru dididihkan hingga 100 ml, campur. Buat larutan ini segar setiap hari.

Larutan natrium askorbat Larutkan 3,5 g asam askorbat P dalam 20 ml natrium hidroksida 1 N. Buat larutan ini segar setiap hari.

Larutan natrium sulfida Larutkan 12 g natrium sulfida P dalam 20 ml air, encerkan dengan gliserin P hingga 100 ml.

Fase gerak A Buat campuran asetonitril P- metanol P-air (25:25:1). Jumlah air dan laju aliran dapat diubah-ubah agar memenuhi persyaratan *Kesesuaian sistem*.

Fase gerak B Buat campuran *n-amil alkohol P* dalam heksan dehidrat P (3 dalam 1000). Perbandingan komponen dan laju aliran dapat diubah-ubah agar memenuhi persyaratan *Kesesuaian sistem*.

Larutan baku internal Timbang saksama 15 mg $\Delta 4,6$ -Kolestadienol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan campuran toluen P dan Fase gerak B (1 dalam 10) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Ergokalsiferol BPFI atau Kolekalsiferol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam toluen P tanpa pemanasan, tambahkan toluen P sampai tanda. Pipet 10 ml larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan toluen P sampai tanda. Buat larutan persediaan segar setiap hari.

Penetapan Kadar

Untuk larutan mengandung minyak Timbang saksama sejumlah zat, sebaiknya lebih dari 500 mg dan setara dengan lebih kurang 125 μ g kolekalsiferol atau ergokalsiferol (5000 unit FI). Tambahkan 1 ml Larutan natrium askorbat, 25 ml etanol P, dan 2 ml Larutan kalium hidroksida dalam air, campur.

Untuk kapsul atau tablet Refluks tidak kurang dari 10 kapsul atau tablet dengan campuran 10 ml Larutan natrium askorbat dan 2 tetes Larutan natrium sulfida di atas tangas uap selama 10 menit, hancurkan setiap padatan yang tertinggal dengan batang pengaduk kaca tumpul, dan lanjutkan pemanasan selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 25 ml etanol P dan 3 ml Larutan kalium hidroksida dalam air, dan campur.

Untuk sediaan kering dan dispersi dalam air Timbang saksama sejumlah zat, sebaiknya lebih dari 500 mg dan setara dengan lebih kurang 125 μ g kolekalsiferol atau ergokalsiferol (5000 unit FI). Tambahkan sedikit demi sedikit, sambil digoyang perlahan, 25 ml etanol P, 5 ml Larutan natrium askorbat dan 3 ml Larutan kalium hidroksida dalam air, dan campur.

Penyabunan dan ekstraksi Refluks sejumlah zat di atas tangas uap selama 30 menit. Dinginkan segera di bawah air mengalir, dan pindahkan campuran yang sudah tersabunkan ke dalam corong pisah, bilas labu penyabunan dua kali, tiap kali dengan 15 ml air, 10 ml etanol P dan dua kali, tiap kali dengan 50 ml eter P.

Kocok kuat campuran yang sudah tersabunkan dan bilas selama 30 detik, diamkan sampai kedua lapisan jernih. Pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah kedua, tambahkan campuran 10 ml etanol P dan 50 ml heksan P, kocok kuat. Biarkan memisah, pindahkan fase air ke dalam corong pisah ketiga, dan pindahkan fase heksan ke corong pisah pertama, bilas corong pisah kedua 2 kali, tiap kali dengan 10 ml heksan P, tambahkan bilasan ke corong pisah pertama. Kocok fase air dalam corong pisah ketiga dengan 50 ml heksan P dan tambahkan fase heksan ke corong pisah pertama. Cuci gabungan ekstrak eter-heksan dengan mengocok kuat tiga kali, tiap kali dengan Larutan kalium hidroksida etanol, cuci secara kuat dengan 50 ml air sampai pencucian terakhir netral terhadap fenolftalein P. Tiriskan sisa tetesan air dari gabungan ekstrak eter-heksan, masukkan dua lembar kertas saring 9 cm dalam bentuk pita-pita ke dalam corong pisah dan kocok. Pindahkan ekstrak eter-heksan yang sudah dicuci ke dalam labu alas bundar, bilas corong pisah dan kertas dengan heksan P. Gabungkan bilasan heksan dengan ekstrak eter-heksan, tambahkan 5,0 ml Larutan baku internal dan 100 μ l Larutan hidroksitoluen terbutilasi dan campur. Uapkan sampai kering dalam hampa udara dengan menggoyang dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 40°. Dinginkan di bawah air mengalir dan tambahkan gas nitrogen secukupnya untuk memulihkan kembali tekanan atmosfer. Segera larutkan residu dalam 5,0 ml campuran asetonitril P-metanol P dengan perbandingan volume yang sama atau dalam sejumlah tertentu campuran asetonitril P-metanol P hingga kadar vitamin D lebih kurang 25 μ g per ml, untuk mendapatkan Larutan uji.

Sistem kromatografi Gunakan kromatografi yang dioperasikan pada suhu kamar dilengkapi dengan detektor ultra violet pada 254 nm, kolom pembersih baja tahan karat ukuran 30 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L7 dan menggunakan Fase gerak A dan kolom analitik baja tahan karat ukuran 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L3 dan menggunakan Fase gerak B.

Uji kesesuaian sistem kolom pembersih Pipet 5 ml Larutan baku ke dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan pendingin refluks, tambahkan 2 atau 3 butir hablur hidroksitoluen terbutilasi. Alirkan gas nitrogen dan panaskan di atas tangas air pada suhu 90° dalam cahaya redup dan di bawah atmosfer nitrogen selama 45 menit, untuk mendapatkan larutan yang mengandung vitamin D dan pre-vitamin D. Dinginkan, tambahkan 10,0 ml Larutan baku internal, campur, uapkan hingga kering dalam hampa udara dengan menggoyang dalam tangas air pada suhu tidak lebih 40°. Dinginkan di bawah air mengalir, dan alirkan gas nitrogen secukupnya untuk memulihkan kembali tekanan atmosfer. Segera larutkan residu dalam 10,0 ml campuran asetonitril P dan metanol P dengan perbandingan volume sama, campur. Suntikkan 500 μ l larutan ini ke dalam kolom pembersih, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur. Kromatogram menunjukkan adanya puncak dengan waktu retensi antara 5 menit dan 9 menit, sesuai dengan pemisahan satu puncak tunggal dari campuran vitamin D, pre-vitamin D, dan $\Delta 4,6$ -

Kolestadienol dari senyawa lain. Bila perlu, atur kandungan air atau parameter kerja lainnya seperti tertera pada *Fase gerak A*.

Uji kesesuaian sistem kolom analitik Masukkan lebih kurang 100 mg *Vitamin D BPFI* untuk *Kesesuaian Sistem pada Penetapan Kadar* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan campuran *toluen P-fase gerak B* (1 dalam 20) sampai tanda, campur. Refluks sejumlah larutan pada suhu 90° selama 45 menit dan dinginkan. Lakukan lima kali penyuntikan dari larutan ini, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara trans-kolekalsiferol dan pre-kolekalsiferol tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif untuk respons puncak kolekalsiferol tidak lebih dari 2,0%. [*Catatan Kromatogram yang diperoleh pada uji ini menunjukkan waktu retensi relatif lebih kurang 0,4 untuk pre-kolekalsiferol; 0,5 untuk trans-kolekalsiferol dan 1,0 untuk kolekalsiferol.*]

Kalibrasi

Faktor respons vitamin D Masukkan 4,0 ml *Larutan baku* dan 10,0 ml *Larutan baku internal* dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *Fase gerak B* sampai tanda, campur untuk mendapatkan *Larutan baku kerja*. Simpan *Larutan baku kerja* pada suhu tidak lebih dari 0°, simpan bagian yang tak digunakan untuk *Prosedur*. Suntikkan 200µl *Larutan baku kerja* ke dalam kolom analitik, ukur respons puncak untuk vitamin D dan Δ4,6-Kolestadienol. Waktu retensi relatif untuk Δ4,6-Kolestadienol lebih kurang 1,3. Hitung faktor respons, F_D , dengan rumus:

$$\frac{C_s}{(R_s \times C_R)}$$

C_s dan C_R berturut-turut adalah kadar vitamin D dan Δ4,6-Kolestadienol, dalam µg per ml, dalam *Larutan baku kerja*; dan R_s adalah perbandingan respons puncak vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol.

Faktor respons pre-vitamin D Pipet 4 ml *Larutan baku* ke dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan pendingin refluks, tambahkan 2 atau 3 butir hablur *hidroksitoluen terbutilasi*. Alirkan gas nitrogen P dan panaskan di atas tangas air pada suhu 90° dalam cahaya redup dan di bawah atmosfer nitrogen selama 45 menit, untuk mendapatkan larutan yang mengandung vitamin D dan pre-vitamin D. Dinginkan, pindahkan dengan bantuan *Fase gerak B* ke labu tentukur 100-ml yang berisi 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak B* sampai tanda, campur, diperoleh *Campuran kerja*. Suntikkan 200µl *Campuran kerja* ini ke dalam kolom analitik, dan ukur respons puncak untuk vitamin D, pre-vitamin D dan Δ4,6-Kolestadienol. Hitung kadar (C_s) vitamin D, dalam µg per ml, dalam *Campuran kerja* (dipanaskan) dengan rumus:

$$F_D C_R R's$$

C_R adalah kadar Δ4,6-Kolestadienol, dalam µg per ml, dan $R's$ adalah perbandingan respons puncak vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol. Hitung kadar (C'_{PRE}) pre-vitamin D, dalam µg per ml, dalam *Campuran kerja* dengan rumus:

$$C'_{PRE} = C_s - C's$$

Hitung faktor respons pre-vitamin D, F_{PRE} , dengan rumus:

$$(F_D R's C'_{PRE}) / (R'_{PRE} C's)$$

R'_{PRE} adalah perbandingan respons puncak pre-vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol. [*Catatan Nilai F_{PRE} ditetapkan dua kali pada hari yang berlainan, dapat digunakan untuk seluruh prosedur.*]

Prosedur Suntikkan 500µl *Larutan uji* ke dalam kolom pembersih, dan tampung dalam labu alas bulat fraksi yang keluar pada 0,7 - 1,3 relatif terhadap waktu retensi puncak campuran vitamin D seperti tertera pada *Uji kesesuaian sistem kolom pembersih*. Tambahkan 50µl *Larutan hidroksitoluen terbutilasi*, campur dan uapkan dalam hampa udara sampai kering dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 40° sambil digoyang. Dinginkan di bawah air mengalir dan alirkan gas nitrogen secukupnya untuk memulihkan kembali tekanan atmosfer. Segera larutkan residu dalam 5,0 ml campuran *toluen P- metanol P* (1 dalam 20). Suntikkan 200µl larutan ini ke dalam kolom analitik, rekam kromatogram dan ukur respons vitamin D, pre- vitamin D, dan Δ4,6-Kolestadienol. Hitung kadar kolekalsiferol ($C_{27}H_{44}O$) atau ergokalsiferol ($C_{28}H_{44}O$), dalam µg per ml, dalam *Larutan uji* dengan rumus:

$$(R''_D F_D + R''_{PRE} F_{PRE}) C''_R$$

R''_D adalah perbandingan respons puncak vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol; R''_{PRE} adalah perbandingan respons puncak pre-vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol; C''_R adalah kadar Δ4,6-Kolestadienol, dalam µg per ml *Larutan uji*.

METODE KIMIA

Prosedur berikut ini digunakan untuk penetapan vitamin D sebagai suatu kandungan dalam sediaan Farmakope.

Lakukan penetapan dengan cepat, selama percobaan dilakukan harus diusahakan agar paparan udara dan cahaya aktinik serendah mungkin, sebaiknya menggunakan lapisan gas inert dan peralatan gelas rendah aktinik.

Baku pembanding [*Catatan Gunakan Ergokalsiferol BPFI atau Kolekalsiferol BPFI untuk penetapan kadar sediaan farmasi yang pada etiket mengandung vitamin D sebagai ergokalsiferol atau kolekalsiferol.*] Kolekalsiferol BPFI; Ergokalsiferol BPFI.

Pereaksi dan larutan khusus

Tanah Fuller untuk kromatografi Gunakan tanah fuller untuk kromatografi yang mempunyai kandungan air dengan susut pengeringan antara 8,5% dan 9,0%.

Heksan P Gunakan *heksan P* seperti tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*, bila perlu didestilasi kembali agar memenuhi persyaratan tambahan berikut ini: *Kemurnian spektral* Ukur dalam kuvet 1 cm secara spektrofotometri pada 300 nm terhadap udara sebagai blangko; serapan tidak lebih dari 0,070.

Etilen diklorida Murnikan melalui kolom granul silika gel (20 mesh hingga 200 mesh).

Larutan kalium hidroksida Larutkan 500 g kalium hidroksida *P* dalam air hingga 1000 ml.

Larutan hidroksi toluen terbutilasi Larutkan 10 mg hidroksitoluen terbutilasi *P* dalam 100 ml etanol *P*. Buat larutan ini segar setiap hari.

Eter Gunakan eter yang baru didestilasi, buang 10% destilat awal dan destilat akhir.

Pereaksi warna Buat 2 larutan persediaan sebagai berikut:

Larutan A Keluarkan tanpa menimbang, seluruh kristal kering antimon triklorida *P* dari botol yang berisi 113 g zat yang belum pernah dibuka sebelumnya. Masukkan ke dalam labu yang berisi lebih kurang 400 ml *Etilen diklorida P*. Tambahkan lebih kurang 2 g *alumina anhidrat P*, campur, dan saring melalui kertas saring ke dalam wadah kaca jernih bersumbat kaca dan terkalibrasi pada 500 ml. Encerkan dengan *etilen diklorida P* sampai tanda, campur: serapan larutan tidak lebih dari 0,070, diukur dalam kuvet 20 mm pada 500 nm menggunakan spektrofotometer terhadap blangko *etilen diklorida P*.

Larutan B Campur di dalam lemari asam, 100 ml *asetil klorida P* dan 400 ml *etilen diklorida P*. Campur 45 ml *Larutan A* dan 5 ml *Larutan B* untuk mendapatkan *Pereaksi warna*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dan gunakan dalam 7 hari, buang pereaksi jika terbentuk warna.

Tabung Kromatografi

Kolom pertama Susun untuk mendapatkan peralatan kromatografi kolom menurun, sebuah tabung berdiameter dalam 2,5 cm, panjang lebih kurang 25 cm, dan menyempit menjadi berdiameter 8 mm sepanjang 5 cm pada ujung bawah, masukkan kaca masir berporositas besar atau sumbat kecil wol kaca pada batas penyempitan. Bagian yang menyempit dapat dilengkapi dengan kran plastik inert.

Kolom kedua Pilih tabung yang terdiri dari tiga bagian: 1. Bagian atas yang melebar, dengan diameter dalam 18 mm dan panjang lebih kurang 14 cm; 2. Bagian tengah dengan diameter dalam 6 mm dan panjang lebih kurang 25 cm, dan 3. Tabung bagian bawah yang menyempit dan runcing untuk pengeluaran dengan panjang lebih kurang 5 cm. Masukkan sumbat kecil wol kaca 1 cm di sebelah atas bagian yang menyempit.

Kolom kromatografi

Kolom pertama Pada lebih kurang 125 ml *isooktan P* pada botol bermulut lebar dan bertutup ulir, tambahkan

25 g *tanah silika untuk kromatografi*, dan kocok sampai terbentuk massa kental. Tambahkan 10 ml *polietilen glikol 600 P* tetes demi tetes sambil diaduk kuat. Buka tutup botol, kocok kuat selama 2 menit. Tuangkan lebih kurang setengah bagian massa kental ke dalam tabung kromatografi dan biarkan mengendap oleh gravitasi. Kemudian pasang pompa pengisap dan tambahkan sisa suspensi sedikit demi sedikit, dengan memampatkan setiap kali menggunakan alat penekan. Jika terbentuk permukaan yang padat, hentikan pompa pengisap dan tambahkan 2 ml *isooktan P*.

Kolom kedua Isi bagian tengah tabung dengan 3 g *tanah fuller untuk kromatografi P* yang agak kasar dengan bantuan pompa penghisap berdaya lemah (lebih kurang 125 mm raksa).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Baku pembanding*, larutkan dalam *isooktan P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml. Simpan dalam lemari pendingin. Pada saat penetapan, pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50 ml, uapkan pelarut dengan aliran *nitrogen P*, larutkan dan encerkan residu dengan *etilen diklorida P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang atau ukur saksama sejumlah contoh setara dengan tidak kurang dari 125 µg, tetapi sebaiknya setara dengan lebih kurang 250 µg ergokalsiferol (10.000 unit FI). Jika hanya ada sedikit atau tidak ada vitamin A sama sekali dalam contoh, tambahkan lebih kurang 1,5 mg vitamin A asetat (setara dengan 3000 unit FI) untuk memberikan pita pemandu dalam kromatografi berikutnya.

Untuk kapsul atau tablet, refluks tidak kurang dari 10 buah dalam 10 ml air di atas tangas uap selama lebih kurang 10 menit, hancurkan sisa padatan dengan batang pengaduk kaca dan hangatkan lagi selama 5 menit.

Tambahkan sejumlah volume *Larutan kalium hidroksida* sebanyak 2,5 ml untuk setiap gram contoh, tetapi tidak kurang dari total 3,0 ml. Tambahkan 10 ml *larutan hidroksi toluen terbutilasi* dan 20 ml *etanol P*. Refluks kuat di atas tangas uap selama 30 menit. Dinginkan, pindahkan campuran yang sudah tersabunkan ke dalam corong pisah, bilas labu penyabunan tiga kali tiap kali dengan 10 ml air kemudian bilas tiga kali tiap kali dengan 50 ml *eter P*, tambahkan setiap bilasan ke dalam corong pisah. Tambahkan lebih kurang 4 g *natrium sulfat dekahidrat P* ke dalam corong pisah, dan ekstraksi dengan mengocok selama 2 menit. Jika terbentuk emulsi, ekstraksi tiga kali tiap kali dengan 25 ml *eter P*. Gabungkan ekstrak eter, jika perlu cuci dengan 50 ml air sambil digoyang lemah. Ulangi pencucian beberapa kali dengan pengocokan lebih kuat, tiap kali menggunakan 50 ml air sampai pencucian terakhir tidak menunjukkan warna merah muda pada penambahan *fenolftalein LP*. Pindahkan ekstrak eter yang sudah dicuci ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *eter P* sampai tanda, campur. Pindahkan seluruh atau sejumlah volume yang diukur saksama yang mengandung 250 µg ke dalam gelas piala 400 ml berisi lebih kurang 5 g *natrium sulfat anhidrat P*. Aduk selama 2 menit, enaptuangkan larutan

ke dalam gelas piala kedua. Bilas natrium sulfat tiga kali tiap kali dengan 25 ml *eter P*, tambahkan tiap bilasan ke bagian utama. Uapkan di atas tangas uap hingga lebih kurang 30 ml, pindahkan konsentrat ke dalam labu penguapan alas bulat. Bilas gelas piala tiga kali tiap kali dengan 10 ml *eter P*, tambahkan bilasan ke dalam labu. Uapkan sisa pelarut dengan sempurna di atas tangas air pada suhu tidak lebih dari 400 dengan bantuan hampa udara, atau dengan aliran gas nitrogen pada suhu kamar. Larutkan residu dalam sedikit *heksan P*, pindahkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *heksan P* sampai tanda, campur untuk mendapatkan *Larutan uji*.

Prosedur

Kromatografi kolom pertama Segera setelah 2 ml isooktan P habis dari permukaan *Kolom pertama*, pipet 2 ml *Larutan uji* ke dalam kolom. Setelah meniskus *Larutan uji* mencapai permukaan kolom, tambahkan 2 ml pertama dari tiga kali 2 ml *heksan P*, tambahkan tiap bagian berturut-turut sebelum larutan habis masuk ke dalam kolom. Lanjutkan penambahan *heksan P* 5 - 10 ml sampai jumlah penambahan adalah 100 ml. Jika perlu, atur laju aliran antara 3 ml dan 6 ml per menit dengan memberikan tekanan lemah pada bagian atas tabung kromatografi.

Buang 20 ml eluen pertama, tampung sisanya. Amati kolom di bawah cahaya ultra violet pada beberapa interval selama kromatografi berlangsung, dan hentikan aliran jika batas pita yang berfluoresensi yang menunjukkan vitamin A berada lebih kurang 5 mm dari dasar kolom. (Lampu ultra violet harus memberikan radiasi lemah pada daerah 300 nm. Seringkali diperlukan penggunaan celah atau tabir sempit dengan lampu perdagangan untuk mengurangi jumlah radiasi hingga persyaratan minimum untuk mendeteksi vitamin A dalam kolom).

Pindahkan eluat ke dalam labu penguapan yang sesuai, uapkan heksan dengan sempurna di bawah hampa udara pada suhu tidak lebih dari 40° atau dengan aliran gas nitrogen pada suhu kamar. Larutkan residu dalam lebih kurang 10 ml *heksan P*.

Kromatografi kolom kedua Tambahkan *Larutan Heksana* pelarut yang diperoleh dari *Kromatografi kolom pertama* pada *Kolom kedua*. Bilas labu penguapan dengan total 10 ml *heksan P* sedikit demi sedikit, dan masukkan setiap bilasan ke dalam kolom kedua, biarkan mengalir melalui kolom dan buang eluat yang keluar. Jika heksan di atas permukaan kolom tersisa lebih kurang 1 ml, tambahkan 75 ml *toluen P* dan elusi dengan bantuan pompa pengisap (lebih kurang 125 mm raksa) dan tampung eluat. Uapkan toluen di bawah hampa udara pada suhu tidak lebih dari 40° atau dengan aliran gas nitrogen *P* pada suhu kamar.

Larutan uji Larutkan residu yang diperoleh dari *Kromatografi kolom kedua* dalam sedikit *etilen diklorida P*, pindahkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *etilen diklorida P* sampai tanda, campur untuk mendapatkan *Larutan uji*.

Pengembangan warna Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam masing-masing 3 tabung kolorimeter yang sesuai,

berdiameter dalam lebih kurang 20 mm dan diberi tanda 1, 2, 3. Ke dalam tabung 1, pipet 1 ml *Larutan baku*, ke dalam tabung 2, pipet 1 ml *etilen diklorida P*, ke dalam tabung 3, pipet 1 ml campuran volume sama *anhidrida asetat P* dan *etilen diklorida P*. Pada setiap tabung segera tambahkan 5,0 ml *Pereaksi warna*, sebaiknya menggunakan pipet otomatis, campur. Setelah 45 detik, yang diukur saksama, penambahan *Pereaksi warna*, ukur serapan ketiga larutan pada 500 nm dengan spektrofotometer yang sesuai, menggunakan *etilen diklorida P* sebagai blangko. Dengan cara yang sama, 45 detik setelah pembacaan pertama setiap larutan, ukur serapan larutan dalam tabung 2 dan 3 pada panjang gelombang 550 nm. Beri tanda serapan berturut-turut sebagai A^1_{500} , A^2_{500} , A^3_{500} , A^2_{550} , dan A^3_{550} , superskrip menunjukkan nomor tabung dan subskrip menunjukkan panjang gelombang.

Perhitungan Hitung jumlah µg vitamin D dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C_s}{C} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C_s adalah kadar vitamin D, dalam µg per ml *Larutan baku*; C adalah kadar contoh (dalam g, kapsul, tablet, dan lain-lain), dalam tiap ml larutan akhir; A_u mempunyai nilai $(A^2_{500} - A^3_{500}) - 0,67(A^2_{550} - A^3_{550})$ ditetapkan dari serapan yang diamati pada larutan dari *Larutan uji*, dan A_s mempunyai nilai $A^1_{500} - A^2_{500}$ ditetapkan pada larutan dari *Larutan baku*.

METODE BIOLOGI

Penetapan vitamin D secara biologi terdiri dari pencatatan dan interpretasi hasil pengamatan pada sekelompok tikus yang dipelihara dengan makanan khusus selama suatu periode tertentu, dimana respons biologi terhadap sediaan, dibandingkan dengan respons terhadap *kapsul vitamin D BPFI*.

Baku pembanding *Kolekalsiferol BPFI*.

Periode pendahuluan Selama periode pendahuluan pada kehidupan seekor tikus, yang tidak lebih dari 30 hari, dari waktu kelahiran sampai pada hari pertama periode pemberian makanan, kandang tikus diawasi langsung, atau sesuai dengan petunjuk penanggung jawab percobaan. Selama periode pendahuluan, gunakan makanan yang memberikan perkembangan normal tetapi kandungan vitamin D terbatas hingga jika diberikan *Makanan rakhitogenik* pada periode perlakuan makanan, tikus akan menderita rakhitis. Pada akhir periode pendahuluan, sisihkan setiap tikus yang berbobot kurang dari 44 g atau lebih dari 60 g, atau yang menunjukkan gejala-gejala yang merugikan, penyakit atau abnormalitas anatomi.

Periode perlakuan makanan Selama periode perlakuan makanan yang berlangsung dari akhir periode pendahuluan sampai hari pertama periode uji, beri setiap tikus dengan *Makanan rakhitogenik* dan air secukupnya, dan jangan diberi makanan atau tambahan makanan lain.

Makanan rakhitogenik *Makanan rakhitogenik* terdiri dari campuran yang sama dari kandungan berikut dengan perbandingan yang ditunjukkan pada tabel berikut.

Makanan rakhitogenik	
Kandungan	Bagian dalam bobot
Biji jagung kuning, digiling	76
Gluten (zat perekat) gandum, digiling.	20
Kalsium karbonat	3
Natrium klorida	1

Jika suatu analisis secara kimia dari keseluruhan makanan menunjukkan perbandingan Ca : P kurang dari 4:1 atau lebih dari 5:1, maka jumlah kalsium karbonat dapat diubah-ubah untuk membuat perbandingan yang sesuai pada tingkat yang sama dalam rentang ini.

Pengelompokan tikus untuk periode penetapan uji Kandang dianggap sesuai untuk periode uji, jika masing-masing tikus dalam kandang menunjukkan gejala rakhitis seperti sendi-sendi yang membesar, terhuyung-huyung dengan aneh, langkah cepat rakhitis, dengan catatan periode perlakuan makanan tidak kurang dari 19 hari dan tidak lebih dari 25 hari. Timbulnya rakhitis dapat juga dilihat dari ketebalan metafisis rakhitis jika diperiksa dengan sinar-X atau dengan menggunakan *Uji garis* (akan dijelaskan di bawah) pada tulang kaki salah seekor tikus dalam masing-masing kandang.

Catat bobot masing-masing tikus, bagi dalam suatu kelompok dimana setiap tikus diberi makan dosis tertentu *Baku pembanding* atau contoh yang akan diuji potensi vitamin D nya. Untuk masing-masing contoh uji sediakan satu atau lebih kelompok uji dan tidak kurang dari 2 kelompok baku. Kedua kelompok baku dapat digunakan untuk uji bersama lebih dari satu contoh uji. Dalam interval tidak lebih dari 30 hari, sempurnakan pengelompokkan tikus sesuai dengan desain yang membagi kandang diantara kelompok untuk mencapai keseimbangan yang sempurna.

Untuk keseimbangan yang sempurna, setiap kandang terwakili sama dalam setiap kelompok, gunakan tujuh atau lebih kandang yang berisi tikus yang telah diberi makanan, yang jumlahnya paling sedikit adalah sama banyak dengan kelompok yang ada. Dari suatu kandang tertentu, pilih seekor tikus secara acak pada setiap kelompok di hari yang sama. Jika suatu kandang berisi tikus sebanyak dua kali kelompok yang ada, pilih seri tikus kedua dengan cara yang sama. Satu atau dua kandang terakhir yang dipilih dapat dibagi menjadi kelompok sedemikian sehingga pada awal periode uji bobot badan rata-rata setiap kelompok yang telah sempurna, tidak akan berbeda lebih dari 8 g dari bobot badan rata-rata setiap kelompok lain.

Dosis uji Pilih dua tingkat dosis *Kolekalsiferol BPFI*, yang berbeda sedemikian rupa hingga perbandingan dosis yang lebih besar terhadap dosis yang lebih kecil tidak kurang dari 1,5 atau tidak lebih dari 2,5. Pilih satu atau dua tingkat dosis yang didasarkan pada potensi yang diduga tunggal untuk masing-masing zat uji. Tingkat dosis zat uji adalah setara dengan dosis baku atau dosis tengah yang sama dengan akar pangkat dua dari hasil dua tingkat dosis baku.

Pilih tingkat dosis sedemikian hingga jika diberikan pada tikus rakhitis, tikus ini diharapkan menghasilkan derajat kalsifikasi dalam rentang seperti dinyatakan pada uji dari data keberterimaan. Sebelum diberikan, *Baku pembanding*, dan atau zat uji dapat diencerkan dengan minyak biji kapas dengan syarat tidak lebih dari 0,2 ml yang diberikan pada setiap hari. Simpan larutan minyak dalam botol tertutup baik, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 10°, dan gunakan dalam waktu 5 minggu.

Tetapkan satu kelompok tikus untuk setiap tingkat dosis baku dan dosis satu atau lebih zat uji.

Periode uji Selama periode uji, yang berlangsung dari akhir periode perlakuan makanan selama interval tetap 7 - 10 hari, kurung masing-masing tikus sendiri-sendiri dan berikan *Makanan rakhitogenik* dan air secukupnya. Berikan *Makanan rakhitogenik* yang dibuat dari zat yang sama kepada semua tikus. Pada hari pertama dan hari ketiga (atau keempat) periode uji, beri setiap tikus setengah dosis total yang ditetapkan.

Sepanjang periode uji, kondisi lingkungan dipertahankan seseragam mungkin untuk semua tikus dan hindari paparan terhadap radiasi antirakhitik. Pada akhir periode tetap dari 7 - 10 hari, timbang dan bunuh tikus. Dari tikus-tikus tersebut yang pada akhir periode berbobot tidak kurang dari bobot awal periode uji dan yang sudah menerima dosis yang ditetapkan dalam 24 jam waktu pemberian makan, bedah satu atau lebih tulang kaki untuk pemeriksaan *Uji garis*.

Uji garis Ambil ujung proksimal tibia atau ujung distal radius, dan bersihkan dari jaringan yang melekat, dalam setiap satu percobaan menggunakan tulang yang sama dari semua hewan. Dengan pisau bersih tajam, buat potongan longitudinal, median melalui penghubung epifisis dan diafisis pada tempat sama pada setiap tulang. Bilas kedua bagian dalam air murni, celupkan segera dalam larutan *perak nitrat P* (1 dalam 50) selama 1 menit, dan bilas lagi dalam air murni. Paparkan permukaan potongan tulang dalam air terhadap cahaya matahari atau sumber cahaya aktinik lain hingga daerah yang terkalsifikasi membentuk noda yang jelas tanpa tanda perubahan warna pada daerah yang tidak terkalsifikasi. Prosedur pewarnaan dapat dimodifikasi untuk lebih membedakan antara daerah terkalsifikasi dan daerah tak terkalsifikasi.

Angka derajat kalsifikasi metafisis rakhitis pada setiap tikus, sesuai dengan skala yang memberikan respons rata-rata dan dapat digambarkan sebagai garis lurus terhadap logaritma dosis.

Keberterimaan Pengamatan dapat diterima untuk digunakan dalam perhitungan potensi hanya dari kelompok yang menunjukkan kalsifikasi dua pertiganya atau lebih, tetapi tidak kurang dari 7 ekor tikus, paling tidak sama besar seperti tingkat paling bawah dan tidak lebih besar dari tingkat tertinggi. Jika angka rata-rata tingkat dosis tinggi pada kelompok baku tidak lebih besar dari angka rata-rata tingkat dosis rendah pada kelompok baku, maka hasil tidak dapat dipakai dan ulangi pengujian. Jika suatu contoh uji diwakili oleh kelompok uji yang pengukuran potensi vitamin D nya tidak dapat diterima dan angka rata-rata dalam setiap kelompok adalah kurang dari angka rata-rata tingkat dosis rendah pada kelompok baku atau lebih besar dari angka rata-rata tingkat dosis tinggi pada kelompok baku, maka kandungan vitamin D yang ditetapkan masing-masing adalah kurang dari yang ditunjukkan oleh dosis rendah atau lebih besar dari yang ditunjukkan oleh dosis tinggi *Baku pembanding*.

Perhitungan Buat tabel, tabulasikan angka (y), tuliskan setiap kandang dalam suatu baris yang terpisah dan setiap kelompok perlakuan dalam kolom. Hilangkan setiap kelompok yang tidak memenuhi *Uji Akseptabilitas*. Samakan jumlah pengamatan dalam kelompok yang diterima dengan mengabaikan hasil yang tak sama dalam kelompok pada semua kandang atau dengan cara lain yang sesuai seperti tertera pada *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jumlahkan nilai f untuk masing-masing kelompok perlakuan, dimana f adalah jumlah kandang, dan tandai setiap jumlah sebagai T dengan subskrip masing-masing 1 dan 2 untuk tingkat dosis rendah dan tinggi. Hitung kemiringan b dari jumlah T_1 , yaitu $\sum T_1$ dan jumlah T_2 , yaitu $\sum T_2$, untuk baku dan zat uji, yang ditunjukkan pada kedua tingkat dosis, dengan persamaan:

$$b = \frac{(\sum T_2 - \sum T_1)}{ifh'}$$

i adalah logaritma dari perbandingan dosis tinggi terhadap dosis rendah dan nilainya sama untuk setiap sediaan, dan h' adalah jumlah sediaan yang ditunjukkan oleh dua tingkat dosis dan termasuk dalam perhitungan nilai b .

Hitung logaritma dari potensi relatif setiap zat dengan persamaan:

$$\begin{aligned} \text{Log (potensi relatif)} &= M' \\ &= \frac{\bar{y}_u - \bar{y}_s}{b} \\ &= \frac{ih'T_a}{2\sum T_b} \end{aligned}$$

$\bar{y}_u$ adalah setiap angka rata-rata zat uji, $\bar{y}_s$ adalah setiap angka rata-rata Baku pembanding, yang merupakan rata-rata dari masing-masing angka untuk tingkat dosis

menengah atau rata-rata dari tingkat dosis tinggi dan rendah dan dimana $T_b = \sum T_2 - \sum T_1$ dan T_a adalah seperti yang telah ditetapkan pada *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Konversikan setiap M' yang diamati menjadi antilogaritmanya untuk memperoleh potensi relatif zat. Kalikan potensi relatif dengan potensi yang diduga dari minyak uji (dalam satuan unit per g), yang diadopsi dari awal pengujian, untuk memperoleh kandungan vitamin D dalam satuan unit FI per g.

PENETAPAN KADAR KOBALAMIN SECARA PERUNUT RADIOAKTIF <571>

Semua penetapan radioaktif yang menggunakan metode ini harus dilakukan dengan alat pencacah yang sesuai, dan dalam jangka waktu optimal untuk alat pencacah tersebut. Semua prosedur harus dilakukan pengulangan untuk mendapatkan ketepatan yang tinggi.

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Pereaksi perunut sianokobalamin Ukur saksama sejumlah volume larutan sianokobalamin radioaktif, encerkan dengan air hingga larutan mempunyai radioaktivitas antara 500 dan 5000 cacahan per menit per ml larutan, tambahkan 1 tetes *kresol P* per liter larutan dan simpan dalam lemari pendingin.

Pembakuan Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI*, dan larutkan dalam air hingga kadar 20 - 50 μg per ml. Lakukan seluruh prosedur penetapan pada 10,0 ml larutan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Tambahkan air hingga volume".

Larutan kresol-karbon tetraklorida Buat campuran dalam volume yang sama *karbon tetraklorida P* dengan *kresol P* yang baru didestilasi.

Larutan fosfat-sianida Larutkan 100 mg *kalium sianida P* dalam 1000 ml larutan jenuh *natrium fosfat dibasa P*.

Larutan butanol-benzalkonium klorida Encerkan larutan *benzalkonium klorida P* (17 dalam 100) dengan air (3:1), campur dengan 36 volume *butanol P*.

Kolom alumina-resin Masukkan segumpal wol kaca ke dalam dasar kolom 50 ml, masukkan sejumlah bubuk *resin penukar ion P* dalam air ke dalam kolom hingga setinggi 7 cm. Bila resin sudah mengendap, biarkan air menetes hingga tinggi air di atas kolom resin tinggal 1 cm; padatkan perlahan kolom resin. Tambahkan sejumlah volume bubuk *alumina anhidrat P* (tanpa pencucian asam) dalam air secukupnya sampai tinggi kolom menjadi 10 cm, keluarkan air hingga tinggal 1 cm di atas kolom alumina. Tutup dengan wol kaca, cuci kembali

kolom dengan 50 ml air, dan buang air hingga tinggi air di atas kolom tinggal 1 cm. Buat kolom baru untuk setiap penetapan.

Larutan uji Timbang atau ukur saksama sejumlah zat dengan aktivitas vitamin B₁₂, setara dengan 200 - 500 µg sianokobalamin, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan air hingga volume tidak kurang dari 25 ml, tambahkan 5 ml *Pereaksi perunut sianokobalamin*. Tambahkan 5 mg *natrium nitrit P* dan 2 mg *kalium sianida P* pada tiap ml larutan yang dihasilkan. Lakukan penambahan dalam lemari asam. Atur pH hingga 4 dengan penambahan *asam klorida encer P*, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit. Dinginkan dan atur pH hingga 7,6 - 8,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Sentrifus atau saring untuk membuang bagian padat yang tidak larut.

Prosedur Masukkan *Larutan uji* ke dalam tabung sentrifuga 250 ml, tambahkan 10 ml *Larutan kresol karbon tetraklorida*, tutup tabung dengan tutup kaca, polietilen atau karet yang dibungkus kertas logam, kocok kuat-kuat selama 2 - 5 menit, dan sentrifus, ambil larutan bagian bawah. Ulangi ekstraksi menggunakan 5 ml *Larutan kresol-karbon tetraklorida*, dan gabungkan ekstrak larutan bagian bawah ke dalam tabung sentrifus atau corong pisah kapasitas 50 - 100 ml.

Cuci gabungan ekstrak beberapa kali, tiap kali dengan 1 ml *asam sulfat 5 N* sampai cucian terakhir praktis tidak berwarna, (biasanya cukup dua kali). Selama tiap pencucian kocok 2 - 5 menit, diamkan sampai terpisah, bila perlu sentrifus, dan buang lapisan asam. Cuci kembali dua kali, tiap kali dengan 10 ml *Larutan fosfat sianida*. Terakhir cuci dengan 10 ml air. Buang semua cairan pencuci.

Pada ekstrak yang sudah dicuci, tambahkan 30 ml campuran *Larutan butanol-benzalkonium klorida* dan *karbon tetraklorida P* (2:1). Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 ml air, tiap kali kocok kuat selama 1 menit, sentrifus, ambil dan simpan lapisan air. Lewatkan campuran ekstrak air melalui *kolom alumina-resin*, dengan kecepatan lebih kurang 1 ml per menit, dengan menjaga tinggi lapisan cairan 1 cm di atas kolom dengan menambahkan air secukupnya. Buang eluat awal yang tidak berwarna (biasanya lebih kurang 5 ml), dan kumpulkan eluat berwarna (biasanya lebih kurang 10 ml) ke dalam tabung sentrifus atau corong pisah 50 ml yang berisi 500 µl *asam asetat encer P*. Ekstraksi eluat dengan cara mengocok selama 2 - 5 menit dengan 5 ml *Larutan kresol karbon tetraklorida*, kemudian buang lapisan air yang diatas. Ke dalam ekstrak tambahkan 5,0 ml air, 5 ml *karbon tetraklorida P* dan 10 ml *butanol P*. Kocok, diamkan sampai lapisan atas jernih dan pindahkan lapisan air yang di atas. Ukur serapan ekstrak air pada 361 nm dan 550 nm dengan spektrofotometer. Pada pembacaan 361 nm gunakan filter untuk mengurangi sinar bias. Hitung perbandingan A_{361}/A_{550} , kemurnian ekstrak air memenuhi syarat bila perbandingan antara 3,10 dan 3,40. Bila perbandingan di luar nilai tersebut ulangi pemurnian ekstrak air dengan mengulangi siklus ekstraksi dan lanjutkan pengujian sebagai berikut.

Bila perbandingan serapan dalam ekstrak air memenuhi syarat, tetapkan radioaktivitas dalam cacahan per menit, menggunakan alat pencacah yang sesuai dalam waktu optimal untuk alat pencacah tersebut. Hitung hasil rata-rata, dan koreksi terhadap latar belakang radioaktivitas yang ditetapkan dua kali atau lebih selama waktu 30 menit.

Perhitungan Hitung kandungan kobalamin yang dinyatakan dalam µg sianokobalamin dengan rumus:

$$R \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

R adalah jumlah µg sianokobalamin dalam *Larutan baku* yang digunakan; *C_s* dan *C_u* berturut-turut adalah nilai radioaktivitas rata-rata yang telah dikoreksi, dinyatakan dalam cacahan per menit per ml dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*; *A_u* dan *A_s* berturut-turut adalah serapan pada 361 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

PENETAPAN KADAR NITROGEN <581>

Beberapa alkaloid dan senyawa organik lain yang mengandung nitrogen tidak dapat melepaskan seluruh nitrogen setelah ekstraksi dengan *asam sulfat P*; karena itu metode ini tidak dapat digunakan untuk penetapan nitrogen dalam semua senyawa organik.

Metode I

Tanpa Nitrat dan Nitrit Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 ml dari kaca borosilikat keras. Jika zat padat atau setengah padat, dapat dibungkus dengan sehelai kertas saring bebas nitrogen untuk memudahkan pemindahan ke dalam labu. Tambahkan 10 g serbuk *kalium sulfat P* atau *natrium sulfat anhidrat P*, 500 mg serbuk *tembaga(II) sulfat P* dan 20 ml *asam sulfat P*. Miringkan labu pada posisi dengan sudut lebih kurang 45°, panaskan campuran dengan hati-hati, jaga suhu di bawah titik didih sampai tidak berbuih lagi. Tingkatkan pemanasan sampai asam mendidih secara cepat dan teruskan pemanasan sampai larutan berwarna hijau jernih atau hampir tak berwarna selama 30 menit. Biarkan hingga dingin, tambahkan 150 ml air, campur dan dinginkan lagi. Tambahkan hati-hati 100 ml larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5) melalui dinding sebelah dalam labu hingga terbentuk lapisan di bawah larutan asam. Segera tambahkan beberapa butir *zink P* dan segera hubungkan labu ke bola (perangkap) penghubung Kjeldahl, yang sebelumnya telah dihubungkan dengan kondensor, yang pipa penyalurnya tercelup di bawah permukaan larutan 100 ml larutan *asam borat P* (1 dalam 25) dalam labu Erlenmeyer 500 ml. Campur isi labu Kjeldahl dengan memutar hati-hati dan destilasi sampai lebih kurang empat perlima isi labu terdestilasi. Titrasi dengan *asam sulfat 0,5 N LV*.

Tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml asam sulfat 0,5 N
setara dengan 7,003 mg nitrogen*

Jika kandungan nitrogen dalam zat rendah, *asam sulfat 0,5 N LV* dapat diganti dengan *asam sulfat 0,1 N LV*.

*1 ml asam sulfat 0,1 N
setara dengan 1,401 mg nitrogen*

Jika Ada Nitrat dan Nitrit Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 150 mg nitrogen, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 ml dari kaca borosilikat keras, tambahkan larutan 1 g *asam salisilat P* dalam 25 ml *asam sulfat P*. Campur isi labu, biarkan selama 30 menit dan sering dikocok. Tambahkan 5 g serbuk *natrium tiosulfat P*, campur, tambahkan 500 mg serbuk *tembaga(II) sulfat P*, lakukan seperti tertera pada *Tanpa nitrat dan nitrit*, mulai dengan "Miringkan labu pada posisi dengan sudut lebih kurang 45°".

Jika kandungan nitrogen dalam zat lebih dari 10%, tambahkan 500 mg hingga 1 g *asam benzoat P* sebelum ekstraksi untuk memudahkan peruraian senyawa.

Metode II

Peralatan Pilih satu unit tipe umum alat Kjeldahl semi mikro, mula-mula nitrogen dibebaskan dengan ekstraksi asam dan dipindahkan secara kuantitatif ke dalam wadah titrasi dengan destilasi uap.

Prosedur Timbang saksama atau ukur secara kuantitatif sejumlah zat setara dengan 2 - 3 mg nitrogen, masukkan ke dalam labu ekstraksi. Tambahkan 1 g campuran serbuk *kalium sulfat P* dan *tembaga(II) sulfat P* (10:1) dan cuci serbuk yang menempel pada leher labu dengan semprotan air. Tambahkan 7 ml *asam sulfat P* melalui dinding untuk membilas, kemudian sambil memutar labu, tambahkan 1 ml *hidrogen peroksida P*, 30% dengan hati-hati melalui dinding labu (jangan menambahkan hidrogen peroksida selama ekstraksi).

Panaskan labu di atas api langsung atau pemanas elektrik sampai larutan berwarna biru jernih dan dinding labu bebas dari zat yang mengarang. Tambahkan hati-hati 70 ml air pada campuran ekstrak, dinginkan, lakukan destilasi uap. Tambahkan 30 ml larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5) dengan corong sedemikian rupa sehingga larutan mengalir melalui dinding sebelah dalam labu hingga terbentuk lapisan di bawah larutan asam, bilas corong dengan 10 ml air, tutup rapat, segera lakukan destilasi uap. Tampung destilat dalam 15 ml larutan *asam borat P* (1 dalam 25) yang telah ditambah dengan 3 tetes *merah metil-biru metilen LP* dan air secukupnya untuk menutup ujung pipa kondensor. Lanjutkan destilasi hingga destilat mencapai 80 - 100 ml. Pindahkan labu serap, bilas ujung pipa pendingin dengan sedikit air dan titrasi destilat dengan *asam sulfat 0,01 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml asam sulfat 0,01 N
setara dengan 140,1 µg nitrogen.*

Jika zat mengandung nitrogen lebih dari 2 - 3 mg, dapat digunakan *asam sulfat 0,02 N* atau *asam sulfat 0,01 N* dan dibutuhkan tidak kurang dari 15 ml. Jika jumlah bobot bahan kering lebih besar dari 100 mg, jumlah *asam sulfat P* dan *natrium hidroksida P* yang digunakan dinaikkan hingga sebanding dengan bobot bahan.

PENETAPAN KADAR NITROGEN DALAM PRODUK DARAH <591>

Metode I

Masukkan sejumlah zat yang mengandung lebih kurang 2 mg nitrogen, ke dalam labu leher panjang 200 ml, tambahkan 3 butir manik kaca dan 4 g campuran serbuk terdiri dari *kalium sulfat P*, *tembaga(II) sulfat P*, dan *selenium P* (100:5:2,5). Tambahkan 5 ml asam sulfat bebas *nitrogen P*, campur, dan longgarkan penutup labu. Panaskan perlahan hingga mendidih dan jika tidak dinyatakan lain, didihkan selama 30 menit, dan hindarkan panas berlebih pada bagian labu di atas permukaan cairan. Dinginkan, larutkan sisa dengan penambahan 25 ml air secara hati-hati, dinginkan lagi dan hubungkan labu dengan alat destilasi uap. Tambahkan 30 ml *natrium hidroksida 10 N* dan destilasi segera. Tampung lebih kurang 40 ml destilat dalam campuran 20 ml *asam klorida 0,01 N LV* dan air secukupnya hingga ujung kondensor tercelup. Hindarkan air masuk dari permukaan luar kondensor ke dalam penampung. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV* menggunakan *merah metil biru metilen LP* sebagai indikator. Ulangi penetapan menggunakan 50 mg D-glukosa sebagai pengganti zat uji. Perbedaan hasil kedua titrasi menunjukkan amonia yang dibebaskan oleh zat uji.

*Tiap ml asam klorida 0,01 N
setara dengan 0,1401 mg N*

Metode II (Penetapan Protein dalam Produk Darah)

Untuk produk darah kering, rekonstitusi seperti tertera pada monografi.

Pada sejumlah volume yang diperkirakan mengandung lebih kurang 100 mg protein, tambahkan larutan *natrium klorida P* 0,9% secukupnya hingga 20 ml. Masukkan 2 ml larutan ini ke dalam labu didih 75 ml, tambahkan 2 ml asam sulfat 75% bebas nitrogen, *kalium sulfat P* 4,5% dan *tembaga(II) sulfat P* 0,5%, campur dan longgarkan tutup. Panaskan perlahan, didihkan kuat selama 1,5 jam dan dinginkan. Jika larutan tidak jernih, tambahkan 0,25 ml larutan *hidrogen peroksida P* 6%, lanjutkan pemanasan, hingga larutan jernih dan dinginkan. Selama pemanasan, hindarkan panas berlebih pada bagian atas tabung.

Pindahkan larutan ke dalam alat destilasi bilas tiga kali, tiap kali dengan 3 ml air, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida* 10 N, dan lakukan destilasi secara cepat selama 4 menit, tampung destilat dalam campuran 5 ml larutan jenuh *asam borat* P dan 5 ml air dan jaga ujung kondensor tercelup, Turunkan labu penampung sehingga destilat dalam kondensor dapat mengalir bebas dan lanjutkan destilasi selama 1 menit. Titrasi dengan *asam klorida* 0,02 N LV menggunakan indikator *merah metil-biru metilen* LP (V_1 ml).

Pada sejumlah volume sediaan uji atau larutannya yang diperkirakan mengandung 100 mg protein, tambahkan 12 ml larutan *natrium klorida* P 0,9%, 2 ml larutan *natrium molibdat* P 7,5% dan 2 ml campuran *asam sulfat bebas nitrogen* P-air (1:30). Kocok dan biarkan selama 15 menit, tambahkan air secukupnya hingga 20 ml, kocok lagi dan sentrifus. Ulangi prosedur di atas menggunakan 2 ml larutan beningan mulai dari "Ke dalam labu didih 75 ml" (V_2 ml). Hitung kandungan protein dalam mg per ml menggunakan rumus:

$$6,25 \times 0,280 (V_1 - V_2)$$

dan dengan memperhitungkan faktor pengenceran.

PENETAPAN KADAR RIBOFLAVIN <601>

Prosedur berikut digunakan untuk penetapan riboflavin dalam sediaan campuran. Selama penetapan, pH larutan dipertahankan di bawah 7 dan terlindung cahaya langsung.

Baku pembanding *Riboflavin BPFI*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Riboflavin BPFI* yang telah dikeringkan dan disimpan terlindung cahaya dalam desikator di atas *fosfor pentoksida* P, tambahkan lebih kurang 300 ml *asam asetat* 0,02 N, panaskan campuran di atas tangas uap sambil sering dikocok, hingga riboflavin larut. Dinginkan, tambahkan *asam asetat* 0,02 N hingga 500 ml. Simpan di bawah toluen dalam lemari pendingin.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda. Tiap ml mengandung 1,0 µg *Riboflavin BPFI*. *Larutan baku* harus dibuat segar.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan sejumlah volume *asam klorida* 0,1 N yang tidak kurang dari 10 kali bobot kering zat dalam g, sehingga larutan yang diperoleh mengandung riboflavin tidak lebih dari 100 µg per ml. Bila zat tidak mudah larut, usahakan hingga terdispersi merata dalam cairan. Kocok kuat dan bilas tepi labu dengan *asam klorida* 0,1 N.

Panaskan campuran dalam otoklaf pada 121° - 123° selama 30 menit, dinginkan. Bila terbentuk gumpalan, kocok campuran hingga partikel-partikel terdispersi merata. Sambil dikocok kuat, atur pH campuran 6,0 - 6,5 dengan larutan *natrium hidroksida* yang sesuai, kemudian tambahkan segera larutan *asam klorida* yang sesuai

hingga tidak terbentuk endapan lagi (umumnya pada pH lebih kurang 4,5, yang merupakan titik isoelektrik sebagian besar protein). Encerkan campuran dengan air sampai volume tertentu hingga kadar riboflavin lebih kurang 0,11 µg per ml, saring melalui kertas saring yang tidak menyerap riboflavin. Pada sejumlah filtrat, tambahkan larutan *natrium hidroksida* sambil terus dikocok kuat hingga pH 6,6 - 6,8, encerkan larutan dengan air sampai volume akhir tertentu hingga kadar riboflavin 0,1 µg per ml, saring lagi bila terjadi kekeruhan.

Prosedur Pada masing-masing empat atau lebih tabung reaksi, tambahkan 10,0 ml *Larutan uji*. Pada masing-masing dua atau lebih tabung ini, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku*, dan pada masing-masing dua atau lebih tabung yang tersisa, tambahkan 1,0 ml air. Pada tiap tabung tambahkan 1,0 ml *asam asetat glasial*, campur, dan tambahkan sambil dikocok 0,5 ml larutan *kaliium permanganat* (1 dalam 25), biarkan selama 2 menit. Pada tiap tabung, tambahkan sambil dikocok 0,5 ml larutan hidrogen peroksida hingga warna permanganat hilang dalam 10 detik. Kocok tabung dengan kuat sampai kelebihan oksigen hilang. Hilangkan sisa gelembung gas pada dinding tabung setelah busa tidak timbul lagi dengan memiringkan tabung hingga larutan mengalir perlahan dari ujung ke ujung tabung. Pada fluorometer yang sesuai, yang mempunyai suatu filter input dari rentang transmitan lebar dengan maksimum lebih kurang 440 nm dan suatu filter output dari rentang transmitan lebar dengan maksimum lebih kurang 530 nm, ukur fluoresensi semua tabung, I_U adalah fluoresensi rata-rata dari tabung *Larutan uji* dan I_S adalah fluoresensi rata-rata dari tabung yang berisi campuran *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Kemudian pada tiap satu atau lebih tabung dari tiap jenis, tambahkan sambil dikocok 20 mg natrium hidrosulfid P, dan dalam waktu 5 detik ukur fluoresensi, fluoresensi rata-rata dinyatakan sebagai I_B .

Perhitungan Hitung jumlah $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dalam mg per ml, *Larutan uji* dengan rumus:

$$\frac{0,001 (I_U - I_B)}{(I_S - I_U)}$$

Hitung jumlah $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dalam mg per kapsul atau tablet.

PENETAPAN KADAR ZINK <611>

Penetapan kuantitatif zink di dalam sediaan insulin diperlukan karena zink merupakan unsur komponen esensial dari kristal zink-insulin. Seperti pada timbal, zink dapat ditetapkan dengan metoda ditizon atau spektrum serapan atom.

Metode Ditizon

Gunakan semua pereaksi dengan kandungan logam berat serendah mungkin. Jika perlu, destilasi air dan

pelarut lain dalam alat kaca borosilikat. Bilas semua alat kaca dengan larutan *asam nitrat P* hangat (1 dalam 2), kemudian dengan air. Pada penggunaan corong pisah hindarkan pelumas yang larut dalam kloroform.

Larutan dan pelarut khusus

Larutan amonium sitrat alkalis Larutkan 50 g *amonium sitrat dibasa P* dalam air hingga 100 ml. Tambahkan 100 ml *amonium hidroksida P*. Hilangkan logam berat dengan mengekstraksi larutan beberapa kali, tiap kali menggunakan 20 ml *Larutan pengekstraksi ditizon* seperti tertera pada *Uji Batas Timbal <401>* hingga larutan ditizon tetap berwarna hijau jernih, kemudian ekstraksi sisa ditizon dalam larutan sitrat dengan *kloroform P*.

Kloroform Destilasi *kloroform P* dalam alat kaca borosilikat, tampung destilat dalam *etanol mutlak P* secukupnya hingga setiap 100 ml destilat mengandung 1 ml etanol.

Larutan ditizon Gunakan *Larutan baku ditizon* seperti tertera pada *Uji Batas Timbal <401>* menggunakan *kloroform P*.

Larutan baku zink Timbang saksama 625 mg *zink oksida P* yang telah dipijarkan hingga bobot tetap, larutkan dalam 10 ml *asam nitrat P*, dan tambahkan air hingga 500,0 ml. Larutan ini mengandung 1,0 mg zink per ml.

Enceran larutan baku zink Pipet 1 ml *Larutan baku zink* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2 tetes *asam nitrat P* encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 10 µg zink per ml. Gunakan larutan ini tidak lebih dari 2 minggu.

Larutan asam trikloroasetat Larutkan 100 g *asam trikloroasetat P* dalam air hingga 1000 ml.

Prosedur Pipet 1 - 5 ml zat uji, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 40 ml berskala. Jika perlu, tambahkan *asam klorida 0,25 N* tetes demi tetes hingga larutan jernih. Tambahkan 5 ml *Larutan asam trikloroasetat* dan air secukupnya hingga 40,0 ml. Campur dan sentrifus.

Ukur saksama sejumlah volume beningan yang mengandung 5 - 20 µg zink, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan air hingga lebih kurang 20 ml, tambahkan 1,5 ml *Larutan amonium sitrat alkalis* dan 35 ml *Larutan ditizon*. Kocok kuat 100 kali, biarkan lapisan kloroform memisah. Masukkan kapas ke dalam tangkai corong pisah untuk menghilangkan emulsi air. Kumpulkan ekstrak kloroform (uang cairan pertama yang keluar) dalam tabung reaksi, dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 530 nm terhadap larutan blanko.

Hitung jumlah zink menggunakan kurva kalibrasi yang diperoleh dari 0,5 ml, 1 ml dan 1,5 ml *Enceran larutan baku zink*. Jika kandungan zink yang telah diekstraksi dari contoh telah melebihi 15 µg, perlakukan 2,0 ml enceran *Larutan baku zink* yang telah dikoreksi terhadap blanko yang diperlakukan sama, tetapi tanpa penambahan zink.

PENETAPAN KADAR SINEOL <621>

Timbang saksama sejumlah 3 g zat uji yang telah dikeringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P*, masukkan ke dalam tabung reaksi kering, tambahkan 2,10 g *ortokresol P* yang telah dileburkan. Masukkan tabung reaksi ke dalam alat seperti tertera pada *Penetapan Suhu Beku <1101>*, biarkan dingin dan aduk terus menerus. Jika terjadi penghabluran, catat suhu tertinggi penghabluran (t_1).

Lebur kembali hablur di atas tangas air hingga suhu tidak melebihi 5° di atas t_1 ; masukkan tabung ke dalam alat *Penetapan Suhu Beku <1101>* yang diatur dengan suhu 5° di bawah t_1 . Jika terjadi penghabluran kembali atau suhu turun 3° di bawah t_1 , aduk terus menerus sampai campuran membeku, catat suhu pembekuan tertinggi (t_2). Ulangi penetapan hingga dua suhu tertinggi yang diperoleh pada t_2 , tidak berbeda lebih dari 0,2°. Jika terjadi pendinginan berlebihan, untuk mempercepat terbentuknya hablur, tambahkan sedikit hablur senyawa kompleks sineol orto-kresol yang diperoleh dari 3,0 g *sineol P* dan 2,10 g *ortokresol P*. Jika t_2 di bawah 27,4° ulangi penetapan sesudah penambahan 5,10 g senyawa kompleks.

Tetapkan persentase (b/b) sineol sesuai suhu beku (t_2) dari *Tabel*, yang diperoleh dari harga antara dengan cara interpolasi. Bila digunakan penambahan 5,10 g senyawa kompleks, hitung persentase (b/b) sineol dengan rumus 2 (A-50). A adalah harga yang sesuai dengan suhu beku t_2 dari *Tabel*.

t_2°	Sineol % b/b	t_2°	Sineol % b/b
24	45,5	40	67,0
25	47,0	41	68,5
26	48,5	42	70,0
27	49,5	43	72,5
28	50,5	44	74,0
29	52,0	45	76,0
30	53,5	46	78,0
31	54,5	47	80,0
32	56,0	48	82,0
33	57,0	49	84,0
34	58,5	50	86,0
35	60,0	51	88,5
36	61,0	52	91,0
37	62,5	53	93,5
38	63,5	54	96,0
39	65,0	55	99,0

PENETAPAN KADAR STEROID <631>

Cara ini digunakan untuk penetapan kadar steroid yang mempunyai gugus fungsi mereduksi seperti α -ketol.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Baku Pembanding FI*, seperti tertera pada monografi, yang sebelumnya telah dikeringkan menurut cara yang tertera pada monografi, larutkan dalam *etanol P*. Lakukan

pengenceran bertingkat dengan *etanol P* secukupnya hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Pipet 20 ml larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml bersumbat kaca.

Larutan uji Buat seperti tertera pada masing-masing monografi.

Prosedur Ke dalam dua labu yang masing-masing berisi *Larutan uji* dan *Larutan baku* dan ke dalam labu ketiga yang berisi 20,0 ml *etanol P* sebagai blangko, tambahkan 2,0 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg *biru tetrazolium P* dalam 10 ml *metanol P*, dan campur. Kemudian ke dalam tiap labu tambahkan 2,0 ml campuran *etanol P-tetrametil amonium hidroksida LP* (9 : 1), campur, dan biarkan dalam gelap selama 90 menit. Ukur segera serapan larutan yang di peroleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang lebih kurang 525 nm dibandingkan terhadap blangko. Hitung kadar steroid dengan rumus seperti tertera pada masing-masing monografi. C adalah kadar baku pembanding, dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

PENETAPAN KADAR STEROID TUNGGAL <641>

Dalam prosedur berikut, steroid yang akan ditetapkan kadarnya dipisahkan dari steroid asing sejenis dan eksipien dengan cara kromatografi lapis tipis dan ditetapkan perolehan kembali dari kromatogram.

Penyiapan lempeng Buat lumpuran dari 30 g silika gel dengan zat berfluoresensi yang sesuai, dengan menambahkan bertahap dan mencampur, lebih kurang 65 ml campuran air-*etanol P* (5:2). Pindahkan lumpuran ke atas lempeng bersih 20 cm x 20 cm, ratakan hingga diperoleh lapisan serba rata setebal 0,25 mm dan keringkan pada suhu kamar selama 15 menit. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 1 jam dan simpan dalam desikator.

Fase gerak A Campuran *diklorometana P-metanol P* (180:16).

Fase gerak B Campuran *kloroform P-aseton P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Baku Pembanding FI* yang tertera pada masing-masing monografi, yang sebelumnya telah dikeringkan menurut cara yang tertera pada monografi, larutkan dalam campuran *kloroform P-etanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan uji Buat seperti tertera pada masing-masing monografi.

Prosedur Bagi lempeng menjadi 3 bagian yang sama, bagian kiri dan kanan masing-masing untuk *Larutan uji* dan *Larutan baku* dan bagian tengah untuk blangko. Totolkan terpisah berupa garis masing-masing 200 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* dengan jarak 2,5 cm dari tepi bawah lempeng. Keringkan lempeng dengan aliran udara. Dengan menggunakan *Fase gerak* yang terdapat pada masing-masing monografi, elusi lempeng dalam bejana kromatografi yang sesuai, yang sebelumnya telah

dijenuhkan, biarkan merambat hingga 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan menguap di udara, dan amati bercak utama berupa pita dari *Larutan baku* di bawah cahaya ultra violet. Tandai pita ini, dan pita yang sesuai dari *Larutan uji* dan blangko. Pindahkan silika gel dari tiap-tiap pita secara terpisah ke dalam tabung sentrifus 50 ml bersumbat kaca. Ke dalam tiap tabung tambahkan 25,0 ml *etanol P*, dan kocok selama tidak kurang dari 2 menit. Sentrifus selama 5 menit, pipet 20 ml beningan dari masing-masing tabung ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml bersumbat kaca, tambahkan 2,0 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg *biru tetrazolium P* dalam 10 ml *metanol P*, dan campur. Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan Kadar Steroid <631>* mulai dari “Kemudian ke dalam tiap labu...”.

PENETAPAN KADAR TIAMIN <651>

Baku pembanding *Tiamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Prosedur berikut ini digunakan untuk penetapan tiamin dalam sediaan multi komponen.

Larutan dan pelarut khusus

Larutan kalium besi(III) sianida Larutkan 1,0 g *kalium besi(III) sianida P* dalam air hingga 100 ml. Larutan dibuat segar.

Pereaksi pengoksidasi Pada 4,0 ml *Larutan kalium heksasianoferrat(III)* tambahkan *natrium hidroksida 3,5 N* hingga 100 ml. Gunakan larutan ini dalam 4 jam.

Larutan persediaan kuinin sulfat Larutkan 10 mg kuinin sulfat dalam *asam sulfat 0,1 N* hingga 1000 ml. Simpan larutan ini dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya.

Larutan baku kuinin sulfat Encerkan *Larutan persediaan kuinin sulfat* dengan *asam sulfat 0,1 N* (1:39). Larutan ini mempunyai derajat fluoresensi yang hampir sama dengan tiokrom yang diperoleh dari 1 µg tiamin hidroklorida dan digunakan untuk koreksi fluorometer pada interval tertentu terhadap variasi kepekaan tiap pengukuran. Larutan dibuat segar.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Tiamin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam lebih kurang 300 ml larutan *etanol P* (1 dalam 5) yang diatur pH 4,0 dengan penambahan *asam klorida 3 N* dan tambahkan pelarut yang sama sampai tanda. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya di dalam lemari pendingin. Gunakan larutan ini dalam waktu satu bulan.

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam klorida 0,2 N* hingga kadar tiamin hidroklorida lebih kurang 0,2 µg per ml.

Larutan uji Timbang atau ukur saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *asam klorida 0,2 N* hingga kadar tiamin hidroklorida (atau mononitrat) lebih kurang 100 µg per

ml. Jika sampel sukar larut, panaskan di atas tangas uap, kemudian dinginkan dan encerkan dengan *asam klorida* 0,2 N sampai tanda. Encerkan 5 ml larutan ini secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, dengan *asam klorida* 0,2 N hingga kadar tiamin hidroklorida (mononitrat) lebih kurang 0,2 µg per ml.

Prosedur Pipet 5 ml *Larutan baku* ke dalam tiap tabung dari tiga atau lebih tabung (atau wadah lain yang sesuai) berkapasitas lebih kurang 40 ml. Ke dalam dua tabung tersebut, masing-masing tambahkan secara cepat (dalam 1 - 2 detik) 3,0 ml *Pereaksi pengoksidasi* sambil dicampur, dan dalam 30 detik tambahkan 20,0 ml *isobutil alkohol P*, tutup tabung kocok kuat-kuat selama 90 detik dengan tangan atau dengan mengalirkan gelembung udara ke dalam campuran. Buat larutan blangko menggunakan tabung sisa berisi *Larutan baku*, sebagai pengganti *Pereaksi pengoksidasi* digunakan *natrium hidroksida* 3,5 N sejumlah volume yang sama dan diperlakukan sama seperti di atas.

Pipet 5 ml *Larutan uji* ke dalam tiap tabung dari tiga atau lebih tabung yang serupa, dan diperlakukan sama seperti *Larutan baku*.

Pada keenam tabung diatas masukkan masing-masing 2,0 ml *etanol mutlak P*, goyang selama beberapa detik, biarkan lapisan memisah dan enaptuangkan atau ambil lebih kurang 10 ml beningan larutan isobutil-alkohol ke dalam kuvet yang telah dibakukan, ukur fluoresensi pada panjang gelombang maksimum emisi lebih kurang 435 nm dengan panjang gelombang maksimum eksitasi lebih kurang 365 nm.

Perhitungan Hitung jumlah $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ dalam µg per 5 ml *Larutan uji*, dengan rumus:

$$\frac{(A - b)}{(S - d)}$$

A dan *S* berturut-turut adalah fluoresensi rata-rata dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang direaksikan dengan *Pereaksi pengoksidasi*; *b* dan *d* berturut-turut adalah fluoresensilarutan blangko dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah tiamin hidroklorida $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, dalam mg contoh berdasarkan jumlah alikot yang digunakan. Bila yang diuji adalah tiamin mononitrat, $C_{12}H_{17}N_5O_4S$, kalikan dengan faktor 0,9706.

PENETAPAN PENISILIN G <661>

Cara ini digunakan untuk menetapkan kandungan penisilin G dalam substansi antibiotik, jika suatu persyaratan tertera pada monografi.

Dapar fosfat 0,05 M, pH 6 Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 6 dengan *natrium hidroksida* 1 N, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat 0,05 M pH 6* dan *asetonitril P* (4:1), saring melalui penyaring

membran dengan porositas 5 µm atau lebih halus, dan aaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 80 mg *Penisilin G Kalium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *Fase gerak*, kocok sampai larut, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain dalam monografi; lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan penisilin V kalium dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Campurkan larutan ini dan *Larutan baku* volume sama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 600 lempeng teoritis; resolusi, *R*, antara puncak penisilin G dan penisilin V tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif penisilin G ($C_{16}H_{18}N_2O_4S$) dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{G_S W_S}{W_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

G_S adalah kandungan penisilin G, dalam persen terhadap *Penisilin G Kalium BPFI*; *W_S* dan *W_U* berturut-turut adalah jumlah dalam mg *Penisilin G Kalium BPFI* dan zat uji; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

PENGAMBILAN CONTOH DAN METODE ANALISIS SIMPLISIA <671>

Pengambilan Contoh

Perlu diperhatikan bahwa contoh suatu simplisia harus mewakili betas yang diuji, untuk mengurangi penyimpangan yang disebabkan oleh kesalahan pengambilan contoh terhadap hasil analisis baik kualitatif maupun kuantitatif. Cara pengambilan contoh berikut merupakan cara paling sederhana yang dapat diterapkan untuk bahan nabati. Beberapa bahan produk atau metode pengujian tertentu memerlukan cara kerja yang lebih ketat, termasuk kebutuhan pengambilan contoh dari wadah yang lebih banyak dan atau pengambilan contoh yang lebih banyak dari setiap wadah.

Contoh dalam skala besar Jika pada pengamatan bagian luar wadah, penandaan dan keterangan etiket menunjukkan bahwa bets dapat dianggap homogen, ambil contoh secara terpisah dari berbagai wadah yang dipilih secara acak sesuai ketentuan di bawah ini. Jika bets tidak dapat dianggap homogen, bagi menjadi beberapa sub-bets yang sehomogen mungkin, kemudian lakukan pengambilan contoh pada masing-masing sub-bets seperti pada bets yang homogen.

Jumlah wadah dalam bets (<i>N</i>)	Jumlah wadah yang harus diambil contohnya (<i>n</i>)
1 sampai 10	Semua
11 sampai 19	11
> 19	$n = 10 + \left(\frac{N}{10} \right)$

*Catatan Bulatkan harga *n* ke angka yang lebih tinggi.*

Contoh bahan harus diambil pada bagian atas, tengah dan bawah dari setiap wadah. Jika contoh bahan terdiri dari bagian-bagian berukuran 1 cm atau lebih kecil dan untuk semua bahan yang diserbukkan atau digiling, lakukan pengambilan contoh dengan menggunakan suatu alat pengambil contoh yang dapat menembus bahan dari bagian atas ke bagian bawah wadah, tidak kurang dari dua kali pengambilan yang dilakukan pada arah yang berlawanan. Jika bahan berupa bagian dengan ukuran lebih dari 1 cm, lakukan pengambilan contoh dengan tangan. Untuk bahan dalam wadah atau bungkus yang besar pengambilan contoh harus dilakukan pada kedalaman 10 cm, karena kelembaban bagian permukaan mungkin berbeda dengan bagian dalam.

Persiapkan contoh dalam skala besar dengan menggabungkan dan mencampurkan setiap contoh yang telah diambil dari setiap wadah yang telah terbuka, dan dijaga jangan sampai terjadi kenaikan tingkat fragmentasi atau mempengaruhi derajat kelembaban secara bermakna.

Contoh dalam skala laboratorium Persiapkan contoh laboratorium dengan membagi contoh dalam skala besar menjadi empat bagian [*Catatan Cara membagi empat adalah dengan menempatkan contoh, yang telah dicampur dengan baik, diratakan dalam bentuk tumpukan segi empat dan sama rata, kemudian dibagi secara diagonal menjadi empat bagian sama. Ambil kedua bagian yang berlawanan dan campur secara hati-hati. Ulangi proses ini secukupnya sampai diperoleh jumlah yang diperlukan.*]

Contoh skala laboratorium harus mencukupi untuk memenuhi kebutuhan semua pengujian yang diperlukan.

Contoh untuk pengujian Kecuali dinyatakan lain pada monografi, buat contoh pengujian sebagai berikut:

Perkecil ukuran contoh dalam skala laboratorium dengan membagi empat, jaga agar setiap bagian dapat mewakili. Pada bahan yang tidak digiling atau tidak diserbukkan, giling contoh sehingga melewati pengayak nomor 20, dan campur hasil ayakan. Jika bahan tidak

dapat digiling, perkecil sedapat mungkin sehingga menjadi lebih halus, campur dengan mengguling-gulingkan pada kertas atau kain, sebarakan menjadi lapisan tipis dan ambil bagian untuk pengujian.

Bahan Organik Asing

Contoh untuk pengujian Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, timbang sejumlah contoh dalam skala laboratorium seperti di bawah ini, usahakan agar bagian yang diambil mewakili (jika perlu dibagi empat):

Akar, rimpang, kulit batang dan herba	500 g
Daun, bunga, biji dan buah	250 g
Potongan bagian tanaman (bobot rata-rata setiap potongan kurang dari 500 mg)	50 g

Tebarkan contoh menjadi suatu lapisan tipis dan pisahkan bahan organik asing dengan tangan sesempurna mungkin. Timbang dan hitung persentase bahan organik asing terhadap bobot contoh yang digunakan.

Penetapan Kadar Abu

Timbang saksama, dalam krus yang telah ditara, sejumlah contoh setara dengan 2 - 4 g bahan yang telah dikeringkan di udara; pijarkan perlahan-lahan, kemudian naikan suhu secara bertahap hingga 675±25° sampai bebas karbon dan tetapkan bobot abu. Jika abu bebas karbon tidak dapat diperoleh dengan cara tersebut, lakukan penyarian dengan air panas, tampung sisa yang tidak larut pada kertas saring bebas abu, pijarkan residu dan kertas saring sampai abu berwarna putih atau hampir putih, kemudian tambahkan filtrat, uapkan sampai kering, dan panaskan hingga suhu 675±25°. Jika abu bebas karbon tidak dapat diperoleh dengan cara ini, dinginkan krus, tambahkan 15 ml *etanol P*, lepaskan abu dengan pengaduk gelas, bakar etanol dan panaskan lagi isi krus hingga suhu 675±25°. Dinginkan dalam desikator, timbang abu dan hitung kadar abu dalam persen terhadap bobot contoh yang digunakan.

Penetapan Kadar Abu yang Tidak Larut dalam Asam

Didihkan abu yang diperoleh seperti tertera pada *Penetapan kadar abu* dengan 25 ml *asam klorida 3 N* selama 5 menit, kumpulkan bagian tidak larut pada krus kaca masir yang telah ditara atau kertas saring bebas abu, cuci dengan air panas, pijarkan dan timbang. Hitung kadar abu tidak larut dalam asam, dalam persen, dihitung terhadap bobot contoh yang digunakan.

Penetapan Serat Kasar

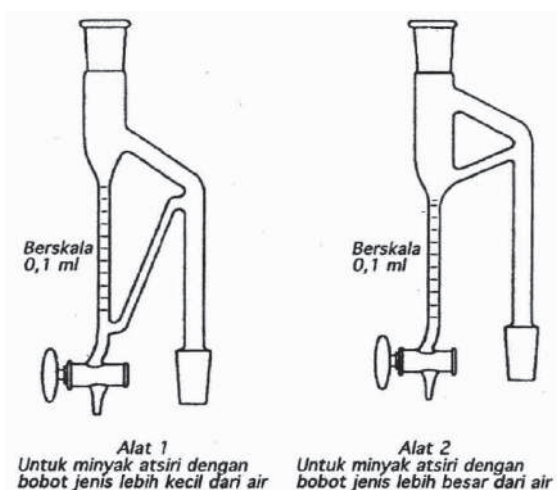
Timbang sejumlah contoh yang setara dengan 2 g bahan, ekstraksi dengan *eter P*. Tambahkan 200 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 78) yang mendidih, pada sisa penyarian dalam labu 500 ml dan refluks selama tepat 30 menit; saring melalui kain linen atau kertas saring yang dikeraskan. Cuci residu yang terdapat pada penyaring

dengan air mendidih hingga cairan pencuci tidak bereaksi asam. Masukkan residu ke dalam labu dengan dibilas menggunakan 200 ml larutan *natrium hidroksida P* 1,25% yang mendidih, yang telah ditepatkan menjadi 1,25% dengan titrasi dan bebas dari natrium karbonat. Refluks kembali campuran selama tepat 30 menit, saring secara cepat melalui penyaring yang telah ditara, cuci residu dengan air mendidih sampai cairan pencuci terakhir bereaksi netral dan keringkan pada suhu 110° hingga bobot tetap. Pijarkan residu yang telah kering sampai bobot tetap, dinginkan dalam desikator dan timbang abu. Perbedaan antara bobot yang diperoleh pada pengeringan pada suhu 110° dan bobot abu yang diperoleh menunjukkan bobot serat kasar.

[Catatan Pendidihan dengan asam dan basa harus dilakukan selama tepat 30 menit dihitung dari saat cairan (yang diinginkan di bawah titik didihnya dengan menuangkannya ke dalam labu dingin) mulai mendidih lagi. Setelah larutan mendidih, pemanasan harus di turunkan secukupnya untuk menjaga tetap mendidih. Selama pendidihan, labu harus secara hati-hati diputar dari waktu ke waktu untuk melepaskan partikel yang mungkin melekat pada dinding labu. Alirkan udara perlahan-lahan ke dalam labu selama pendidihan untuk mencegah buih yang berlebihan.]

Penetapan Kadar Minyak Atsiri

Letakkan labu alas bulat 1 liter, berleher pendek, dalam mantel pemanas yang dilengkapi dengan pengaduk magnetik. Masukkan batang pengaduk magnetik ke dalam labu, hubungkan labu dengan pendingin dan alat penampung berskala seperti pada *Gambar*.



Timbang secukupnya sejumlah bahan yang telah dihancurkan, hingga diperkirakan dapat menghasilkan 1 ml sampai 3 ml minyak atsiri. Biji yang kecil, buah atau potongan daun dari herba pada umumnya tidak perlu dihancurkan. Serbuk yang sangat halus harus dihindari. Jika hal ini tidak memungkinkan, bahan dapat dicampur dengan serbuk gergaji atau pasir yang telah dimurnikan. Masukkan sejumlah bahan yang telah ditimbang saksama

ke dalam labu, dan tambahkan air sampai setengah dari labu. Hubungkan dengan bagian pendingin dan penampung berskala. Didihkan isi labu dengan pemanasan yang sesuai untuk menjaga agar pendidihan berlangsung tidak terlalu kuat selama 2 jam, atau sampai minyak atsiri terdestilasi sempurna dan tidak bertambah lagi dalam bagian penampung berskala.

Jika sejumlah volume minyak atsiri telah tertampung dalam bagian penampung berskala, pencatatan dapat dilakukan dengan pembacaan sampai 0,1 ml, dan volume minyak atsiri untuk setiap 100 g bahan dapat dihitung dari bobot bahan yang ditimbang. Skala pada penampung untuk minyak atsiri dengan bobot jenis lebih besar dari air diletakkan sedemikian hingga minyak akan tertampung di bawah kondensasi air, sehingga secara otomatis air kembali ke dalam labu.

Penetapan Kadar Air

Untuk bahan yang tidak dihaluskan atau tidak diserbukkan, siapkan lebih kurang 10 g sampel laboratorium, dengan memotong, membentuk granul atau mengiris hingga diperoleh bagian dengan ketebalan lebih kurang 3 mm. Biji atau buah lebih kecil dari 3 mm harus dipecahkan. Hindarkan penggunaan alat penyerbuk dengan kecepatan tinggi pada penyiapan contoh; dan harus dijaga agar tidak terjadi kehilangan air selama proses penyiapan contoh dan bagian yang diambil mewakili contoh dalam skala laboratorium. Tetapkan kadar air seperti tertera pada *Prosedur untuk Obat Tanaman dalam Penetapan Kadar Air <1031> Metode III*.

TITRIMETRI <711>

Titration Langsung adalah perlakuan terhadap suatu senyawa yang larut (titrat), dalam suatu bejana yang sesuai, dengan larutan yang sesuai yang sudah dibakukan (titran), dan titik akhir ditetapkan dengan instrumen atau secara visual menggunakan bantuan indikator yang sesuai.

Titran ditambahkan dari buret yang dipilih sedemikian hingga sesuai dengan kekuatannya (normalitas), dan volume yang ditambahkan adalah antara 30% dan 100% kapasitas buret. *[Catatan Jika dibutuhkan titran kurang dari 10 ml, harus digunakan mikroburet yang sesuai.]* Titrasi dilakukan dengan cepat tetapi hati-hati, mendekati titik akhir titran ditambahkan tetes demi tetes dari buret agar tetes terakhir yang ditambahkan tidak melewati titik akhir. Jumlah senyawa yang dititrasi dapat dihitung dari volume dan faktor normalitas atau molaritas titran dan faktor kesetaraan untuk senyawa, yang tertera pada masing-masing monografi.

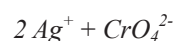
Titration Residual Beberapa penetapan kadar dalam Farmakope memerlukan penambahan larutan volumetrik yang terukur, berlebih dari jumlah yang sebenarnya diperlukan untuk bereaksi dengan senyawa yang ditetapkan kadarnya, kelebihan larutan ini kemudian dititrasi dengan larutan volumetrik kedua. Titrasi ini

dikenal sebagai “titrasi kembali”. Jumlah senyawa yang dititrasi dapat dihitung dari selisih antara volume larutan volumetrik yang ditambahkan mula-mula dan volume titran dalam titrasi kembali, dengan memperhatikan faktor normalitas atau molaritas kedua larutan dan faktor kesetaraan untuk senyawa yang tertera pada masing-masing monografi.

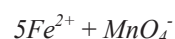
Penetapan Titik Akhir (Menggunakan Indikator atau secara Potensiometrik) Metode yang sederhana dan paling mudah untuk penetapan titik kesetaraan, yaitu titik pada saat reaksi analitik stokiometri sempurna, dapat ditetapkan dengan penggunaan indikator. Bahan kimia ini biasanya berwarna, dan memberikan respons untuk berubah dalam kondisi larutan sebelum dan sesudah titik kesetaraan dengan menunjukkan perubahan warna yang dapat dilihat secara visual sebagai titik akhir dan merupakan perkiraan titik kesetaraan yang dapat dipercaya.

Metode yang juga berguna untuk penetapan titik akhir adalah yang menggunakan pengukuran elektrokimia. Jika suatu elektrode indikator yang peka terhadap kadar senyawa yang bereaksi dan suatu elektrode pembanding yang potensialnya tidak peka terhadap berbagai senyawa yang terlarut dicelupkan dalam titrat sehingga membentuk sel Galvanik, perbedaan potensial antara kedua elektrode dapat dideteksi dengan pH meter dan sekaligus dapat digunakan untuk mengikuti berlangsungnya reaksi. Jika suatu seri pengukuran ini digambarkan dengan benar (yaitu, untuk titrasi asam-basa, pH terhadap ml tiran yang ditambahkan; untuk titrasi pengendapan, kompleksometri atau titrasi oksidasi reduksi, mV terhadap ml titran yang ditambahkan), akan dihasilkan kurva sigmoid dengan bagian yang berubah

cepat di sekitar titik kesetaraan. Titik tengah bagian vertikal yang linier ini atau titik infleksi dapat diambil sebagai titik akhir. Titik kesetaraan dapat juga ditetapkan secara matematik tanpa membuat kurva. Walaupun begitu harus dicatat bahwa untuk reaksi asimetris, yaitu reaksi dengan jumlah anion dan kation yang bereaksi tidak sama, titik akhir yang ditunjukkan oleh titik infleksi kurva titrasi tidak terdapat tepat pada titik kesetaraan stokiometri. Jadi, deteksi titik akhir secara potensiometrik dengan cara ini tidak sesuai untuk reaksi asimetris, sebagai contoh adalah reaksi pengendapan,



dan reaksi oksidasi reduksi,



Semua reaksi asam-basa adalah simetris. Jadi, deteksi titik akhir secara potensiometrik dapat digunakan dalam titrasi asam-basa dan titrasi lain yang melibatkan reaksi *reversibel* simetris, dengan indikator yang sudah ditentukan, kecuali jika dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Ada dua jenis titrator elektrometrik otomatis. Titrator jenis pertama dapat menambahkan titran secara otomatis dan mencatat beda potensial selama titrasi berlangsung sebagai kurva sigmoid. Pada jenis kedua, penambahan titran dilakukan secara otomatis sampai tercapai potensial atau pH, yang menunjukkan titik akhir, dan pada titik tersebut penambahan titran akan berhenti.

Beberapa sistem elektrode yang dapat digunakan untuk titrasi potensiometri dapat dilihat dalam *Tabel 1*.

Tabel 1 Sistem Elektrode Titrasi Potensiometri

Titration	Indicator Electrode	Equation ¹	Reference Electrode	Use ²
Asam-basa	Glass	$E = k + 0,0591 \text{ pH}$	Kalomel atau perak-perak klorida	Titration of acids
Precipitation (precipitation)	Mercury	$E = E^\circ + 0,0591 \log [Ag^+]$	Kalomel (with potassium chloride salt bridge)	Titration with or without mercury involving halides or thiosulfate
Complexometry	Mercuric-mercurous	$E = E^\circ + 0,0296 (\log k' - pM)$	Kalomel	Titration of various metals (M), such as Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Bi^{3+} , with EDTA
Oxidation-reduction	Platinum	$E = E^\circ + \frac{0,0591}{n} \log \frac{[oks]}{[red]}$	Kalomel atau perak-perak klorida	Titration with arsenite, bromine, cerium(IV), dichromate, hexamethylenetetramine(III), iodate, nitrite, permanganate, tiosulfate.

¹Bentuk persamaan Nernst yang sesuai untuk menyatakan sistem elektrode; k = tetapan elektrode kaca, k' = tetapan yang diperoleh dari kesetimbangan Hg-Hg(II)-EDTA; M = setiap logam yang dititrasi dengan EDTA; [oks] dan [red] dari persamaan oks + ne = red.

²Daftar ini cukup representatif tapi belum lengkap.

KOREKSI BLANGKO Seperti sudah dinyatakan, penetapan titik akhir dalam suatu penetapan titrimetri adalah perkiraan titik kesetaraan reaksi. Validitas perkiraan ini antara lain tergantung pada sifat konstituen titrat dan kadar titran. Koreksi blangko yang sesuai dapat digunakan dalam penetapan titrimetri untuk meningkatkan kepercayaan penetapan titik akhir. Koreksi blangko seperti ini biasanya diperoleh dengan blangko titrasi residual dengan mengulang selengkapnya prosedur yang dibutuhkan terkecuali senyawa yang hendak dianalisis tidak diikutsertakan. Dalam hal demikian, volume titran yang sebenarnya, yang setara dengan senyawa yang dianalisis, adalah volume yang dibutuhkan untuk titrasi blangko dikurangi volume yang dibutuhkan untuk titrasi senyawa. Volume yang terkoreksi yang diperoleh dengan cara ini kemudian digunakan dalam perhitungan kadar senyawa yang dititrasi, seperti yang dinyatakan dalam *Titrasi residual*. Jika digunakan penetapan titik akhir secara potensiometrik, koreksi blangko biasanya diabaikan.

TITRASI KOMPLEKSOMETRI Keberhasilan titrasi kompleksometri tergantung dari beberapa faktor. Tetapan kesetimbangan untuk pembentukan kompleks analit-titran harus cukup besar, sehingga pada titik akhir hampir 100% analit sudah membentuk kompleks. Pembentukan akhir dari kompleks harus berlangsung secara cepat. Jika reaksi analisis berjalan lambat, perlu dilakukan titrasi kembali.

Secara umum, indikator kompleksometri berperan sebagai senyawa pembentuk kompleks. Reaksi antara ion logam dan indikator harus cepat dan *reversible*. Tetapan kesetimbangan yang terbentuk dari kompleks logam-indikator harus cukup besar untuk menghasilkan perubahan warna yang tajam, tetapi harus lebih kecil dari tetapan kesetimbangan kompleks logam-titran. Pemilihan indikator sangat ditentukan oleh rentang pH pada saat reaksi kompleks berlangsung, dan juga adanya ion lain yang berasal dari sampel atau dapar. Ion pengganggu dapat ditutup (*masking*) atau dilapis dengan penambahan senyawa pembentuk kompleks lain. (Teknik *masking* ini juga dapat digunakan dalam titrasi reduksi-oksidasi).

Prosedur

Aluminium Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Metode I Ke dalam 20,0 ml larutan uji tambahkan 25,0 ml *dinatrium edetat 0,1 M LV* dan 10 ml campuran volume sama *amonium asetat 2 N* dan *asam asetat 2 N*. Panaskan hingga mendidih selama 2 menit, dinginkan dan tambahkan 50 ml *etanol mutlak P* dan 3 ml larutan *ditizon P 0,0025%* dalam *etanol mutlak P* yang dibuat segar. Titrasi kelebihan *dinatrium edetat* dengan *zink sulfat 0,1 M LV* hingga warna berubah dari biru kehijauan menjadi ungu kemerahan.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 2,698 mg Al*

Metode II Larutkan sejumlah zat uji dalam campuran 2 ml *asam klorida 1 N* dan 50 ml air, tambahkan 50,0 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV* dan netralkan dengan

natrium hidroksida 1 N menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator. Panaskan larutan hingga mendidih, diamkan selama 10 menit di atas tangas air, segera dinginkan, tambahkan lebih kurang 50 mg *jingga xilenol campur P* dan 5 g *heksamin P* dan titrasi kelebihan *dinatrium edetat* dengan *timbal(II) nitrat 0,05 M LV* hingga merah.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 1,349 mg Al*

Bismut Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Metode I Encerkan larutan uji dengan air hingga 250,0 ml, dan kecuali dinyatakan lain tambahkan *amonium hidroksida P* tetes demi tetes sambil dikocok hingga larutan mulai keruh. Tambahkan 0,5 ml *asam nitrat P* dan panaskan hingga suhu 70°, pertahankan larutan pada suhu ini hingga larutan jernih. Tambahkan lebih kurang 50 mg *jingga xilenol campur P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* hingga warna berubah dari ungu kemerahan menjadi kuning sitrun.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 20,90 mg Bi*

Metode II Larutkan sejumlah zat uji dalam volume sesedikit mungkin *asan nitrat 2 N*, tambahkan 50 ml air dan atur pH hingga 1 - 2 dengan menambahkan *asam nitrat 2 N* atau *amonium hidroksida 5 N* tetes demi tetes sambil dikocok. Tambahkan lebih kurang 30 mg *jingga xilenol campur P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna berubah menjadi kuning.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 10,45 mg Bi*

Kalsium Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Metode I Encerkan larutan uji dengan air hingga 300 ml, tambahkan 6 ml *natrium hidroksida 10 N* dan lebih kurang 15 ml *asam kalsium karboksilat campur P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* hingga warna berubah dari ungu menjadi biru tua.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 4,008 mg Ca*

Metode II Larutkan sejumlah zat uji dalam beberapa ml air, asamkan bila perlu, encerkan dengan air hingga lebih kurang 50 ml. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga mendekati titik akhir yang diharapkan, tambahkan 4 ml *natrium hidroksida 10 N* dan 100 mg *kalsium campur P* dan lanjutkan titrasi hingga warna berubah dari merah muda menjadi biru.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 2,004 mg Ca*

Timbal Encerkan larutan uji dengan air hingga 200 ml atau larutkan sejumlah zat uji dalam 5 ml hingga 10 ml air atau dalam sedikit *asam asetat* 5 N dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Tambahkan lebih kurang 50 mg *jingga xilenol campur P* dan *heksamina P* secukupnya hingga warna merah muda ungu. Titrasi dengan *dinatrium edetat* 0,05 M LV atau 0,1 M LV, seperti tertera pada monografi, hingga warna berubah menjadi kuning sitrun.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 20,72 mg Pb*

Magnesium Encerkan larutan uji dengan air hingga 300 ml atau larutkan sejumlah zat uji dalam 5 - 10 ml air atau dalam sedikit *asam klorida* 2 N dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Tambahkan 10 ml *dapar amonium pH 10,0* dan lebih kurang 50 mg *hitam eriokrom campur P*. Panaskan hingga 40° dan titrasi dengan *dinatrium edetat* 0,1 M LV hingga warna berubah dari ungu menjadi biru.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 2,431 mg Mg*

Zink Encerkan larutan uji dengan air hingga 200 ml atau larutkan sejumlah zat uji dalam sejumlah *asam asetat* 2 N dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Tambahkan lebih kurang 50 mg *jingga xilenol campur P* dan *heksamina P* secukupnya hingga warna merah muda ungu. Tambahkan lagi 2 g *heksamina P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat* 0,1 M LV seperti tertera pada monografi, hingga warna berubah menjadi kuning.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 6,538 mg Zn*

TITRASI OKSIDASI REDUKSI (REDOKS)

Penetapan dilakukan dengan menggunakan pereaksi yang menyebabkan reaksi oksidasi atau reduksi pada analit. Beberapa kurva titrasi redoks tidak simetris pada titik kesetaraan sehingga penetapan titik akhir dengan grafik tidak mungkin dilakukan, tetapi tersedia indikator untuk beberapa penetapan. Beberapa pereaksi redoks dapat juga berfungsi sebagai indikator. Seperti dalam beberapa tipe titrasi, perubahan warna indikator harus sangat dekat dengan titik kesetaraan. Jika titran yang digunakan juga berfungsi sebagai indikator, perbedaan antara titik akhir dan titik kesetaraan ditetapkan berdasarkan kemampuan analisis melihat perubahan warna. Contoh umum adalah penggunaan ion permanganat sebagai titran pengoksidasi, sedikit kelebihan titran dapat dilihat dengan terjadinya warna merah muda. Titran lain yang dapat berfungsi sebagai indikator adalah iodium, garam serum(IV), dan kalium dikromat. Dalam beberapa keadaan, penggunaan indikator redoks yang tepat akan menghasilkan titik akhir yang lebih tajam.

Mungkin diperlukan penyesuaian tingkat oksidasi dari analit sebelum dilakukan titrasi dengan menggunakan senyawa pengoksidasi atau pereduksi yang tepat; kemudian kelebihan pereaksi harus dihilangkan dengan cara pengendapan. Hal ini hampir selalu dilakukan pada

penetapan senyawa pengoksidasi karena hampir semua larutan volumetrik senyawa pereduksi secara perlahan akan teroksidasi oleh oksigen di atmosfer.

Titrasi Bebas Air (Titrasi dalam Pelarut bukan Air) Asam dan basa adalah senyawa yang memberikan ion hidrogen dan ion hidroksil bila dilarutkan dalam air. Definisi yang diperkenalkan oleh Arrhenius ini tidak mencakup kenyataan bahwa sifat yang spesifik dari asam dan basa ini dapat juga terjadi dalam pelarut lain. Definisi yang lebih umum adalah definisi Bronsted, yang menyatakan bahwa asam adalah suatu senyawa yang dapat memberikan proton, dan basa adalah suatu senyawa yang dapat mengikat proton. Yang lebih luas lagi adalah definisi Lewis, yang menyatakan bahwa asam adalah setiap senyawa yang dapat menerima pasangan elektron, basa adalah bahwa setiap senyawa dapat memberikan pasangan elektron, dan netralisasi adalah pembentukan ikatan koordinasi antara suatu asam dan suatu basa.

Kekuatan suatu asam atau suatu basa ditentukan oleh kemampuannya bereaksi dengan pelarut. Dalam larutan air semua asam kuat tampak sama kuat karena senyawa ini bereaksi dengan pelarut dan konversi sempurna menjadi ion oksonium dan anion asam (efek penyetimbangan). Dalam pelarut protofilik lemah seperti asam asetat, kemampuan pembentukan ion asidum asetat menunjukkan bahwa urutan penurunan kekuatan untuk asam adalah asam perklorat, asam bromida, asam sulfat, asam klorida dan asam nitrat (efek diferensiasi).

Asam asetat bereaksi tidak sempurna dengan air untuk membentuk ion oksonium, oleh karena itu merupakan asam lemah. Sebaliknya, senyawa ini larut dalam basa seperti etilendiamina, dan bereaksi sempurna dengan pelarut, sehingga bersifat sebagai asam kuat. Hal yang sama berlaku juga untuk asam perklorat.

Efek penyetimbangan juga terlihat pada basa. Dalam asam sulfat hampir semua basa berkekuatan sama. Sifat asam sebagai pelarut menurun dalam seri asam sulfat, asam asetat, fenol, air, piridina dan butilamina, dalam serinya kebalikannya sifat basa menurun dan asam yang paling kuat kehilangan sifat dasarnya. Basa kuat dengan urutan kekuatan yang menurun, adalah natrium 2-aminoetoksida, kalium metoksida, natrium metoksida dan litium metoksida.

Berbagai senyawa tidak larut dalam air memperoleh peningkatan sifat asam atau sifat basa jika dilarutkan dalam pelarut organik. Oleh karena itu pemilihan pelarut yang sesuai dapat memberikan peluang untuk penetapan berbagai senyawa tersebut secara titrasi bebas air. Selanjutnya tergantung bagian mana suatu senyawa merupakan bagian yang aktif, seringkali mungkin untuk mentitrasi bagian ini dengan pemilihan pelarut dan titran yang tepat. Senyawa murni dapat langsung dititrasi, tetapi untuk sediaan farmasi seringkali diperlukan pemisahan zat aktifnya dari eksipien dan pembawa yang mengganggu.

Jenis senyawa yang dapat dititrasi sebagai asam antara lain halida asam, anhidrida asam, asam karboksilat, asam amino, senyawa enol seperti barbiturat dan xantin, imida, fenol, pirol dan sulfonamida. Jenis senyawa yang dapat dititrasi sebagai basa antara lain amina, senyawa

heterosiklik yang mengandung nitrogen, oksazolin, senyawa amonium kuarternier, garam alkali asam organik, garam alkali asam anorganik lemah dan beberapa garam amina. Beberapa garam asam halogen dapat dititrasi dalam asam asetat atau anhidrida asetat setelah penambahan raksa(II) asetat, yang akan mendesak ion halida sebagai kompleks raksa(II) halida yang tak terionisasi dan membebaskan ion asetat.

Untuk titrasi senyawa basa, larutan volumetrik asam perklorat dalam asam asetat glasial lebih disukai, walaupun asam perklorat dalam dioksan juga digunakan dalam keadaan tertentu. Sistem elektrode kaca-kalomel dapat digunakan untuk keadaan ini. Dalam pelarut asam asetat sistem elektrode ini berfungsi sesuai teori.

Untuk titrasi senyawa asam ada dua golongan titran: alkoksida logam alkali dan tetraalkilamonium hidroksida. Larutan volumetrik natrium metoksida dalam campuran metanol dan toluen sering digunakan, walaupun litium metoksida dalam pelarut metanol-benzen banyak digunakan untuk senyawa yang dapat menghasilkan endapan serupa gelatin jika dititrasi dengan natrium metoksida.

Kesalahan alkali membatasi penggunaan elektrode kaca sebagai elektrode indikator dalam hubungannya dengan titran alkoksida logam alkali, terutama dalam pelarut basa. Dengan demikian elektrode indikator antimon, walaupun bersifat agak tidak menentu dapat digunakan untuk titrasi seperti ini. Penggunaan senyawa amonium hidroksida kuartener seperti tetra-n-butilamonium hidroksida dan trimetil heksadesil-amonium hidroksida (dalam benzen-metanol atau isopropanol) mempunyai dua keuntungan dibandingkan titran lainnya yaitu (a) garam tetraalkilamonium dari asam yang dititrasi larut dalam media titrasi, dan (b) elektrode kaca-kalomel yang sesuai dapat digunakan untuk titrasi potensiometri.

Karena adanya gangguan oleh karbon dioksida, pelarut untuk senyawa asam harus dilindungi dari paparan atmosfer yang berlebih dengan penutup yang sesuai atau bekerja dengan atmosfer inert selama titrasi. Adanya absorpsi karbon dioksida dapat ditetapkan dengan melakukan penetapan blangko. Blangko tidak boleh melebihi 0,01 ml *natrium metoksida 0,1 N LV* per ml pelarut.

Titik akhir dapat ditentukan secara visual dengan mengamati perubahan warna yang terjadi, atau secara potensiometri seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika digunakan elektrode pembanding kalomel, akan lebih baik jika jembatan garam kalium klorida dalam air digantikan dengan larutan *litium perklorat 0,1 N* dalam asam asetat glasial untuk titrasi dalam pelarut asam, atau kalium klorida dalam metanol untuk titrasi dalam pelarut basa.

Jika campuran ini atau campuran yang lain telah tertera pada masing-masing monografi, elektrode pembanding kalomel dimodifikasi dengan lebih dahulu menghilangkan larutan kalium klorida dalam air dan kalium klorida yang tersisa jika ada, dengan membilasnya dengan air, kemudian menghilangkan sisa air dengan membilas dengan pelarut bebas air yang akan digunakan, dan akhirnya mengisi elektrode dengan campuran bebas air yang sudah ditentukan.

Pada hampir semua kasus, kecuali jika ion perak mengganggu, elektrode kalomel dapat diganti dengan elektrode pembanding perak-perak klorida. Elektrode perak-perak klorida lebih tahan dan digunakan untuk membantu mengurangi penggunaan garam raksa yang beracun di laboratorium. Umumnya, jembatan garam dapat digunakan untuk menghindari gangguan ion perak.

Sistem yang dapat digunakan untuk titrasi bebas air dapat dilihat pada *Tabel 2*.

Tabel 2 Sistem untuk Titrasi Bebas Air

<i>Jenis Pelarut</i>	<i>Asam</i> (untuk titrasi basa dan garamnya)	<i>Relatif netral</i> (untuk titrasi turunan basa)	<i>Basa</i> (untuk titrasi asam)	<i>Relatif netral</i> (untuk titrasi turunan asam)
Pelarut ¹	Asam asetat glasial Anhidrida asetat Asam format Asam propionat Sulfuril klorida	Asetonitril Alkohol Kloroform Benzen Toluen Klorobenzen Etil Asetat Dioksan	Dimetil formamida n-Butilamina Piridina Etilendiamina Morfolina	Aseton Asetonitril Metil etil keton Metil isobutil keton Tert-Butil alkohol
Indikator	Kristal violet Merah kuinaldin p-Naftol benzein Alfazurin 2-G Hijau malakit	Merah metil Jingga metil p-Naftolbenzein	Biru timol Timolftalein Lembayung azo o-Nitroanilina p-Hidroksiazobenzen	Lembayung azo Biru bromotimol p-Hidroksi azobenzen Biru timol
Elektrode	Kaca-kalomel Kaca-perak-perak klorida Raksa-raksa(II) Asetat	Kaca-kalomel Kalomel-perak-perak klorida	Antimon-kalomel Antimon kaca Antimon-antimon ² Platina-kalomel Kaca-kalomel	Antimon-kalomel Kaca-kalomel Kaca-platina ²

¹Pelarut relatif netral dengan tetapan dielektrik rendah seperti benzen, toluen, kloroform atau dioksan dapat digunakan bersama dengan berbagai pelarut asam atau basa untuk meningkatkan sensitivitas titik akhir titrasi.

²Dalam titran

Prosedur

Metode I

Larutkan sejumlah zat uji dalam sejumlah volume yang sesuai *asam asetat glasial P* yang sebelumnya dinetralkan terhadap indikator seperti tertera pada monografi, jika perlu hangatkan dan dinginkan, atau buat larutan seperti yang ditentukan. Jika zat uji berupa garam asam klorida atau bromida, tambahkan 15 ml *raksa(II) asetat LP*, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga perubahan warna indikator yang sesuai dengan harga mutlak maksimum dE/dV (E adalah daya elektromotif dan V adalah volume titran) dalam titrasi potensiometri. Indikator yang tertera pada monografi juga digunakan untuk menetralkan *raksa(II) asetat LP* dan pembakuan titran.

Jika suhu titran pada saat penetapan (t_2) berbeda dari suhu titran pada saat pembakuan (t_1), kalikan volume titran yang diperlukan dengan $[1+0,0011(t_1-t_2)]$ dan hitung hasil penetapan dari volume terkoreksi.

Titrasi potensiometri dapat dilakukan menggunakan elektrode kaca dan elektrode pembanding kalomel jenuh (pastikan tidak terjadi kebocoran dari larutan jembatan garam) atau gunakan elektrode kombinasi. Hubungan antara elektrode kalomel dan cairan titrasi harus mempunyai tahanan listrik cukup rendah dan perpindahan cairan dari satu sisi ke sisi lain harus seminimum mungkin. Pembacaan hasil pengukuran kurang dari nol dapat dihindari dengan menggunakan sumber daya elektromotif stabil yang dipasang secara seri dengan sistem elektrode. Ketidakstabilan dapat terjadi, jika sambungan antara potensiometer dan sistem elektrode tidak sesuai dengan petunjuk pabrik.

Metode II

Gunakan titran, pelarut dan indikator seperti tertera pada monografi.

Lindungi larutan dan titran dari karbon dioksida dan lembab dari udara selama penetapan.

Larutkan sejumlah zat uji dalam sejumlah volume pelarut yang sesuai, yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap indikator, jika perlu hangatkan dan dinginkan, atau buat larutan seperti yang ditentukan. Titrasi hingga perubahan warna indikator yang sesuai dengan harga mutlak maksimum dE/dV (E adalah daya elektromotif dan V adalah volume titran) dalam titrasi potensiometri. Titran dibakukan menggunakan pelarut dan indikator yang sama seperti yang ditentukan untuk zat tersebut.

Titrasi potensiometri dapat dilakukan menggunakan elektrode kaca dan elektrode pembanding kalomel jenuh, larutan jenuh *kalium klorida P* dalam air diganti dengan larutan jenuh *kalium klorida P* dalam *metanol P*. Hubungan antara elektrode kalomel dan cairan titrasi harus mempunyai tahanan listrik cukup rendah dan perpindahan cairan dari satu sisi ke sisi lain harus seminimum mungkin. Pembacaan hasil pengukuran kurang dari nol dapat dihindari dengan menggunakan sumber daya elektromotif stabil yang dipasang secara seri dengan sistem elektrode. Ketidakstabilan dapat

terjadi, jika sambungan antara potensiometer dan sistem elektrode tidak sesuai dengan petunjuk pabrik.

TITRASI NITRIMETRI Metode ini umum digunakan untuk penetapan sebagian besar obat sulfonamida dan sediaannya dalam Farmakope, juga obat-obat lain jika titrasi nitrimetri ini sesuai untuk digunakan.

Baku pembanding *Sulfanilamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 500 mg sulfonamida atau sejumlah yang tertera pada monografi dan masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 20 ml *asam klorida P* dan 50 ml air, aduk hingga larut, dinginkan hingga suhu lebih kurang 15° dan titrasi perlahan dengan *natrium nitrit 0,1 M LV* yang sebelumnya telah dibakukan terhadap *Sulfanilamida BPFI*.

Tetapkan titik akhir secara elektrometrik, menggunakan elektrode yang sesuai (platina-kalomel atau platina-platina). Tempatkan ujung buret di bawah permukaan larutan untuk menghindari oksidasi oleh udara terhadap natrium nitrit dan aduk larutan perlahan menggunakan pengaduk magnetik, tanpa menimbulkan putaran udara di bawah permukaan, dan pertahankan suhu pada lebih kurang 15° . Titrasi dapat dilakukan secara manual atau menggunakan titrator otomatis. Pada titrasi secara manual, tambahkan titran hingga 1 ml mendekati titik akhir, kemudian tambahkan setiap kali 0,1 ml titran dengan selang waktu tidak kurang dari 1 menit (jarum alat menyimpang dan kembali mendekati posisi semula hingga titik akhir tercapai).

Bobot zat dalam mg per ml *natrium nitrit 0,1 M LV* setara dengan yang tertera pada masing-masing monografi.

Penetapan kadar tablet sulfonamida atau obat lain Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 500 mg sulfonamida atau sejumlah obat yang tertera dalam masing-masing monografi dan lakukan penetapan mulai dari “Masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai...”.

Penetapan kadar injeksi dan sediaan cairan lain Pipet sejumlah volume setara dengan lebih kurang 500 mg sulfonamida atau sejumlah obat yang tertera dalam masing-masing monografi, ke dalam gelas piala yang sesuai dan lakukan penetapan mulai dari “Tambahkan 20 ml *asam klorida P*...”.

TUTUP ELASTOMERIK UNTUK INJEKSI

<721>

Penutup elastomerik untuk wadah yang digunakan pada tipe sediaan yang ditetapkan pada *Injeksi* dibuat dari bahan yang dibuat melalui proses vulkanisasi polimerisasi, poliadisi, atau polikondensasi bahan organik makromolekular (elastomer). Formulasi penutup

terdiri dari elastomer alami atau sintetis dan bahan tambahan organik dan anorganik untuk membantu atau mengendalikan vulkanisasi, memberi sifat fisika, kimia dan warna atau menstabilkan formulasi penutup.

Bab ini berlaku untuk penutup yang digunakan untuk penyimpanan jangka panjang sediaan yang ditetapkan dalam sediaan umum *Injeksi*. Tutup yang khusus digunakan sebagai bagian dari vial, botol, atau sistem kemasan alat injeksi yang telah berisi sediaan.

Bab ini berlaku untuk penutup yang diformulasi dari bahan elastomerik alami atau sintetis. Bab ini tidak berlaku untuk penutup yang dibuat dari elastomer silikon; akan tetapi berlaku untuk penutup yang dilapisi silikon (misalnya dimetikon). Apabila melakukan pengujian berdasarkan bab ini, tidak disyaratkan menggunakan penutup yang dilapisi silikon, meskipun tidak ada larangan untuk menggunakan tutup silikon.

Bab ini juga berlaku untuk penutup yang dilapisi dengan bahan pelincir lain (misalnya bahan yang terikat secara kimia atau mekanik pada penutup) yang tidak dimaksudkan atau tidak menyebabkan hambatan ke dasar elastomer. Apabila melakukan pengujian, penutup tanpa penghalang pelincir akan diuji dalam kondisi terlapisi.

Penjelasan berikut hanya berkaitan dengan penutup yang dilaminasi atau dilapisi dengan bahan yang menjadi penghalang terhadap dasar elastomer (misal PTFE atau lapisan pelincir). Tidak diperbolehkan menggunakan bahan penghalang untuk mengubah tutup yang tidak memenuhi persyaratan menjadi memenuhi persyaratan kompendial. Oleh karena itu seluruh *Uji Fisikokimia* dilakukan pada formula dasar penutup, seperti penutup yang dilapisi atau dilaminasi. Untuk memperoleh hasil *Uji Fisikokimia*, uji dilakukan terhadap penutup yang tidak dilapisi atau dilaminasi dengan bahan elastomer yang sama, seperti halnya pada tutup yang dilapisi. *Uji Fungsi* dilakukan dengan menggunakan tutup elastomerik yang dilapisi atau dilaminasi. *Uji Biologi* digunakan pada bahan pelapis atau laminasi, seperti pada formula dasar. *Uji Biologi* dapat dilakukan pada tutup yang dilaminasi atau dilapisi, atau bahan pelapis/laminasi, atau tutup yang tidak dilapisi atau dilaminasi dengan bahan elastomerik yang sama. Hasil akhir pengujian akan dilaporkan secara terpisah. Uji fisikokimia atau uji biologi menggunakan formula dasar untuk pemenuhan persyaratan farmakope untuk penutup yang dilapisi sesuai dengan bentuk dan ukuran penutup yang dilapisi.

Untuk semua uji pada bab ini yang dilakukan untuk setiap tipe penutup, perlu dilakukan dokumentasi sampel yang diuji, termasuk gambaran lengkap elastomer, pelincir, pelapis, laminasi atau perlakuan.

Bab ini mencantumkan uji batas untuk penutup elastomer Tipe I dan Tipe II. Penutup Tipe I digunakan untuk sediaan berbasis air. Penutup Tipe II digunakan untuk sediaan tidak berbasis air dan untuk sediaan yang mempunyai sifat khusus, sehingga mungkin tidak memenuhi semua persyaratan penutup Tipe I karena sifat fisik, konstruksi bahan atau keduanya. Jika penutup tidak memenuhi satu atau lebih persyaratan uji Tipe I, tetapi

masih memenuhi persyaratan uji Tipe II, maka penutup diklasifikasi sebagai Tipe II. Semua penutup elastomer yang digunakan untuk sediaan injeksi harus memenuhi uji batas Tipe I atau Tipe II. Akan tetapi spesifikasi ini tidak dimaksudkan sebagai satu-satunya kriteria evaluasi untuk seleksi penutup.

Bab ini tepat digunakan untuk identifikasi penutup elastomerik sediaan injeksi berdasarkan reaktivitas biologinya, sifat fisikokimia ekstrak berbasis air, dan kegunaannya.

Berikut persyaratan evaluasi penutup yang tidak termasuk dalam bab ini:

- Penetapan uji identifikasi dan spesifikasi penutup
- Verifikasi kesesuaian fisikokimia sediaan dengan penutup
- Identifikasi dan penetapan keamanan kemampuan zat kimia bermigrasi secara spontan pada penutup yang ditemukan pada kemasan sediaan.
- Verifikasi fungsi penutup kemasan sediaan dalam kondisi penyimpanan dan penggunaan.

Pabrik pembuat sediaan injeksi (pengguna) harus mendapatkan jaminan dari pemasok penutup bahwa komposisi penutup tidak bervariasi dan sama dengan penutup yang digunakan dalam uji kesesuaian. Apabila pemasok menginformasikan kepada pengguna adanya perubahan komposisi, uji kesesuaian harus diulang, secara total atau sebagian, tergantung sifat perubahan. Penutup harus disimpan baik, bersih dan bebas dari kontaminan lingkungan dan endotoksin, dan untuk proses aseptik selanjutnya, harus disterilkan sebelum digunakan sebagai kemasan sediaan injeksi.

Karakteristik Penutup elastomerik bening atau opaq dan tidak memiliki karakteristik warna tertentu, warna penutup tergantung bahan tambahan yang digunakan. Penutup bersifat homogen dan praktis bebas dari serpihan dan bahan asing (misalnya serat, partikel asing dan sisa karet).

Identifikasi Penutup dibuat dari berbagai variasi bahan elastomerik dengan pelapis polimerik yang dapat dipilih. Oleh karena itu, untuk menetapkan uji identifikasi yang mencakup semua kemungkinan jenis penutup, tidak termasuk bab ini. Akan tetapi, pemasok penutup dan pabrik pembuat sediaan injeksi (pengguna) bertanggung jawab untuk melakukan verifikasi terhadap formulasi penutup elastomerik dan setiap bahan pelapis atau laminasi yang digunakan dengan uji identifikasi yang sesuai. Beberapa contoh metodologi uji yang dapat digunakan termasuk bobot jenis; kadar abu; kadar sulfur; uji FTIR-ATR; kromatografi lapis tipis dan spektrofotometri serapan UV dari ekstrak atau spektrofotometri serapan IR dari pirolisat.

Prosedur Uji Penutup elastomerik harus memenuhi persyaratan biologi, fisikokimia dan fungsi mulai dari pengiriman oleh pemasok penutup ke pabrik pembuat sediaan injeksi (pengguna) dan tahap akhir siap-pakai.

Oleh karena itu, pada proses pembuatan penutup elastomer yang dilakukan oleh pemasok sebelum didistribusi ke pengguna, pemasok harus menunjukkan bahwa penutup memenuhi persyaratan kompendial mengenai kemampuan penutup terhadap paparan pada proses tertentu atau tahapan sterilisasi. Sama halnya jika penutup elastomerik yang diterima oleh pengguna akan diproses atau disterilisasi lagi, pengguna bertanggung jawab untuk menunjukkan bahwa penutup tetap memenuhi persyaratan kompendial setelah proses tertentu atau proses sterilisasi. Hal ini penting terutama jika penutup akan terpapar pada proses atau kondisi yang berpengaruh secara nyata terhadap karakteristik biologi, fisikokimia dan fungsi penutup (misal radiasi sinar Gamma).

Untuk penutup yang biasanya diberi pelincir silikon sebelum digunakan, diperbolehkan untuk melakukan pengujian fisikokimia pada penutup yang belum diberi pelincir, untuk menghindari kemungkinan gangguan pada metode dan kesulitan interpretasi hasil uji. Untuk tutup berpelincir lain tanpa penghalang, seluruh uji harus dilakukan dengan penutup yang dilapisi.

Untuk penutup yang dilapisi atau dilaminasi dengan pelapis yang berfungsi sebagai penghalang (misalnya PTFE atau lapisan pelincir), uji fisikokimia kompendial diterapkan pada dasar elastomer tidak terlapis, seperti pada penutup berlapis. Dalam hal ini pemasok bertanggung jawab untuk menunjukkan bahwa penutup yang berlapis memenuhi kompendial fisikokimia, seperti pada tutup yang tidak berlapis, dengan proses atau perlakuan dalam kondisi simulasi tertentu yang harus dilakukan oleh pemasok untuk penutup tersebut sebelum dikirim ke pengguna. Ukuran dan konfigurasi penutup tidak berlapis yang digunakan untuk uji fisikokimia harus sama dengan penutup yang berlapis. Pengguna penutup yang berlapis juga bertanggung jawab untuk menunjukkan bahwa penutup yang dilapisi memenuhi kompendial fisikokimia, dengan proses atau perlakuan dalam kondisi simulasi tertentu yang dilakukan oleh pengguna sebelum digunakan.

Dalam laporan hasil uji harus dicantumkan semua kondisi dalam proses pembuatan penutup, pra-perlakuan, sterilisasi atau pelincir.

Persyaratan uji penutup serta tanggung jawab pemasok dan pengguna tercantum *Tabel 1*.

Tabel 1

Tipe penutup (seperti yang tersedia atau yang digunakan)	Persyaratan Uji		
	Uji Fisikokimia	Uji Fungsi	Uji Biologi
Penutup dengan atau tanpa lapisan silikon	Dilakukan Pilihan bila menggunakan silikon. Penanggung jawab: Pemasok dan Pengguna	Dilakukan Pilihan bila menggunakan silikon. Penanggung jawab: Pemasok dan Pengguna	Dilakukan Pilihan bila menggunakan silikon. Penanggung jawab: Pemasok dan Pengguna
Penutup dengan lapisan pelincir (bahan tanpa penghalang; bukan silikon)	Dilakukan pada penutup yang dilapisi. Penanggung jawab: Pemasok dan Pengguna	Dilakukan pada penutup yang dilapisi. Penanggung jawab: Pemasok dan Pengguna	Dilakukan pada penutup yang dilapisi. Penanggung jawab: Pemasok dan Pengguna
Penutup dengan lapisan penghalang	Dilakukan pada penutup yang dilapisi. Penanggung jawab: Pemasok dan Pengguna DAN Dilakukan pada penutup yang belum dilapisi (formula dasar) Penanggung jawab: Pemasok	Dilakukan pada penutup yang dilapisi. Penanggung jawab: Pemasok dan Pengguna	Dilakukan pada penutup yang dilapisi ATAU Dilakukan pada penutup yang belum dilapisi (formula dasar) dan bahan pelapis (laporan hasil uji terpisah). Penanggung jawab: Pemasok dan Pengguna

Uji Biologi Terdapat dua tahapan uji. Tahap pertama adalah prosedur uji in-vitro seperti yang dijelaskan dalam lampiran *Uji Reaktivitas Secara Biologi, In-Vitro* <241>. Bahan yang tidak memenuhi syarat uji in-vitro diuji kembali pada tahap kedua, yaitu uji in-vivo *Uji Injeksi Sistemik dan Uji Intrakutan* pada lampiran dalam *Uji Reaktivitas Secara Biologi, In-Vivo* <251>. Bahan yang sudah memenuhi syarat uji in-vitro tidak perlu uji in-vivo.

Penutup Tipe I dan Tipe II harus memenuhi persyaratan uji reaktivitas biologi in-vitro atau in-vivo.

Uji Fisikokimia

Persiapan Larutan S Masukkan seluruh penutup yang belum dipotong dengan luas permukaan $100 \pm 10 \text{ cm}^2$ ke dalam wadah kaca yang sesuai. Rendam tutup dengan 200 ml *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi*. Jika tidak memungkinkan mendapatkan penutup yang belum dipotong dengan luas permukaan $100 \pm 10 \text{ cm}^2$, pilih sejumlah tutup dengan luas area mendekati 100 cm^2 , dan atur volume air yang digunakan setara 2 ml per cm^2 permukaan penutup yang sebenarnya digunakan. Didihkan selama 5 menit, dan bilas lima kali dengan *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi* dingin.

Masukkan penutup yang telah dicuci ke dalam labu kaca berleher besar Tipe I seperti tertera pada *Wadah gelas <1271>*, tambahkan sejumlah sama *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi* yang ditambahkan sebelumnya pada penutup dan timbang. Tutup mulut labu dengan gelas piala Tipe I.

Panaskan dalam otoklaf hingga suhu $121 \pm 2^\circ\text{C}$ yang dicapai dalam 20 – 30 menit dan pertahankan selama

30 menit. Dinginkan pada suhu ruang selama lebih kurang 30 menit. Tambahkan *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi* untuk mencapai bobot awal. Kocok, segera tuang dan kumpulkan larutan. [*Catatan Larutan ini harus dikocok sebelum digunakan untuk setiap uji.*]

Persiapan Blangko Siapkan larutan blangko dengan cara yang sama menggunakan 200 ml *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi* tanpa penutup.

Tabel 2

	Suspensi Pembanding A	Suspensi Pembanding B	Suspensi Pembanding C	Suspensi Pembanding D
Baku opalesens	5,0 ml	10,0 ml	30,0 ml	50,0 ml
Air	95,0 ml	90,0 ml	70,0 ml	50,0 ml
Unit Turbiditas Nefelometrik (NTU)	3 NTU	6 NTU	18 NTU	30 NTU

Tampilan Larutan (Turbiditas/Opaesens dan Warna)

Penetapan Turbiditas (Opaesens) *Catatan* Penetapan turbiditas dilakukan dengan membandingkan secara visual (*Prosedur A*) atau menggunakan alat turbidimeter (*Prosedur B*). Untuk diskusi mengenai turbidimetri dapat dilihat pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Penilaian kejernihan menggunakan alat memberikan perbedaan yang nyata pada hasil yang tidak bergantung pada ketajaman pengamatan visual analisis.

Larutan Hidrazin Sulfat Larutkan 1,0 g *hidrazin sulfat P* dalam air dan encerkan dengan air sampai 100,0 ml. Diamkan selama 4 – 6 jam.

Larutan Heksametilentetramin Larutkan 2,5 g *heksametilnetetramin P* dalam 25,0 ml air dalam labu bersumbat kaca 100 ml.

Suspensi persediaan opalesens Tambahkan 25,0 ml *Larutan Hidrazin Sulfat* ke dalam *Larutan Heksametilentetramin* dalam labu. Campur dan diamkan selama 24 jam. Suspensi ini stabil selama 2 bulan, simpan dalam wadah kaca tanpa cacat pada permukaannya. Suspensi tidak boleh melekat pada gelas dan tercampur baik sebelum digunakan.

Suspensi baku opalesens Siapkan suspensi dengan mengencerkan 15,0 ml *Suspensi persediaan opalesens* dengan air hingga 1000,0 ml. *Suspensi saku opalesens* stabil selama lebih kurang 24 jam setelah disiapkan.

Suspensi pembanding Siapkan berdasarkan *Tabel 2*. Campur dan kocok sebelum digunakan. [*Catatan Suspensi formazin yang distabilkan dapat digunakan untuk menstabilkan baku turbiditas encer yang dapat diperoleh secara komersial dan dapat digunakan setelah membandingkan dengan baku yang disiapkan seperti yang telah dijelaskan di atas.*]

Prosedur A Perbandingan Visual Gunakan tabung uji yang seragam, terbuat dari kaca netral tidak berwarna, transparan dengan dasar rata, dan diameter bagian dalam 15 – 25 mm (tabung Nessler). Isi satu tabung dengan *Larutan S* dengan tinggi 40 mm, dengan tinggi yang sama isi satu tabung dengan air dan empat tabung lain

dengan *Suspensi Pembanding A, B, C* dan *D*. Bandingkan larutan dalam kondisi cahaya yang terang, 5 menit setelah penyiapan *Suspensi Pembanding*, amati secara vertikal dengan latar belakang hitam. Kondisi cahaya akan membedakan *Suspensi Pembanding A* dengan air dan *Suspensi Pembanding B* dapat dibedakan dengan *Suspensi Pembanding A*.

Persyaratan Untuk penutup Tipe I *Larutan S* tidak lebih opalesens dari pada *Suspensi Pembanding B*, dan untuk penutup Tipe II *Larutan S* tidak lebih opalesens dari pada *Suspensi Pembanding C*. *Larutan S* dikatakan bersih jika kejernihannya sama seperti air ketika diuji seperti dijelaskan di atas atau jika opalesensnya tidak lebih nyata dari pada *Suspensi Pembanding A* (lihat *Tabel 3*).

Prosedur B Menggunakan Alat Ukur turbiditas *Suspensi Pembanding* dalam turbidimeter terkalibrasi yang sesuai seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Blangko harus diukur dan hasil pengukuran dikoreksi terhadap blangko. *Suspensi Pembanding A, B, C* dan *D* berturut-turut mewakili 3, 6, 18 dan 30 NTU. Ukur turbiditas *Larutan S* menggunakan turbidimetri terkalibrasi.

Persyaratan Untuk penutup Tipe I turbiditas *Larutan S* tidak lebih besar dari pada *Suspensi Pembanding B* (6 NTU) dan untuk penutup Tipe II *Larutan S* tidak lebih besar daripada *Suspensi Pembanding C* (18 NTU).

Tabel 3

	Perbandingan Metode	
Persyaratan opalesens	Prosedur A (Visual)	Prosedur B (Alat)
Penutup Tipe I	tidak lebih opalesen dari Suspensi Pembanding B	tidak lebih dari 6 NTU
Penutup Tipe II	tidak lebih opalesen dari Suspensi Pembanding C	tidak lebih dari 18 NTU

Penetapan Warna

Baku Warna Siapkan larutan dengan mengencerkan 3,0 ml *Larutan Padanan O* seperti pada *Warna dan Akromisitas* <1291> dengan 97,0 ml *asam hidroklorida encer LP*.

Prosedur Gunakan tabung uji yang seragam, terbuat dari kaca netral, tidak berwarna, transparan dengan dasar rata, dan diameter bagian dalam 15 – 25 mm (tabung Nessler). Isi satu tabung dengan *Larutan S* dengan tinggi 40 mm, satu tabung kedua dengan *Baku Warna*. Bandingkan larutan pada kondisi terang, 5 menit setelah penyiapan *Larutan padanan*, amati secara vertikal dengan latar belakang putih.

Persyaratan Larutan S berwarna tidak lebih intens dari pada *Baku Warna*.

Keasaman dan Kebasaan

Larutan Biru Bromtimol Larutkan 50 mg *biru bromtimol P* dalam campuran 4 ml *natrium hidroksida 0,02 M* dan 20 ml *etanol P*. Encerkan dengan air sampai 100 ml.

Prosedur Pada 20 ml *Larutan S* tambahkan 0,1 ml *Larutan Biru Bromtimol*. Jika larutan berwarna kuning, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N* sampai dicapai titik akhir biru. Jika larutan berwarna biru, titrasi dengan *asam klorida 0,01 N* sampai dicapai titik akhir kuning. Jika larutan berwarna hijau, bersifat netral maka tidak perlu dititrasi.

Koreksi Blangko Uji 20 ml blangko yang sama. Koreksi hasil yang diperoleh untuk *Larutan S* dengan mengurangi atau menambah volume titran untuk *Blangko* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

Persyaratan Untuk pembentukan warna biru diperlukan tidak lebih dari 0,3 ml larutan *natrium hidroksida 0,01 N*, atau untuk pembentukan warna kuning diperlukan tidak lebih dari 0,8 ml larutan *asam klorida 0,01 N*, atau tidak perlu dititrasi.

Serapan

Prosedur [Catatan Lakukan uji ini dalam waktu 5 jam setelah penyiapan *Larutan S*.] Saring *Larutan S* melalui membran dengan porositas 0,45 μm , buang beberapa ml filtrat pertama. Ukur serapan filtrat pada panjang gelombang antara 220 dan 360 nm dalam kuvet 1 cm menggunakan blangko. Jika diperlukan pengenceran filtrat sebelum pengukuran serapan, maka hasil uji perlu dikoreksi.

Persyaratan Untuk penutup Tipe I serapan tidak lebih dari 0,2 dan untuk penutup Tipe II serapan tidak lebih dari 4,0.

Zat Tereduksi

Prosedur [Catatan Lakukan uji ini dalam waktu 4 jam setelah penyiapan *Larutan S*.] Pada 20,0 ml *Larutan S* tambahkan 1 ml *asam sulfat encer LP* dan 20,0 ml *kalium permanganat 0,002 M*. Didihkan selama 3 menit. Dinginkan, tambahkan 1 g *kalium iodida P*, dan titrasi segera dengan *natrium tiosulfat 0,01 M LV*, menggunakan 0,25 ml *amilum LP* sebagai indikator.

Lakukan titrasi menggunakan 20,0 ml blangko dan catat perbedaan volume natrium tiosulfat yang diperlukan.

Persyaratan Untuk penutup Tipe I perbedaan antara volume titrasi tidak lebih dari 3,0 ml dan untuk penutup Tipe II tidak lebih dari 7,0 ml.

Logam Berat

Prosedur Lakukan pengujian seperti tertera pada *Metode I* dalam *Logam Berat* <371> Siapkan *larutan uji* menggunakan 10,0 ml *Larutan S*.

Persyaratan Larutan S mengandung logam berat tidak lebih dari 2 bpj dihitung sebagai Pb.

Zink terekstraksi

Larutan Uji Pipet 10 ml *Larutan S* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Siapkan blangko uji dengan cara yang sama menggunakan *Blangko* untuk *Larutan S*.

Larutan Baku Larutkan *zink sulfat P* dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar zink lebih kurang 10 bpj.

Larutan Pembanding Siapkan tidak kurang dari 3 larutan pembanding dengan mengencerkan *Larutan Baku* dalam *asam klorida 0,1 N*. Kadar zink dalam *Larutan Pembanding* berada dalam rentang batas yang diperkirakan dari *Larutan Uji*.

Prosedur Gunakan spektrofotometer serapan atom seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" zink dan nyala asetilen-udara. Prosedur alternatif yang dapat digunakan adalah analisis *Inductively Couple Plasma* (ICP) yang sudah divalidasi.

Uji tiap *Larutan Pembanding* pada garis emisi zink 213,9 nm minimal tiga kali. Catat pembacaan secara terus menerus. Bilas peralatan dengan larutan blangko uji setiap kali uji, untuk memastikan pembacaan kembali ke nilai blangko awal. Buat kurva kalibrasi dari rata-rata angka pembacaan untuk setiap *Larutan Pembanding*. Catat serapan *Larutan Uji*. Tetapkan kadar zink dalam bpj dari *Larutan Uji* menggunakan kurva kalibrasi.

Persyaratan Larutan S mengandung zink terekstraksi tidak lebih dari 5 bpj.

Amonium

Larutan Kalium Tetraiodomerkurat Alkalis Larutkan 11 g *kalium iodida P* dan 15 g *raksa(II) iodida P* dalam air hingga 100 ml. Segera sebelum digunakan, campur volume sama larutan ini dengan larutan natrium hidroksida 250 g per liter.

Larutan Uji Encerkan 5 ml *Larutan S* dengan air sampai 14 ml. Basakan jika perlu dengan menambahkan *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air sampai 15 ml. Tambahkan 0,3 ml *Larutan Kalium Tetraiodomerkurat Alkalis* kemudian tutup wadah.

Larutan Baku Buat larutan amonium klorida *P* dalam air hingga kadar NH_4 1 bpj. Campur 10 ml larutan 1 bpj amonium klorida dengan 5 ml air dan 0,3 ml *Larutan Kalium Tetraiodomerkurat alkalis* kemudian tutup wadah.

Persyaratan Setelah 5 menit, warna kuning dari *Larutan Uji* tidak lebih gelap dari *Larutan Baku Amonium* (tidak lebih dari 2 bjp NH_4 dalam *Larutan S*).

Sulfida mudah menguap

Prosedur Masukkan penutup jika perlu dipotong-potong, dengan luas area permukaan total $20 \pm 2 \text{ cm}^2$ ke dalam labu 100 ml dan tambahkan 50 ml larutan *asam sitrat P 2%*. Dalam waktu dan cara yang sama siapkan larutan pembanding dalam labu tentukur 100-ml terpisah dengan melarutkan 0,154 mg *natrium sulfida P* dalam 50 ml larutan *asam sitrat P 2%*. Letakkan sepotong *kertas timbal(II) asetat P* di atas mulut tiap labu dan pertahankan kertas dalam posisi tersebut dengan meletakkan botol timbang yang dibalik di atasnya. Panaskan labu dalam otoklaf pada suhu $121^\circ \pm 2^\circ$ selama 30 menit.

Persyaratan Bercak hitam pada kertas yang dihasilkan oleh *Larutan S* tidak lebih intens dari pada bercak hitam yang dihasilkan oleh larutan pembanding.

Uji Fungsi

Perlakuan sampel seperti pada penyiapan *Larutan S* dan udara kering sebaiknya digunakan untuk *Uji Fungsi* dari *Daya Tembus*, *Fragmentasi* dan kapasitas menutup sendiri (*Self-Sealing*). Uji Fungsi dilakukan pada penutup yang akan ditusuk dengan jarum hipodermik. Uji kapasitas "*Self-Sealing*", diperlukan hanya untuk penutup wadah sediaan dosis ganda. Jarum yang dikhususkan untuk setiap uji adalah jarum hipodermik panjang diberi pelincir, dengan sudut kemiringan $12^\circ \pm 2^\circ$.

Daya Tembus

Prosedur Isi 10 vial yang sesuai dengan sejumlah air dengan volume tertentu, pasang penutup yang diuji, dan perkuat dengan tutup luar. Gunakan jarum hipodermik baru untuk setiap penutup, tusuk penutup dengan jarum tegak lurus ke permukaan.

Persyaratan Kekuatan untuk menusuk tidak lebih dari 10 N (1kgf) untuk setiap tutup, tetapkan dengan ketelitian $\pm 0,25 \text{ N}$ (25 gf).

Fragmentasi

Penutup untuk Sediaan Cair Isi 12 vial bersih dengan sejumlah air dengan volume 4 ml kurang dari volume nominal. Pasang penutup yang diuji, dan perkuat dengan tutup luar, biarkan selama 16 jam.

Penutup untuk Sediaan Kering Pasang penutup yang diuji pada 12 vial bersih dan perkuat dengan tutup luar.

Prosedur Gunakan jarum hipodermik pada siring bersih, suntikkan ke dalam tiap vial 1 ml air sambil memindahkan 1 ml udara. Ulangi prosedur ini sebanyak empat kali untuk tiap penutup, setiap penusukkan dilakukan pada tempat yang berbeda. Gunakan jarum baru untuk tiap penutup, pastikan tidak ada yang tumpul selama uji. Saring volume total yang ada dalam semua vial, melalui satu filter dengan porositas tidak lebih dari $0,5 \mu\text{m}$. Hitung fragmen (kepingan) karet di permukaan filter yang dapat dilihat oleh mata.

Persyaratan Tidak boleh terlihat lebih dari 5 fragmen. Batasan ini berdasarkan asumsi bahwa fragmen dengan diameter $>50 \mu\text{m}$ akan terlihat oleh mata. Jika timbul keraguan atau perbedaan maka partikel diuji secara mikroskopis untuk memverifikasi sifat dan ukurannya.

Kapasitas Menutup Sendiri (Self-Sealing)

Prosedur Isi 10 vial dengan air hingga volume nominal. Pasang penutup yang akan diuji, dan perkuat dengan tutup luar. Gunakan jarum hipodermik baru untuk tiap penutup, tusuk tiap penutup masing-masing 10 kali, setiap penusukkan dilakukan pada tempat yang berbeda. Rendam 10 vial tersebut dalam larutan *biru metilen P 0,1%*, dan kurangi tekanan luar sampai 27 kPa selama 10 menit. Kembalikan pada tekanan atmosfer, dan biarkan vial terendam selama 30 menit. Bilas bagian luar vial.

Persyaratan Tidak satupun vial mengandung sisa larutan biru metilen.

UJI BAHAN TAMBAHAN DALAM VAKSIN DAN IMUNOSERUM <731>

Fenol Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, vaksin dan imunoserum yang mengandung fenol sebagai pengawet tidak lebih dari 0,25% bila ditetapkan dengan cara sebagai berikut. Kocok homogen, ukur saksama sejumlah zat uji, encerkan dengan air hingga larutan mengandung fenol lebih kurang 0,0015%. Ke dalam 5 ml larutan tambahkan masing-masing 5 ml *Dapar borat pH 9,0*, larutan *4-aminofenazon P 0,1%* dan larutan *kalium heksa sianoferrat(III) P 5%*. Biarkan larutan selama 10 menit dan ukur serapan pada 546 nm. Hitung kadar fenol dalam zat uji, menggunakan kurva kalibrasi yang diperoleh dengan cara yang sama dari 5 ml larutan baku fenol yang masing-masing mengandung 0,0005%; 0,0010%; 0,0015; 0,0020% dan 0,0030%.

Formaldehida bebas Tidak lebih dari 0,02% jika ditetapkan dengan cara sebagai berikut [*Catatan Jika metabisulfid digunakan untuk menetralkan kelebihan formaldehida, metode ini tidak dapat digunakan.*] Encerkan sediaan uji 10 kali dengan air, ambil 1 ml tambahkan 4 ml air dan 5 ml *asetilaseton LP*. Hangatkan dalam tangas air pada suhu 40° selama 40 menit. Warna yang terjadi tidak lebih kuat dari warna larutan pembanding yang dibuat dengan cara dan dalam waktu yang sama, menggunakan 1 ml larutan yang mengandung *formaldehida P*, CH_2O , 0,002% sebagai pengganti larutan uji. Pada saat membandingkan, amati tabung dalam posisi vertikal dari atas.

Aluminium Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, vaksin jerap mengandung aluminium tidak lebih dari 1,25 mg per dosis bila ditetapkan dengan cara sebagai berikut. Kocok homogen sediaan uji, pindahkan sejumlah sediaan mengandung 5 - 6 mg

aluminium ke dalam labu destruksi 50 ml. Tambahkan 1 ml *asam sulfat P*, 0,3 ml *asam nitrat P* dan sejumlah batu didih. Panaskan larutan hingga terbentuk asap berwarna putih. Bila terjadi pengarangan, tambahkan beberapa tetes *asam nitrat P* dan lanjutkan pendidihan hingga pengarangan hilang. Biarkan dingin selama beberapa menit, tambahkan hati-hati 10 ml air dan didihkan hingga larutan jernih. Biarkan dingin, tambahkan 0,1 ml *jingga metil LP* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 10 N* (lebih kurang 6,5 - 7,0 ml). Bila terbentuk endapan, larutkan endapan dengan penambahan *asam sulfat 1 M* tetes demi tetes. Pindahkan larutan ke dalam labu, bilas labu destruksi dengan 25 ml air. Tambahkan 25 ml *dinatrium edetat 0,02 M LV*, 10 ml *dapar asetat pH 4,4* dan beberapa batu didih. Didihkan perlahan-lahan selama 3 menit. Tambahkan 0,25 ml larutan *piridilazonaftol P* dan titrasi kelebihan *dinatrium edetat* dalam keadaan panas dengan *tembaga(II) sulfat 0,02 M LV* hingga warna berubah menjadi cokelat keunguan. Lakukan penetapan blangko. Perbedaan volume titran menunjukkan volume *dinatrium edetat 0,02 M* setara dengan jumlah aluminium.

Tiap ml dinatrium edetat 0,02 M setara dengan 0,5396 mg Al

Kalsium Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, vaksin jerap mengandung kalsium tidak lebih dari 1,3 mg per dosis bila ditetapkan dengan cara berikut. Kocok homogen sediaan uji, ambil 1,0 ml tambahkan 0,2 ml *asam klorida P* dan encerkan dengan air hingga 3,0 ml. Tetapkan kadar kalsium dengan *Spektrofotometri Emisi Atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>* pada 620 nm menggunakan *Larutan baku kalsium*, jika perlu encerkan dengan air.

ANALISIS TERMAL <741>

Penetapan secara tepat peristiwa termodinamik, seperti perubahan keadaan, dapat menunjukkan identitas dan kemurnian suatu obat. Farmakope telah menetapkan pengujian terhadap suhu lebur atau suhu didih suatu senyawa. Perubahan terjadi pada suhu yang karakteristik, oleh karena itu farmakope menetapkan sebagai suatu identifikasi senyawa. Efek cemarkan terhadap perubahan ini dapat diramalkan, farmakope yang sama memberikan kontribusi pada pengujian ini untuk pengawasan kemurnian senyawa.

Analisis termal dalam pengertian luas adalah pengukuran sifat kimia-fisika bahan sebagai fungsi suhu. Metode instrumen sebagian besar telah menggantikan metode lama yang tergantung pada pemeriksaan visual dan pengukuran dengan kondisi tertentu atau berubah-ubah, sebab penetapannya menjadi lebih objektif, lebih memberikan banyak informasi, memungkinkan pencatatan tetap dan umumnya lebih sensitif, lebih teliti dan lebih tepat.

Selanjutnya penetapan dapat memberikan informasi pada kesempurnaan hablur, polimorfisma, suhu lebur, sublimasi, transisi kaca, dehidrasi, penguapan, pirolisis, interaksi padat-padat dan kemurnian. Data semacam itu berguna untuk karakterisasi senyawa dengan memandang kesesuaian, stabilitas, kemasan dan pengawasan kualitas. Pengukuran yang sering digunakan dalam analisis termal yaitu: suhu transisi dan suhu lebur menggunakan *differential scanning calorimetri* (DSC), analisis termogravimetri, *hot-stage microscopy* dan *eutectic impurity analysis* akan diuraikan disini.

SUHU TRANSISI DAN TITIK LEBUR

Jika suatu contoh dipanaskan, timbulnya panas dapat diukur [*differential scanning calorimetri* (DSC)] atau perbedaan suhu yang diakibatkan dapat diukur terhadap pembanding inert yang dipanaskan secara identik [*differential thermal analysis* (DTA)] atau diamati secara "*hot-stage microscopy*". Dalam perubahan panas secara terus menerus DSC, perbedaan antara contoh dan bahan pembanding ditetapkan. Penggantian tenaga/daya DSC, contoh dan bahan pembanding diatur pada suhu sama, menggunakan elemen pemanas individu dan perbedaan dalam masukan tenaga/daya pada kedua pemanas direkam. Monitor/rekam DTA perbedaan suhu antara contoh dan pembanding. Transisi dapat diamati termasuk yang tertera pada *Tabel 1* di bawah. Pada kasus titik lebur kedua suhu "permulaan" dan "puncak" dapat ditetapkan secara obyektif dan reproduksibilitasnya baik, sering hingga persepuluh derajat. Meskipun suhu ini berguna untuk karakterisasi senyawa dan perbedaan dua suhu menunjukkan kemurnian, nilai tersebut tidak dapat dibandingkan langsung secara visual sebagai "jarak lebur" atau "suhu lebur" atau dengan konstanta seperti "titik tripel" bahan murni.

Selanjutnya, peringatan harus digunakan ketika membandingkan hasil yang diperoleh oleh perbedaan metode analisis. Metode optik dapat mengukur titik lebur sebagai suhu dimana tidak terlihat padatan. Perbedaan, titik lebur yang diukur secara DSC dapat menunjukkan permulaan suhu atau suhu dimana kecepatan melebur maksimum (puncak) diamati. Walaupun demikian, puncak sensitif terhadap bobot contoh, kecepatan panas dan faktor lain, mengingat suhu awal kurang dipengaruhi oleh faktor ini. Dengan teknik termal perlu untuk dipertimbangkan pembatasan bentuk padat dan cair, ketaklarutan dalam leburan, polimorfi dan dekomposisi selama analisa.

Tabel 1

	Melebur	Endotermis
Cair ke gas	Menguap	Endotermis
Cair ke padat	Pembekuan	Eksotermis
	Penghabluran	Eksotermis
Padat ke gas	Sublimasi	Endotermis
Padat ke padat	Transisi kaca	Kejadian orde kedua
	Desolvasi	Endotermis
	Amorf ke hablur	Eksotermis
	Polimorfi	Endotermis atau Eksotermis

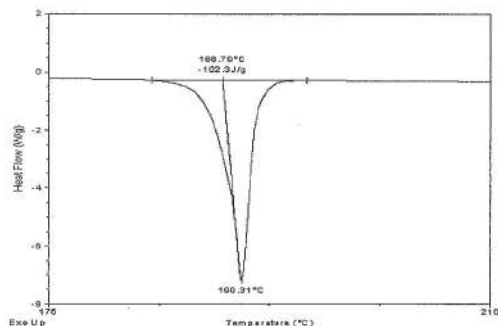
Hasil Pelaporan Metode Instrumentasi Deskripsi lengkap kondisi penggunaan harus disertakan tiap termogram, termasuk model instrumen/alat dan tahun pembuatan; rekaman kalibrasi terakhir; ukuran contoh dan identifikasi (termasuk riwayat termal sebelumnya; wadah; identitas, laju alir dan tekanan gas atmosfer; petunjuk dan perubahan kecepatan suhu; kepekaan alat dan rekorder).

PENETAPAN SUHU TRANSISI (SUHU AWAL PELEBURAN) DAN SUHU TITIK LEBUR

Alat Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, gunakan DTA atau DSC yang dilengkapi dengan alat pemogram suhu, detektor termal dan sistem perekam yang dapat dihubungkan dengan komputer.

Kalibrasi Kalibrasi instrumen untuk perubahan suhu dan “entalpi” menggunakan indium atau bahan lain yang bersertifikat. Suhu kalibrasi dilakukan dengan pemanasan standar melalui transisi melebur dan perbandingan ekstrapolasi titik lebur permulaan baku pada sertifikat titik lebur permulaan. Suhu lebur kalibrasi harus dilakukan pada kecepatan pemanasan sama sebagai percobaan/eksperimen. Kalibrasi entalpi dilakukan dengan pemanasan baku melalui transisi lebur dan dibandingkan perhitungan panas peleburan pada nilai teoritis.

Prosedur Timbang saksama sejumlah yang cocok senyawa yang akan diuji dalam wadah contoh, seperti tertera pada monografi. Atur pada suhu awal, kecepatan pemanasan, arah perubahan suhu dan suhu akhir seperti tertera dalam monografi. Jika tidak tercantum dalam monografi, parameter ditetapkan sebagai berikut: dibuat pengujian pendahuluan dengan rentang lebar (khusus suhu ruang hingga suhu peruraian atau lebih kurang 10° - 20° diatas titik lebur) dan laju pemanasan yang lebar (1° - 20° per menit) untuk menunjukkan adanya efek yang tidak lazim. Kemudian tetapkan kecepatan pada pemanasan yang lebih rendah sehingga peruraian diminimalkan dan suhu transisi tidak disetujui. Tetapkan dalam rentang suhu transisi dengan menarik garis dasar di perpanjang hingga memotong tangen leburan (lihat *Gambar 1*).



Gambar 1. Termogram

Pada pengujian bahan hablur murni, laju pemanasan 1° per menit mungkin cukup, sedangkan laju pemanasan mulai hingga laju pemanasan mulai hingga 20° per menit lebih sesuai untuk bahan polimer dan semi hablur. Mulai analisis dan rekam kurva *differential thermal analysis* dengan suhu pada sumbu x dan perubahan energi pada sumbu y. Suhu lebur (sumbu permulaan meleleh/lebur) adalah perpotongan ($188,74^{\circ}$) dari perluasan garis dasar dengan tangen pada titik *slope* (lereng) terbesar (titik infleksi/perubahan) dari kurva (lihat *Gambar 1*). Puncak adalah suhu pada puncak kurva ($190,31^{\circ}$). Entalpi dari kejadian adalah proporsional pada area di bawah kurva setelah penggunaan koreksi garis dasar.

ANALISIS TERMOGRAFI

Analisis termogravimetri mencakup penetapan massa contoh sebagai fungsi suhu, atau lamanya pemanasan, atau keduanya, dan jika dilakukan dengan baik dan benar, akan memberikan informasi lebih banyak dibandingkan dengan susut pengeringan pada suhu tetap, sering untuk waktu yang ditentukan dan biasanya didalam lingkungan yang tak diatur dengan baik. Biasanya, kehilangan pelarut yang terserap pada permukaan dapat dibedakan dari pelarut dalam kisi-kisi hablur dan dari kehilangan akibat degradasi. Pengukuran dapat dilakukan dalam lingkungan dengan kelembaban dan kadar oksigen yang dapat diatur untuk menyatakan adanya interaksi dengan senyawa obat, antara senyawa obat dan antara bahan aktif dan pengisi atau bahan pengemas.

Alat Rincian tergantung pada pabrik, ciri-ciri penting dari alat adalah rekaman penimbangan dan sumber panas dapat diprogram. Peralatan berbeda dalam kemampuan menangani contoh berbagai ukuran, rata-rata suhu sensor dan rentang kontrol atmosfer.

Kalibrasi Kalibrasi diperlukan dengan seluruh sistem: adalah, skala massa dikalibrasi dengan bobot baku, dan kalibrasi skala suhu termasuk penggunaan bahan pembanding, sebab itu diterima suhu contoh adalah suhu tanur. Kalibrasi bobot dilakukan dengan mengukur massa dari sertifikat atau bobot pembanding dan membandingkan massa yang diukur dengan nilai sertifikat. Kalibrasi suhu dilakukan dengan menganalisa pembanding magnetik kemurnian tinggi seperti nikel untuk suhu “*curie*” dan bandingkan nilai yang terukur terhadap nilai teoritis.

Prosedur Gunakan metode pada contoh, menggunakan kondisi seperti tertera dalam monografi, dan hitung massa yang bertambah atau hilang, dinyatakan dalam prosentase perubahan massa. Sebagai alternatif, tempatkan sejumlah yang cocok bahan dalam pemegang contoh, dan rekam massa. Sebab lingkungan uji kritis, tekanan atau kecepatan/laju alir dan komposisi gas ditentukan. Atur suhu awal, kecepatan pemanasan dan suhu akhir, tergantung pada instruksi pabrik dan

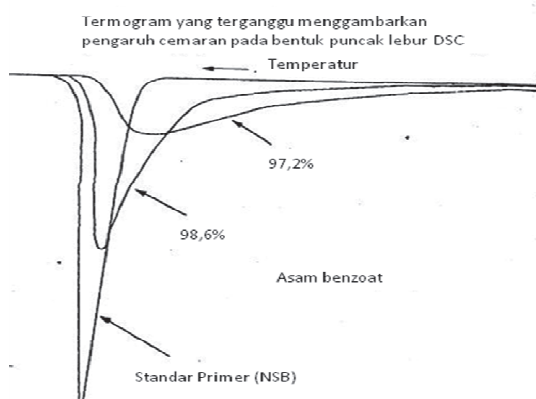
kenaikan suhu awal. Sebagai alternatif, lakukan pengujian termogram di atas suhu rentang lebar (khusus, dari suhu ruang hingga suhu peruraian, atau 10° hingga 20° per menit). Hitung massa yang bertambah atau hilang, dinyatakan dalam presentase perubahan massa.

“HOT-STAGE MICROSCOPY”

“Hot-Stage Microscopy” adalah teknik analitik menyangkut monitoring sifat optik contoh menggunakan mikroskop sebagai fungsi suhu. “Hot-stage microscopy” dapat digunakan sebagai teknik melengkapi teknik analisis termal lainnya seperti DSC, DTA atau variabel suhu difraksi sinar-X serbuk untuk karakteristik keadaan padat senyawa farmasetik. Sangat bermanfaat untuk menegaskan transisi seperti sebagai meleleh/melebur, penghabluran kembali, dan transformasi keadaan padat menggunakan teknik visual. “hot-stage microscopy” harus dikalibrasi untuk suhu.

ANALISIS CEMARAN EUTEKTIK

Prinsip dari metode kemurnian secara kalorimetri adalah adanya hubungan antara penurunan suhu lebur dan suhu beku, dengan tingkat cemaran. Leburnya suatu senyawa ditandai dengan penyerapan panas peleburan laten ΔH_f pada suhu spesifik, T_o . Secara teoritis, transisi peleburan untuk senyawa hablur murni mutlak akan terjadi dalam rentang yang sangat sempit. Pelebaran jarak lebur, yang disebabkan cemaran, memberikan kriteria kemurnian yang peka. Efek itu nyata secara visual dengan mengamati termogram contoh yang berbeda beberapa per sepuluh persen dalam kandungan cemaran. Bahan dengan kemurnian 99%, meleleh lebih kurang 20% pada suhu 3° di bawah titik lebur bahan murni (lihat gambar yang disertakan).



Parameter peleburan (jarak lebur, ΔH_f dan kemurnian eutektik yang dihitung) diperoleh dari termogram suatu peristiwa melebur tunggal menggunakan contoh uji

dalam jumlah kecil, dan metode ini tidak memerlukan pengulangan pengukuran suhu sebenarnya yang tepat. Unit termogram langsung dapat diubah menjadi pemindahan panas, mili kalori per detik. Penurunan titik beku dalam larutan encer oleh molekul berukuran hampir sama dinyatakan dalam persamaan *Van't Hoff* yang dimodifikasi:

$$\frac{dT}{dX_2} = \frac{RT^2}{\Delta H_f} (K_D - 1) \quad (1)$$

T = suhu mutlak dalam derajat Kelvin (°K), X_2 = fraksi mol dari komponen minor (zat terlarut; cemaran); ΔH_f = panas peleburan molar komponen utama; R = konstanta gas; K = rasio distribusi zat terlarut dalam fase padat dan cair.

Dengan anggapan bahwa rentang suhu adalah sempit dan tidak ada larutan padatan yang terbentuk ($K_D = 0$), integrasi persamaan *Van't Hoff* menghasilkan hubungan antara fraksi mol dari cemaran dan penurunan suhu lebur berikut ini:

$$X_2 = \frac{(T_o - T_m)\Delta H_f}{RT_o^2} \quad (2)$$

T_o = suhu lebur senyawa murni dalam °K, dan T_m = suhu lebur contoh yang uji dalam °K.

Dengan tidak adanya pembentukan larutan fase padat, kadar cemaran dalam fase cair pada suatu suhu selama peleburan berbanding terbalik dengan fraksi yang melebur pada suhu tersebut dan penurunan suhu lebur berbanding lurus dengan fraksi mol cemaran. Gambar hubungan suhu contoh uji yang diamati, T_s , terhadap kebalikan fraksi yang melebur, $1/F$, pada suhu T_s , akan menghasilkan garis lurus dengan kemiringan yang sama dengan penurunan suhu lebur ($T_o - T_m$). Suhu lebur senyawa murni secara teoritis diperoleh dengan ekstrapolasi pada $1/F = 0$;

$$T_s = T_o - \frac{RT_o^2 X_2 (1/F)}{\Delta H_f} \quad (3)$$

Penggantian harga $T_o - T_m$; ΔH_f dan T_o hasil percobaan dalam persamaan 2 menghasilkan fraksi mol dari jumlah cemaran eutektik, yang bila dikalikan 100 memberikan persentase mol jumlah cemaran eutektik.

Penyimpangan dari kurva linier teoritis disebabkan karena pembentukan larutan padat ($K_D \neq 0$), sehingga harus berhati-hati dalam menginterpretasi data.

Untuk mengamati efek linier kadar cemaran terhadap penurunan suhu lebur, cemaran harus larut dalam fase cair atau leburan senyawa tetapi tidak larut dalam fase padatan, artinya tidak terbentuk larutan fase padat. Untuk dapat larut dalam leburan diperlukan beberapa kesamaan kimiawi. Sebagai contoh, adanya senyawa ionik dalam senyawa organik netral dan adanya peruraian termal mungkin tidak tercermin dalam

perkiraan kemurnian. Pembatasan teori baru hanya sebagian yang telah diteliti.

Cemaran yang berasal dari jalur sintesis sering mirip dengan produk akhir, sebab itu biasanya tidak merupakan masalah kelarutan dalam leburan. Cemaran dengan molekul-molekul yang sama bentuknya, ukuran dan sifat-sifatnya seperti komponen utama dapat pas ke dalam matriks komponen utama tanpa gangguan dari kisi-kisi, pembentukan larutan padatan atau inklusi; cemaran seperti itu tidak terdeteksi oleh DSC. Perkiraan kemurnian dapat terlalu tinggi dalam kasus seperti itu. Hal ini lebih umum pada hablur yang kurang teratur seperti yang ditunjukkan oleh panas peleburan yang rendah.

Tingkat cemaran yang dihitung dari termogram adalah berulang dan keandalannya mungkin dalam batas 0,1% untuk senyawa ideal. Penetapan suhu lebur dengan "Scanning calorimetry" memiliki reproduisibilitas dengan simpangan baku lebih kurang 0,2°. Kalibrasi terhadap baku dapat memberikan akurasi lebih kurang 1° untuk suhu lebur, sehingga teknik ini dapat dibandingkan terhadap prosedur lain.

Senyawa dalam bentuk polimorf tidak dapat digunakan dalam penetapan kemurnian kecuali senyawa diubah seluruhnya menjadi satu bentuk. Sebaliknya DSC dan DTA selalu berguna untuk deteksi, oleh karena itu juga dapat digunakan untuk pemantauan polimorfisma.

Prosedur Prosedur aktual dan perhitungan yang digunakan tergantung pada instrumen yang digunakan. Lihat pustaka pabrik dan atau pustaka analisis termal untuk mendapatkan teknik yang tepat untuk alat tertentu. Perlu diperhatikan keterbatasan yang berasal dari pembentukan larutan padatan, ketaklarutan dalam leburan, polimorfisma dan peruraian selama analisis.

BAHAN PARTIKULAT DALAM INJEKSI <751>

Bahan partikulat berupa zat asing yang bergerak dan asalnya tidak tentu, kecuali gelembung gas, yang tidak dapat dikuantitasi dengan analisis kimia karena jumlah materinya yang kecil dan komposisi yang heterogen. Larutan injeksi, termasuk larutan yang dikonsistensikan dari zat padat steril untuk penggunaan parenteral, harus bebas dari partikel yang dapat diamati pada pemeriksaan secara visual. Pengujian yang disebutkan di sini adalah uji fisika yang bertujuan menghitung partikel asing subvisibel dalam rentang ukuran tertentu.

Prosedur mikroskopik dan pengaburan cahaya untuk penetapan bahan partikulat diuraikan di sini. Bab ini memberikan pendekatan pengujian dua tahap. Larutan injeksi mula-mula diuji dengan prosedur pengaburan cahaya (tahap 1). Jika tidak memenuhi batas yang ditetapkan, larutan uji harus memenuhi prosedur mikroskopik (tahap 2) dengan batas-batas tersendiri. Jika larutan uji, karena alasan teknis, tidak dapat diuji secara pengaburan cahaya, dapat digunakan pengujian mikroskopik saja. Dalam tiap kasus diperlukan dokumentasi yang menunjukkan bahwa prosedur pengaburan cahaya tidak mampu menguji larutan injeksi,

atau memberikan hasil yang tidak absah. Diharapkan bahwa sebagian besar sediaan akan memenuhi persyaratan atas dasar uji pengaburan cahaya saja, tetapi mungkin juga sediaan tertentu memerlukan pengujian dengan uji pengaburan cahaya yang diikuti dengan uji mikroskopik untuk memastikan kesesuaian terhadap persyaratan.

Semua injeksi volume besar untuk infus dosis tunggal dan injeksi volume kecil yang monografinya menetapkan persyaratan, harus memenuhi batas bahan partikulat seperti tertera pada uji yang digunakan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Injeksi yang dimaksudkan hanya untuk penggunaan intramuskular dan subkutan dikecualikan dari persyaratan pada bab ini.

Tidak semua formulasi injeksi dapat diamati partikelnya dengan salah satu atau kedua cara pengujian tersebut. Tiap produk yang bukan larutan sempurna, yang kejernihannya dan viskositasnya menyerupai air, dapat menghasilkan data yang menyimpang pada pemeriksaan dengan metode penghitungan pengaburan cahaya. Bahan demikian dapat diperiksa dengan metode mikroskopik. Contoh, emulsi, koloid, dan sediaan liposom. Demikian pula, produk yang menghasilkan udara atau gelembung gas jika dimasukkan ke dalam sensor, misalnya formula dapat bikarbonat, juga memerlukan pengujian mikroskopik. Jika terjadi keraguan pada penerapan metode pengujian, sebagai acuan digunakan metode yang tertera pada masing-masing monografi. Batas yang lebih tinggi sesuai untuk sediaan tertentu dan akan diuraikan dalam masing-masing monografi.

Pada beberapa keadaan, viskositas bahan uji mungkin cukup tinggi, sehingga menghalangi pemeriksaan dengan kedua metode pengujian. Dalam hal ini dapat dibuat pengenceran kuantitatif seperlunya dengan pengencer yang sesuai untuk menurunkan viskositas, sehingga pemeriksaan dapat dilakukan.

Pada uji yang diuraikan di bawah ini, untuk injeksi volume besar dan injeksi volume kecil, hasil yang diperoleh dari pengamatan unit tersendiri atau kelompok unit terhadap bahan partikulat, tidak dapat diekstrapolasikan dengan pasti pada unit lain yang tidak diuji.

Rancangan pengambilan sampel yang memenuhi syarat secara statistik berdasarkan sejumlah faktor operasional yang diketahui, harus dikembangkan jika akan ditarik kesimpulan yang absah dari data yang teramati untuk menentukan tingkat bahan partikulat pada sekelompok besar unit. Rancangan pengambilan sampel harus didasarkan atas pertimbangan volume produk, banyaknya partikel yang secara historis ditemukan dibandingkan dengan batas yang ditentukan, distribusi ukuran partikel-partikel yang ada dan variabilitas banyaknya partikel antar unit.

UJI HITUNG PARTIKEL SECARA PENGABURAN CAHAYA

Baku Pembanding FI - Hitung Partikel BPFI

Uji ini dapat digunakan untuk injeksi volume besar yang menurut etiket berisi lebih dari 100 ml, kecuali

dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Pada uji ini dihitung partikel tersuspensi, padat ataupun cair. Uji ini juga dapat digunakan untuk injeksi volume kecil dosis tunggal atau dosis ganda yang menurut etiket berisi 100 ml atau kurang, dalam larutan atau dalam larutan yang dikonsistensikan dari zat padat steril, jika uji bahan partikulat dipersyaratkan pada masing-masing monografi. Produk yang dalam monografinya mempersyaratkan penandaan bahwa produk tersebut dapat digunakan dengan penyaringan akhir, dikecualikan dari persyaratan ini.

Peralatan

Merupakan sistem elektronik, penghitung partikel yang ada dalam cairan, yang memanfaatkan sensor pengaburan cahaya beserta perangkat pengumpulan sampel yang sesuai. Beragam alat sejenis ini yang sesuai dapat diperoleh secara komersial. Pelaksana pengujian bertanggung jawab untuk memastikan kesesuaian parameter operasional peralatan dengan akurasi dan presisi hasil uji yang diperlukan dan untuk memberikan pelatihan yang memadai kepada pelaksana teknis pengujian.

Perlu dicatat tujuan akhir pada uji farmakope, bahwa penghitung partikel mampu menilai ukuran dan menghitung jumlah partikel dalam larutan injeksi yang diuji secara reproduibel. Peralatan yang tersedia berkisar dari sistem yang menggunakan kalibrasi dan pembakuan secara manual, hingga sistem canggih yang menggabungkan perangkat keras dan perangkat lunak untuk prosedur pembakuan. Jadi, tidak mungkin menetapkan metode yang pasti untuk standarisasi alat, perlu ditekankan bahwa hasil akhir lebih diperlukan pada prosedur standarisasi, dari pada metode untuk mencapai hasil tersebut. Bagian ini dimaksudkan untuk menekankan kriteria yang harus dipenuhi oleh sistem dari pada metode khusus untuk penetapannya.

Pemakai bertanggung jawab untuk menerapkan berbagai metode standarisasi yang tepat untuk alat tertentu. Kriteria operasional yang kritis terdiri dari hal berikut.

Batas Konsentrasi Sensor Gunakan alat dengan yang batas konsentrasi (jumlah maksimum partikel per ml), yang ditetapkan oleh pabrik, lebih besar dari konsentrasi partikel dalam bahan uji. Batas konsentrasi yang ditetapkan oleh pabrik untuk suatu sensor dinyatakan sebagai tingkat penghitungan yang menghasilkan penghitungan kebetulan akibat adanya dua atau lebih partikel dalam volume yang dicakup oleh sensor, kurang dari 10% dari jumlah partikel berukuran 10 μm yang terhitung.

Rentang Dinamik Sensor Rentang dinamik alat yang digunakan (rentang ukuran partikel yang dapat diukur dan dihitung) harus mencakup ukuran partikel terkecil yang akan dihitung dalam bahan uji.

Pembakuan Instrumen

Pembahasan berikut mengenai pembakuan instrumen menekankan pada kriteria kinerja dari pada metode

khusus untuk kalibrasi atau pembakuan sistem instrumen tertentu. Pendekatan ini tampak pada uraian kalibrasi, yang harus mempertimbangkan metode manual maupun metode yang berdasarkan perangkat keras, perangkat lunak, atau penggunaan alat uji elektronik. Kualifikasi instrumen yang sesuai sangat penting agar kinerja pengujian memenuhi persyaratan. Karena dapat digunakan instrumen dengan merk yang berbeda-beda, pemakai bertanggung jawab untuk memastikan bahwa penghitung yang digunakan beroperasi sesuai dengan petunjuk khusus dari pabriknya; prinsip yang harus diikuti untuk memastikan bahwa instrumen beroperasi dalam batas-batas yang dapat diterima ditetapkan di bawah ini.

Informasi berikut untuk pembakuan instrumen membantu memastikan bahwa akurasi volume sampel, laju aliran sampel, kurva respon ukuran partikel, resolusi sensor dan akurasi penghitungan sesuai dengan kinerja uji. Lakukan prosedur ini dengan selang waktu tidak lebih dari enam bulan.

AKURASI VOLUME SAMPEL

Karena banyaknya partikel dalam sejumlah sampel berbanding lurus dengan volume cairan sampel, perlu diketahui bahwa akurasi pengambilan sampel ada dalam rentang tertentu. Untuk penetapan volume sampel, tetapkan volume kosong (tara) pengumpulan sampel dengan air suling atau air deionisasi yang telah disaring melalui saringan dengan porositas 1,2 μm atau lebih kecil. Pindahkan volume tertentu air suling atau air deionisasi yang telah disaring, yang lebih besar dari volume sampel ke dalam wadah, dan timbang. Ambil sejumlah volume sampel menggunakan alat yang sesuai melalui alat pengumpulan sampel dan timbang lagi wadahnya. Tetapkan volume sampel dengan mengurangi volume tara dari gabungan volume sampel dan tara. Pastikan bahwa nilai yang diperoleh dalam batas 5 % dari volume sampel yang sesuai untuk pengujian. Alternatif lain, volume sampel dapat ditetapkan dengan gelas ukur kelas A yang sesuai (lihat *Peralatan Volumetrik*) [Catatan Instrumen jenis ini memerlukan volume tara yang bervariasi. Volume tara adalah banyaknya sampel yang diambil sebelum penghitungan. Volume tersebut dapat ditetapkan untuk alat pengambil sampel yang beroperasi dengan penyemprot, dengan cara mengatur volume sampel sama dengan nol, kemudian sampel diambil sehingga volume larutan yang terambil hanyalah volume tara. Untuk menetapkan volume sampel, kurangi volume tara dari total volume larutan yang diambil pada siklus pengambilan sampel.]

LAJU ALIR SAMPEL

Pastikan bahwa laju alir dalam batas spesifikasi pabrik untuk sensor yang digunakan. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan *stopwatch* yang terkalibrasi untuk mengukur waktu yang dibutuhkan instrumen untuk mengambil dan menghitung volume sampel tertentu (yaitu waktu antara awal dan akhir siklus penghitungan

sebagaimana yang dinyatakan oleh lampu indikator instrumen atau dengan cara lain). Sensor dapat dioperasikan secara akurat dalam rentang laju alir tertentu. Laksanakan *Prosedur Pengujian* pada laju alir yang sama seperti pada kalibrasi instrumen.

KALIBRASI

Gunakan salah satu metode berikut.

Metode Manual Kalibrasi instrumen dengan sekurang-kurangnya tiga kalibrator, masing-masing terdiri atas butiran polistiren berukuran hampir sama dengan diameter lebih kurang 10, 15, dan 25 μm dalam pembawa air. Butiran kalibrator harus mempunyai diameter rata-rata dalam batas 5 % dari diameter nominal sebesar 10, 15, dan 25 μm dan harus dibakukan terhadap bahan yang mampu telusur terhadap bahan pembanding baku NIST. Banyaknya butiran yang terhitung harus dalam batas konsentrasi sensor. Buat suspensi butiran kalibrator dalam air dengan konsentrasi 1000 - 5000 partikel per ml, dan tetapkan pengaturan saluran yang berhubungan dengan pengaturan penghitungan tertinggi untuk distribusi butiran. Penetapan dilakukan menggunakan pengaturan ambang penghitungan tertinggi untuk membagi distribusi ke dalam dua wadah yang mengandung jumlah hasil hitung yang sama, sedangkan instrumen diatur dalam penghitungan diferensial (metode "*moving window half-count*"). Untuk perhitungan hanya digunakan bagian tengah dari distribusi untuk mencegah masuknya bagian asimetris dari puncak. Bagian dari distribusi yang harus dibagi sama besar adalah bingkai penghitungan. Bingkai terikat pada pengaturan ambang yang akan menetapkan bingkai tegangan ambang pada $\pm 20\%$ dari diameter rata-rata butiran uji. Bingkai diharapkan mencakup semua butiran tunggal, dengan memperhatikan simpangan baku butiran dan resolusi sensor, sedangkan *noise* dan gabungan butiran tidak tercakup. Nilai 20% dipilih berdasarkan resolusi sensor terburuk sebesar 10% dan simpangan baku butiran terburuk sebesar 10%. Karena ambang sebanding dengan luas butiran dari pada diameternya, pengaturan tegangan rendah dan tinggi ditetapkan menurut persamaan berikut:

$$V_L = 0,64 V_S$$

V_L adalah pengaturan tegangan bawah; V_S adalah tegangan pada bagian tengah puncak; dan

$$V_U = 1,44 V_S$$

V_U adalah pengaturan tegangan atas.

Jika nilai ambang tengah puncak telah ditetapkan, ambang tersebut dapat digunakan sebagai baku, untuk membuat regresi log tegangan terhadap log ukuran partikel; dari regresi tersebut dapat ditetapkan pengaturan instrumen untuk ukuran 10 dan 25 μm .

Metode Otomatis Kurva kalibrasi (respon ukuran) dapat ditetapkan untuk sistem instrumen-sensor dengan menggunakan perangkat lunak validasi yang disediakan oleh pabrik instrumen; perangkat lunak tersebut mungkin merupakan bagian dari perangkat lunak instrumen atau digunakan dalam rangkaian dengan mikrokomputer yang dihubungkan dengan alat penghitung. Penggunaan metode otomatis ini tepat, jika pabrik memberikan pernyataan tertulis bahwa perangkat lunaknya menghasilkan kurva respon setara dengan hasil metode manual, bila diperlukan akan divalidasi oleh pemakai.

Metode Elektronik Tetapkan bagian tengah saluran dari respon penghitung partikel untuk masing-masing suspensi baku, menggunakan penganalisis tinggi puncak multisaluran. Pengaturan tegangan puncak tersebut menjadi ambang yang digunakan untuk perhitungan kurva respon tegangan dari instrumen. Suspensi baku yang digunakan untuk kalibrasi diukur secara berurutan, dan ditetapkan masing-masing nilai tengah denyut tegangan. Ambang tersebut kemudian digunakan untuk menghasilkan kurva respon ukuran secara manual atau dengan perangkat lunak yang biasa digunakan. Ambang yang ditetapkan dari data penganalisis multisaluran kemudian dipindahkan ke penghitung untuk melengkapi kalibrasi. Jika prosedur penggunaan instrumen berdasarkan komparator, maka penghitung sebelumnya harus disesuaikan secara tepat.

RESOLUSI SENSOR

Resolusi ukuran partikel dari instrumen penghitung partikel bergantung kepada sensor yang digunakan dan dapat berbeda dengan sensor lain dengan model yang sama. Tetapkan resolusi penghitung partikel untuk partikel berukuran 10 μm menggunakan butiran kalibrator 10 μm . Simpangan baku relatif dari distribusi ukuran partikel baku yang digunakan tidak lebih dari 5%. Metode yang dapat diterima untuk menetapkan resolusi ukuran partikel adalah: (1) penetapan secara manual besarnya pelebaran puncak akibat respon instrumen; (2) menggunakan metode elektronik untuk mengukur dan memilih luaran tegangan sensor partikel dengan penganalisis multi saluran; dan (3) metode otomatis.

Metode Manual Atur penghitung partikel agar bekerja dalam moda kumulatif atau moda hitung total. Tetapkan tegangan ambang untuk bola 10 μm , mengacu kepada kurva kalibrasi yang telah diperoleh sebelumnya. Atur 3 saluran alat penghitung yang digunakan pada prosedur kalibrasi sebagai berikut:

Saluran 1 diatur untuk 90% dari tegangan ambang

Saluran 2 diatur untuk tegangan ambang

Saluran 3 diatur untuk 110% dari tegangan ambang

Alirkan sampel melalui sensor, amati penghitungan pada *Saluran 2*. Jika penghitungan partikel di saluran tersebut telah mencapai lebih kurang 1000, hentikan penghitungan, dan amati hasil hitungan di *Saluran 1* dan

3. Pastikan bahwa hasil hitungan di *Saluran 1* dan *Saluran 3* masing-masing $1,68 \pm 10\%$ dan $0,32 \pm 10\%$ dari hasil hitungan di *Saluran 2*. Jika nilai tersebut belum terpenuhi, sesuaikan ambang *Saluran 1* dan *Saluran 3* sehingga memenuhi kriteria tersebut. Jika kriteria tersebut telah terpenuhi, alirkan sampel suspensi melalui alat penghitung sampai penghitungan di *Saluran 2* mencapai lebih kurang 10.000, atau sampai sejumlah volume yang sesuai (misalnya 10 ml) dari suspensi butiran telah dihitung. Periksa bahwa hasil hitungan di *Saluran 1* dan *Saluran 3* masing-masing $1,68 \pm 3\%$ dan $0,32 \pm 3\%$ dari hasil hitungan di *Saluran 2*.

Catat ukuran partikel pada ambang yang ditetapkan untuk *Saluran 1*, 2, dan 3. Kurangi ukuran partikel untuk *Saluran 2* dari ukuran partikel *Saluran 3*. Kurangi ukuran partikel untuk *Saluran 1* dari ukuran partikel *Saluran 2*. Nilai yang ditetapkan dengan cara ini adalah simpangan baku yang teramati pada sisi positif dan negatif dari nilai hitung rata-rata untuk baku 10 μm . Hitung persentase resolusi sensor dengan rumus:

$$100 \left(\sqrt{\frac{S_o^2 - S_s^2}{D}} \right)$$

S_0 adalah simpangan baku tertinggi pengamatan untuk butiran, S_s adalah simpangan baku butiran menurut pabrik, D adalah diameter butiran dalam satuan μm menurut pabrik. Resolusi tidak lebih dari 10%.

Metode Otomatis Untuk beberapa alat penghitung tersedia perangkat lunak yang memungkinkan penetapan resolusi sensor secara otomatis. Perangkat lunak tersebut dapat merupakan bagian dari instrumen atau digunakan dalam rangkaian dengan mikrokomputer yang dihubungkan dengan alat penghitung. Penggunaan metode otomatis ini tepat, jika pabrik memberikan pernyataan tertulis bahwa perangkat lunak tersebut menghasilkan penetapan resolusi yang setara dengan hasil menggunakan metode manual dan jika penetapan resolusi otomatis divalidasi secara semestinya oleh pemakai.

Metode Elektronik Catat distribusi luaran tegangan dari sensor partikel, menggunakan penganalisis multi saluran sambil memeriksa suspensi partikel baku berukuran 10 μm . Untuk menetapkan resolusi, kursor pada penganalisis multisaluran digerakkan naik turun pada skala potensial listrik dari nilai tengah denyut tegangan untuk menemukan saluran pada kedua sisi puncak 10 μm yang mencatat hasil hitung lebih kurang 61% dari hasil hitung di saluran tengah. Penggunaan kurva respon ukuran penghitung untuk konversi nilai mV kedua saluran tersebut menjadi ukuran partikel dalam rentang 1 kali simpangan baku dari baku 10 μm . Gunakan nilai tersebut untuk menghitung resolusi seperti tertera pada *Metode Manual*.

AKURASI PENGHITUNGAN PARTIKEL

Tetapkan akurasi penghitungan partikel dari instrumen, menggunakan *Metode 1* (untuk injeksi volume kecil) atau *Metode 2* (untuk injeksi volume besar).

Metode I

Prosedur Buat suspensi dan blangko, menggunakan baku *Hitung Partikel BPFI*. Lakukan penghitungan pada pengaturan lebih besar atau sama dengan 10 μm dan lebih besar atau sama dengan 15 μm , instrumen diatur untuk menghitung dalam moda kumulatif (total). Campur blangko dengan cara membalikkan 25 kali dalam 10 detik dan awaudarakan campuran dengan cara sonikasi (pada 80 - 120 watt) selama 30 detik atau dengan cara mendiamkannya. Buka penutup wadah, aduk isinya perlahan-lahan dengan gerakan tangan atau secara mekanis, jaga agar gelembung udara atau cecairan tidak masuk. Aduk terus-menerus sepanjang analisis. Ambil langsung dari wadah, berturut-turut tiga bagian volume masing-masing tidak kurang dari 5 ml, lakukan penghitungan partikel dan buang data dari bagian pertama. [Catatan Selesaikan prosedur dalam 5 menit.] Ulangi prosedur menggunakan suspensi sebagai pengganti blangko. Menggunakan rata-rata hasil hitung dari analisis dua bagian suspensi pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 μm dan dari analisis dua bagian blangko pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 μm , hitung banyaknya partikel dalam tiap ml, dengan rumus,

$$\left(\frac{P_s - P_B}{V} \right)$$

P_s adalah rata-rata hasil hitung partikel pada suspensi; P_B adalah rata-rata hasil hitung partikel pada blangko; dan V adalah rata-rata volume dalam ml dari 4 bagian yang diuji. Ulangi perhitungan, menggunakan hasil yang diperoleh pada pengaturan tidak kurang dari 15 μm .

Interpretasi Instrumen memenuhi persyaratan *Akurasi Penghitungan Partikel*, bilamana hasil hitung yang diperoleh pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 μm dan rasio hasil hitung pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 μm terhadap hasil hitung pada tingkat lebih besar atau sama dengan 15 μm sesuai dengan nilai yang terdapat pada baku *Hitung Partikel BPFI*. Jika instrumen tidak memenuhi persyaratan *Akurasi Penghitungan Partikel*, ulangi prosedur menggunakan suspensi dan blangko yang tersisa. Jika hasil uji kedua berada dalam batas tersebut di atas, instrumen memenuhi persyaratan uji *Akurasi Penghitungan Partikel*. Jika pada percobaan kedua instrumen tidak memenuhi persyaratan uji, tetapkan dan perbaiki sumber kegagalan, dan ulangi pengujian instrumen.

Metode II

Prosedur Menggunakan butiran kalibrator baku dengan diameter nominal 15 - 30 μm , buat suspensi yang mengandung antara 50 - 200 partikel per ml. Awaudarakan suspensi dengan cara sonikasi (pada 80 - 120 watt)

selama 30 detik atau dengan cara mendingkannya. Suspensikan partikel dengan pengadukan hati-hati dan lakukan penghitungan lima kali pada suspensi bervolume 5 ml, menggunakan ambang berukuran 10 μm dari penghitung partikel. Diperoleh hasil hitung partikel kumulatif rata-rata per ml. Pipet sejumlah volume suspensi tersebut yang mengandung 250 - 500 partikel ke dalam corong penyaring yang dibuat seperti tertera pada *Peralatan Penyaringan dalam Uji Hitung Partikel Mikroskopik*. Setelah membran dikeringkan, hitung jumlah total butiran baku yang terkumpul pada penyaring membran. Hasil hitung tersebut harus berada dalam batas 20% dari hasil hitung instrumental rata-rata per ml untuk suspensi tersebut.

Lingkungan Pengujian

Lakukan pengujian dalam lingkungan yang tidak melepaskan bahan partikulat dalam jumlah yang bermakna. Contoh-contoh harus dibersihkan sedemikian sehingga tingkat penambahan partikel tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap hasil pengujian. Sebaiknya bahan uji, alat gelas, penutup, dan peralatan lain yang diperlukan, dipersiapkan dalam lingkungan yang terlindung oleh penyaring udara partikulat berefisiensi tinggi (HEPA), dan selama penyiapan sampel digunakan pakaian serta sarung tangan yang tidak melepaskan partikel.

Bersihkan alat gelas, penutup, dan peralatan lain yang diperlukan, sebaiknya dengan cara merendam dan menyikat dalam larutan detergen nonionik hangat. Bilas dengan air mengalir, dan bilas ulang dengan air suling atau air deionisasi tersaring yang mengalir. Untuk membantu pembersihan dapat digunakan pelarut organik. *[Catatan Langkah-langkah ini merupakan salah satu cara membersihkan peralatan; cara lain, peralatan bebas partikel dapat diperoleh dari pabrik yang sesuai.]* Akhirnya, bilas peralatan dengan air suling atau air deionisasi yang tersaring, menggunakan alat penyemprot manual bertekanan dengan penyaring akhir atau sumber lain air tersaring yang sesuai, seperti air suling atau air deionisasi yang dialirkan melalui penyaring dengan porositas 1,2 μm atau lebih kecil.

Untuk mengumpulkan hasil penghitungan blangko, gunakan bejana bersih dengan jenis dan volume yang setara dengan bejana yang digunakan pada pengujian. Tuang 50 ml air suling atau air deionisasi yang tersaring ke dalam bejana, dan aduk sampel air dalam alat gelas yang bersih tersebut dengan cara membolak-balikkan atau menggoyang. *[Catatan Volume yang lebih kecil dapat digunakan, disesuaikan dengan bahan yang akan dihitung.]* Awaudarkan dengan cara sonikasi (pada 80 - 120 watt) selama lebih kurang 30 detik atau dengan cara mendingkannya. Goyang bejana berisi sampel air secara manual atau aduk secara mekanis agar partikel tersuspensi. Ambil dan lakukan penghitungan partikel berturut-turut terhadap tiga sampel dengan volume masing-masing tidak kurang dari 5 ml, abaikan penghitungan pertama. Jika terdapat lebih dari 10 partikel berukuran 10 μm atau lebih besar, atau lebih dari 2 partikel berukuran 25 μm atau lebih besar, dalam

gabungan sampel 10 ml, maka lingkungan tidak sesuai untuk analisis partikel: air suling atau air deionisasi yang tersaring dan alat gelas tidak dipersiapkan dengan baik atau alat penghitung memberikan hasil yang palsu. Dalam hal ini, ulangi langkah-langkah persiapan sampai kondisi analisis sesuai untuk pengujian.

Prosedur Pengujian

Persiapan pengujian Siapkan bahan uji dengan urutan sebagai berikut. Di luar lapisan penutup, lepaskan penutup luar, pita segel dan semua etiket kertas yang dapat terlepas. Bilas bagian luar wadah dengan air suling atau air deionisasi yang tersaring seperti tertera pada *Lingkungan Pengujian*. Lindungi wadah dari cemaran sekitarnya hingga analisis selesai dilakukan. Keluarkan isi wadah yang diuji dengan cara yang mempunyai kemungkinan paling kecil menghasilkan partikel yang dapat masuk ke dalam sampel. Isi wadah yang penutupnya dapat dilepas, dapat dikeluarkan langsung dengan cara membuka penutupnya. Alat pengambil sampel yang mempunyai jarum yang dapat menembus penutup dapat pula digunakan. Sampel dari produk yang dikemas dalam wadah plastik lentur dapat diambil dengan cara memotong mulut atau salah satu sudut wadah dengan pisau atau gunting bersih yang sesuai.

Produk kering atau beku kering dapat dikonstrusikan dengan cara membuka penutupnya untuk menambahkan pengencer atau dengan cara menyuntikkan pengencer dengan alat suntik hipodermik dengan penyaring alat suntik berukuran 1,2 μm atau lebih kecil. Jika bahan uji harus digabung, buka penutupnya dan tuang isinya ke dalam wadah bersih.

Suatu betas atau kelompok unit yang diwakili oleh bahan uji memenuhi atau melampaui batas, ditentukan oleh banyaknya bahan uji yang cukup untuk menghasilkan penilaian yang andal secara statistik. Jika volume wadah kurang dari 25 ml, lakukan pengujian dengan cara menggabungkan volume dari 10 unit atau lebih. Unit injeksi tunggal volume kecil dapat diuji tersendiri, jika volume unit individualnya 25 ml atau lebih. Untuk injeksi volume besar, lakukan pengujian terhadap tiap unit individual. Untuk injeksi volume besar atau injeksi volume kecil dengan volume unit individual 25 ml atau lebih, dapat diuji kurang dari 10 unit, berdasarkan ketentuan rencana pengambilan sampel yang sesuai.

PENETAPAN PRODUK

Bergantung kepada bentuk sediaan yang diuji, lakukan menurut petunjuk untuk kelompok yang sesuai di bawah ini.

Sediaan Cair

Volume dalam Wadah Kurang dari 25 ml Siapkan wadah-wadah seperti tertera pada *Persiapan Pengujian*. Campur dan suspensikan bahan partikulat dalam tiap unit dengan membalikkan unit 20 kali. *[Catatan Karena beberapa produk volumenya kecil, diperlukan pengocokan lebih kuat supaya partikelnya tersuspensi]*

dengan baik.] Ke dalam suatu wadah yang bersih, campurkan isi dari 10 unit atau lebih, untuk memperoleh volume tidak kurang dari 20 ml. Awaudarkan larutan gabungan dengan cara sonikasi selama lebih kurang 30 detik atau dengan cara mendiamkan larutan sampai bebas gelembung udara. Aduk isi wadah perlahan-lahan secara manual atau mekanis, jaga jangan sampai gelembung udara atau cecair masuk. Ambil sekurang-kurangnya tiga alikot, masing-masing tidak kurang dari 5 ml, tuang ke dalam sensor penghitung pengaburan cahaya. Buang data dari bagian pertama. *[Catatan Untuk beberapa produk, suatu gabungan dari 15 unit atau lebih diperlukan untuk memperoleh volume gabungan yang cukup untuk tiga alikot sampel dengan volume 5 ml. Alikot sampel yang lebih kecil (yaitu kurang dari 5 ml) dapat digunakan jika hasil penetapan yang diperoleh dengan alikot kecil divalidasi dan hasil penilaiannya menunjukkan kesesuaian hasil yang setara dengan hasil yang diperoleh dengan volume alikot 5 ml tersebut di atas.]*

Volume dalam Wadah 25 ml atau Lebih Siapkan wadah-wadah seperti tertera pada *Persiapan Pengujian*. Campur dan suspensikan bahan partikulat dalam tiap unit dengan membalikkan unit 20 kali. Awaudarkan larutan dengan cara sonikasi selama lebih kurang 30 detik atau dengan cara mendiamkan larutan sampai bebas gelembung udara. Lepaskan penutup unit atau buka wadah dengan cara lain, sehingga alat penghitung dapat ditempatkan di tengah larutan. Aduk isi wadah perlahan-lahan secara manual atau mekanis. Ambil tidak kurang dari tiga alikot, masing-masing volume tidak kurang dari 5 ml, tuang ke dalam sensor penghitung pengaburan cahaya. Buang data dari bagian pertama.

Sediaan Kering atau Beku kering Siapkan wadah-wadah seperti tertera pada *Persiapan Pengujian*. Buka tiap wadah, jaga agar penutup atau proses membuka tidak mencemari. Konstitusikan seperti tertera pada *Penyiapan Pengujian*, menggunakan volume air yang telah disaring dan ditetapkan, atau pengencer yang tepat dan telah disaring jika air tidak sesuai untuk digunakan. Tutup kembali, dan kocok wadah secara manual secukupnya untuk memastikan pelarutan obat. *[Catatan Untuk beberapa produk kering atau beku kering, wadah perlu didiamkan beberapa saat, kemudian dikocok lagi untuk menyempurnakan pelarutan.]* Setelah obat dalam sampel terkonstitusi larut sempurna, campur dan suspensikan bahan partikulat yang ada pada tiap unit dengan cara membalikkannya 20 kali, sebelum analisis. Lanjutkan menurut petunjuk untuk volume unit seperti tertera pada *Sediaan Cair* dan lakukan analisis dengan mengambil sekurang-kurangnya tiga alikot, masing-masing volume tidak kurang dari 5 ml dan tuang ke dalam sensor penghitung pengaburan cahaya. Buang data dari bagian pertama.

Produk yang Dikemas dalam Dua Bagian yang Mengandung Produk Obat dan Pelarut dalam Bagian Terpisah Siapkan unit-unit yang diuji seperti tertera pada *Persiapan Pengujian*. Campur tiap unit

menurut petunjuk pada etiket dengan perlakuan dan pengocokan sedemikian untuk memastikan pencampuran komponen yang terpisah dan pelarutan obat. Awaudarkan unit yang diuji dengan cara sonikasi atau dengan cara mendiamkan larutan sampai bebas gelembung udara. Lanjutkan menurut petunjuk untuk volume unit seperti tertera pada *Sediaan Cair* dan lakukan analisis dengan mengambil sekurang-kurangnya tiga alikot, masing-masing volume tidak kurang dari 5 ml, tuang ke dalam sensor penghitung pengaburan cahaya. Buang data dari bagian pertama.

Produk Berlabel “Kemasan Ruahan untuk Farmasi - Tidak untuk Infus Langsung” Lakukan seperti tertera pada *Sediaan Cair* dengan volume 25 ml atau lebih. Hitung hasil uji pada bagian yang setara dengan dosis maksimum yang tertera pada etiket. Misalnya, jika volume kemasan ruahan total 100 ml dan volume dosis maksimum 10 ml, maka hasil hitung partikel pengaburan cahaya rata-rata per ml harus dikalikan 10 untuk memperoleh hasil uji berdasarkan dosis maksimum 10 ml. *[Catatan Untuk perhitungan hasil uji, bagian dosis maksimum ini dianggap setara dengan isi satu wadah penuh.]*

Perhitungan

Sampel Gabungan (Injeksi Volume Kecil) Rata-ratakan hasil hitung dari dua atau lebih bagian alikot yang dianalisis. Hitung banyaknya partikel dalam tiap wadah dengan rumus:

$$\frac{PV_T}{V_A n}$$

P adalah hasil hitung partikel rata-rata yang diperoleh dari bagian yang dianalisis; V_T adalah volume sampel gabungan, dalam ml; V_A adalah volume, dalam ml, dari tiap bagian yang dianalisis; n adalah banyaknya wadah yang digabung.

Sampel Individual (Injeksi Volume Kecil) Rata-ratakan hasil hitung yang diperoleh dari bagian alikot 5 ml atau lebih dari tiap unit terpisah yang dianalisis, dan hitung banyaknya partikel dalam tiap wadah dengan rumus:

$$\frac{PV}{V_A}$$

P adalah hasil hitung partikel rata-rata yang diperoleh dari bagian yang dianalisis; V adalah volume, dalam ml, dari unit yang diuji; V_A adalah volume, dalam ml, dari tiap bagian yang dianalisis.

Sampel Unit Individual (Injeksi Volume Besar) Rata-ratakan hasil hitung yang diperoleh dari dua atau lebih bagian alikot bervolume 5 ml yang diambil dari unit

larutan. Hitung banyaknya partikel dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{P}{V}$$

P adalah hasil hitung partikel rata-rata untuk sampel individual 5 ml atau lebih; V adalah volume, dalam ml, dari bagian yang digunakan.

Untuk semua jenis produk, jika bahan yang diuji diencerkan untuk menurunkan viskositas, faktor pengenceran harus diperhitungkan dalam perhitungan hasil akhir.

Interpretasi

Injeksi memenuhi persyaratan uji, jika menurut perhitungan banyaknya partikel yang ada dalam tiap unit tertentu yang diuji atau tiap sampel gabungan yang diuji tidak melebihi nilai yang sesuai yang tercantum pada *Tabel 1*. Jika banyaknya partikel rata-rata melebihi batas, uji sediaan dengan *Uji Hitung Partikel secara Mikroskopik*.

Tabel 1. Hasil Hitung Partikel Uji Pengaburan Cahaya

	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
Injeksi volume kecil	6000	600 perwadah
Injeksi volume besar	25	3 per ml

UJI HITUNG PARTIKEL SECARA MIKROSKOPIK

Uji bahan partikulat secara mikroskopik dapat diterapkan pada injeksi volume besar dan injeksi volume kecil. Uji ini menghitung bahan partikulat subvisibel, pada dasarnya padat, dalam produk-produk ini atas dasar hitungan per volume atau per wadah, setelah pengumpulannya pada penyaring membran mikropori. Beberapa sediaan tidak dapat diuji menggunakan pengaburan cahaya. Dalam kasus demikian, monografi hanya menyebut cara penetapan mikroskopik ini. Larutan yang dikecualikan dari analisis secara penetapan mikroskopik disebutkan dalam monografinya. Contoh, larutan yang tidak mudah disaring karena viskositas yang tinggi (misalnya larutan dekstroza pekat, amilum, atau dekstran). Pada cara penetapan mikroskopik, jangan mengukur atau menghitung bahan amorf, semi-cair, atau yang tidak jelas bentuknya yang tampak seperti bercak atau perubahan warna pada permukaan membran. Bahan itu hanya sedikit atau tidak timbul pada permukaan dan berbentuk seperti gelatin atau selaput. Oleh karena dalam larutan bahan tersebut terdiri atas unit-unit berukuran $1 \mu\text{m}$ atau lebih kecil, hanya dapat dihitung setelah terjadi agregasi atau deformasi pada membran analitik, interpretasi penghitungan dapat dilakukan

dengan menguji sampel larutan secara hitung partikel pengaburan cahaya.

Peralatan

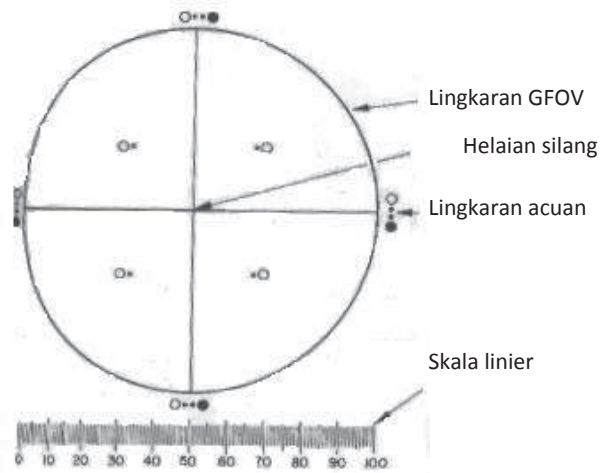
Mikroskop Gunakan mikroskop binokuler majemuk yang dapat mengoreksi perubahan jarak antar pupil dengan mempertahankan panjang tabung. Gabungan lensa objektif dan okuler harus memberikan perbesaran $100 \pm 10 \times$. Objektif harus memberikan perbesaran nominal $10 \times$, berupa lensa akromat planar atau bermutu lebih baik, dengan apertur numerik minimum 0,25. Selain itu, objektif harus kompatibel dengan alat pelengkap lampu penerang episkopik. Okuler harus memberikan perbesaran $10 \times$. Selain itu, salah satu okuler harus dapat memuat dan terpusat kepada suatu gratikul okuler. Mikroskop harus mempunyai penggerak mekanis yang mampu memegang dan melintasi seluruh luas penyaringan dari penyaring membran berukuran 25 atau 47 mm.

Lampu penerang Diperlukan dua lampu penerang. Pertama adalah lampu pembantu yang dapat difokuskan, eksternal, dapat diatur untuk memberikan cahaya masuk yang miring dengan sudut $10^\circ - 20^\circ$. Kedua adalah lampu cerah episkopik yang merupakan bagian internal mikroskop. Kedua lampu tersebut harus mempunyai daya (watt) yang cukup untuk memberikan penerangan yang cerah dan merata dan dapat dilengkapi dengan filter biru untuk mengurangi kelelahan pemakainya.

Gratikul Diameter Lingkaran Gunakan gratikul diameter lingkaran (lihat Gambar 1) yang disesuaikan dengan objektif dan okuler model mikroskop, sehingga lingkaran pengukur dalam batas 2% dari ukuran yang dinyatakan pada bidang meja mikroskop. Lingkaran besar yang dibagi menjadi 4 kuadran oleh benang silang disebut bidang pandang gratikul (*graticule field of view* – GFOV). Lingkaran transparan dan hitam dengan diameter $10 \mu\text{m}$ dan $25 \mu\text{m}$ pada perbesaran $100 \times$ digunakan sebagai skala pembandingan untuk pengukuran partikel.

Mikrometer Gunakan mikrometer meja, ditandai dengan pembagian $10 \mu\text{m}$, yang disertifikasi oleh NIST.

Peralatan Penyaringan Gunakan corong penyaring yang sesuai untuk volume pengujian, dengan diameter minimum lebih kurang 21 mm. Corong terbuat dari plastik, kaca atau baja tahan karat. Gunakan penunjang penyaring terbuat dari kawat baja tahan karat atau kaca masir sebagai penyebar penyaringan. Peralatan penyaringan dilengkapi dengan sumber vakum, penyedia pelarut yang mampu menyalurkan pelarut yang tersaring dengan ukuran tertahan $1,2 \mu\text{m}$ atau lebih kecil pada rentang tekanan 10 - 80 psi dan penyaring membran (25 atau 47 mm berpetak-petak atau tidak, hitam atau abu-abu tua, atau dari bahan yang sesuai dengan produk, dengan porositas $1,0 \mu\text{m}$ atau lebih kecil). Gunakan pinset tumpul untuk memegang penyaring membran.



Gambar 1. Gratikul diameter lingkaran.

Lingkungan Pengujian

Gunakan lemari laminar atau lemari laminar bertutup lain, dengan kapasitas cukup untuk mencakup luas daerah penyiapan analisis dan mengandung udara yang disaring dengan penyaring HEPA, dengan jumlah partikel tidak lebih dari 100 ($0,5 \mu\text{m}$ atau lebih besar) per kaki kubik. Untuk penetapan blangko, tuang 50 ml air suling atau air deionisasi yang telah disaring ke dalam corong penyaring. Vakum dan alirkan air seluruhnya melalui penyaring membran. Lepaskan membran dari dasar corong penyaring, dan letakkan di atas secarik pita perekat bersisi-dua dalam keping Petri atau cawan Petri. Setelah membran dibiarkan kering, amati dengan mikroskop pada perbesaran 100 x. Jika pada daerah permukaan penyaringan terdapat tidak lebih dari 20 partikel berukuran $10 \mu\text{m}$ atau lebih besar dan 5 partikel berukuran $25 \mu\text{m}$ atau lebih besar, maka tingkat partikel blangko cukup rendah untuk pelaksanaan penetapan mikroskopik.

Sepanjang pelaksanaan prosedur ini, dianjurkan menggunakan sarung tangan bebas serbuk dan alat gelas serta peralatan yang sangat bersih. Sebelum melakukan pengujian, bersihkan permukaan kerja dalam lemari laminar bertutup dengan pelarut yang sesuai. Alat gelas dan peralatan harus dibilas berturut-turut dengan larutan detergen bebas-residu yang hangat, air panas, air suling atau air deionisasi yang telah disaring, dan isopropanol. [Catatan Sebelum digunakan, alirkan air suling atau air deionisasi dan isopropanol melalui penyaring dengan porositas $1,2 \mu\text{m}$ atau lebih kecil.] Lakukan pembilasan di dalam lemari laminar bertutup yang dilengkapi penyaring HEPA. Biarkan alat gelas dan peralatan penyaring mengering di dalam lemari tersebut, sebelum melakukan kegiatan lain. Sebaiknya lemari HEPA yang digunakan ditempatkan di ruang terpisah, dilengkapi dengan udara ber-AC yang disaring dan bertekanan positif terhadap daerah sekitarnya.

PENYIAPAN MIKROSKOP

Letakkan lampu penerang pembantu di dekat meja mikroskop, lampu difokuskan sehingga penerangan terpusat pada daerah tempat membran penyaring pada meja mikroskop. Atur tinggi lampu sehingga sudut masuk cahaya $10^\circ - 20^\circ$ terhadap bidang horizontal. Menggunakan lampu cerah episkopik internal, buka sepenuhnya diafragma bidang dan apertur. Pusatkan kawat lampu dan fokuskan mikroskop pada penyaring yang mengandung partikel-partikel. Atur intensitas penerangan yang dipantulkan hingga partikel-partikel tampak jelas dan menunjukkan bayangan yang nyata. Atur intensitas lampu episkopik serendah mungkin, kemudian tingkatkan intensitas lampu episkopik sampai bayangan partikel-partikel menunjukkan pengurangan kontras terkecil yang dapat diamati.

PENGUNAAN GRATIKUL DIAMETER LINGKARAN

Kesalahan relatif gratikul yang digunakan mula-mula harus diukur dengan mikrometer meja bersertifikat NIST. Untuk melaksanakannya, tempatkan skala mikrometer gratikul dan mikrometer meja sehingga sejajar. (Bandingkan skalanya, menggunakan sebanyak mungkin penanda ukuran pada skala masing-masing.) Baca banyaknya pembagian skala gratikul (*graticule scale divisions, GSD*), dibandingkan dengan banyaknya pembagian mikrometer meja (*stage micrometer divisions, SMD*). Hitung kesalahan relatif dengan rumus

$$100 \left[\frac{GSD - SMD}{SMD} \right]$$

Kesalahan relatif $\pm 2\%$ dapat diterima. Teknik dasar pengukuran yang diterapkan pada penggunaan gratikul diameter lingkaran adalah dengan cara membayangkan atau menganggap bahwa tiap partikel menjadi lingkaran, kemudian membandingkannya dengan lingkaran acuan gratikul $10 \mu\text{m}$ dan $25 \mu\text{m}$. Proses pengukuran dilakukan tanpa membuat partikel itu berimpit dengan lingkaran acuan; partikel-partikel tidak dipindahkan dari tempatnya di dalam bidang pandang gratikul (lingkaran besar) untuk dibandingkan dengan lingkaran acuan. Bandingkan luas partikel yang akan diukur dengan luas lingkaran hitam atau transparan. Gunakan luas lingkaran acuan gratikul yang jernih untuk mengukur partikel putih atau transparan. Gunakan luas lingkaran acuan yang hitam untuk mengukur partikel yang gelap.

Putar gratikul pada okuler mikroskop sebelah kanan sehingga skala linear terletak di bagian bawah bidang pandang, fokuskan pada gratikul dengan cara mengatur cincin diopter okuler kanan sambil mengamati contoh di luar fokus. Fokuskan mikroskop pada contoh sambil mengamati melalui okuler kanan saja. Kemudian, sambil mengamati melalui okuler kiri, atur diopter okuler kiri sehingga terfokuskan pada contoh.

PENYIAPAN PERALATAN PENYARING

Sebaiknya cuci corong penyaring, dasar penyaring dan penyebarannya dalam larutan detergen cair dan air panas. Bilas dengan air panas. Setelah pembilasan dengan air panas, lakukan pembilasan kedua dengan air suling atau deionisasi yang telah disaring, menggunakan pancaran air bertekanan pada seluruh permukaan luar dan dalam peralatan penyaringan. Ulangi prosedur pembilasan bertekanan menggunakan isopropanol yang telah disaring. Akhirnya, menggunakan alat pembilas bertekanan, bilas peralatan dengan air suling atau deionisasi yang telah disaring.

Ambil sehelai penyaring membran dari wadahnya, menggunakan pinset tumpul yang sangat bersih. Gunakan aliran air murni tersaring bertekanan rendah untuk mencuci kedua sisi penyaring secara menyeluruh, mulai dari atas dan menyapu bolak-balik ke bawah. Pasang peralatan penyaring yang telah dibersihkan dengan alat penyebar di atas dasar penyaring dan tempatkan penyaring membran yang bersih di atas alat penyebar. Tempatkan perlengkapan corong di atas dasar penyaring dan katupkan pada tempatnya.

Prosedur Pengujian

PENYIAPAN PENGUJIAN

Lakukan seperti tertera pada *Persiapan Pengujian dalam Uji Hitung Partikel secara Pengaburan Cahaya*, mulai dari “Siapkan bahan uji dengan urutan sebagai berikut.” sampai dengan “Untuk injeksi volume besar, unit individualnya yang diuji”. Untuk injeksi volume kecil berisi 25 ml atau lebih diuji tersendiri dan untuk injeksi volume besar, seluruh volume unit diuji. Untuk injeksi volume besar atau injeksi volume kecil dengan volume unit individual 25 ml atau lebih, dapat diuji kurang dari 10 unit, berdasarkan ketentuan rencana pengambilan sampel yang sesuai.

PENETAPAN PRODUK

Bergantung kepada bentuk sediaan yang diuji, lakukan menurut petunjuk untuk kelompok yang sesuai di bawah ini.

Sediaan Cair Campur unit-unit yang akan diuji dengan cara membalikkan 20 kali. Buka unit-unit tersebut dengan cara yang menghasilkan sesedikit mungkin partikel yang berasal dari lingkungan. Untuk produk kurang dari 25 ml, buka dan gabung isi 10 unit atau lebih di dalam wadah bersih. Saring unit injeksi volume besar secara individual. Unit injeksi volume kecil yang volumenya 25 ml atau lebih dapat disaring secara individual.

Pindahkan seluruh volume gabungan larutan atau unit tunggal ke dalam corong penyaring, dan vakum. Jika volume larutan yang akan disaring melebihi volume corong penyaringan, tambahkan bagian larutan secara bertahap sampai seluruh volume tersaring. Jika akan digunakan prosedur hitung parsial (lihat *Prosedur*

Hitung Parsial dalam Penghitungan Partikel), jangan biarkan volume cairan pada corong penyaring turun di bawah setengah volume corong di antara tiap penambahan volume. [Catatan Gunakan corong penyaring yang sesuai dengan volume larutan, jika akan menggunakan prosedur hitung parsial. Hal ini perlu untuk memastikan penyebaran merata partikel-partikel pada membran analitik.]

Setelah penambahan larutan terakhir, bilas dinding corong dengan cara mengarahkan aliran air suling atau deionisasi yang telah disaring bertekanan rendah dengan gerak melingkari dinding corong dan membilas corong dihentikan sebelum volume turun di bawah seperempat volume corong. Pertahankan vakum hingga cairan di corong tidak bersisa.

Angkat corong penyaring dari dasar penyaring sambil mempertahankan vakum, kemudian hentikan vakum dan angkat membran penyaring dengan pinset tumpul. Tempatkan penyaring di dalam cawan Petri atau wadah sejenis, lekatkan dengan pita perekat bersisi-dua dan tandai dengan identitas sampel. Biarkan penyaring mengering di udara dalam lemari laminar tertutup dengan penutup yang sedikit terbuka.

Sediaan Kering atau Beku kering Untuk menguji vial serbuk kering atau wadah sejenis berisi serbuk obat, konstitusikan bahan dengan pelarut sesuai, menggunakan metode yang paling sedikit memungkinkan masuknya cemaran dari luar, seperti tertera pada *Penyiapan Pengujian dalam Uji Hitung Partikel secara Pengaburan Cahaya*. Menggunakan gabungan larutan dari 10 unit atau lebih, atau sejumlah unit individual yang diinginkan, lakukan seperti tertera pada *Sediaan Cair*.

Produk yang Dikemas dalam Dua Bagian yang Mengandung Produk Obat dan Pelarut dalam Bagian Terpisah Siapkan tiap unit seperti tertera pada etiket, kocok secukupnya untuk memastikan pencampuran menyeluruh komponen-komponen yang terpisah, kemudian lakukan seperti tertera pada *Sediaan Cair*.

Kemasan Ruahan untuk Farmasi atau Wadah Dosis-Ganda Untuk *Produk Beretiket “Kemasan Ruahan untuk Farmasi - Tidak untuk Infus Langsung”* atau untuk wadah dosis-ganda, lakukan seperti tertera pada *Sediaan Cair*, saring volume unit seluruhnya.

Hitung hasil uji untuk bagian yang sama dengan dosis maksimum seperti tertera pada etiket. Anggap bagian ini setara dengan isi satu wadah penuh. Misalnya, jika volume kemasan ruahan total 100 ml dan dosis maksimum tercantum 10 ml, maka hasil uji hitung volume unit total secara mikroskopik harus dikalikan 0,1 untuk memperoleh hasil uji untuk volume dosis 10 ml. [Catatan Untuk perhitungan hasil uji, anggap bagian ini setara dengan isi satu wadah penuh].

Penghitungan Partikel

Uji secara mikroskopik yang diuraikan di seksi ini bersifat fleksibel, yaitu dapat menghitung partikel dalam contoh yang mengandung 1 partikel per ml maupun contoh yang mengandung jauh lebih banyak partikel per ml. Metode ini dapat digunakan dengan cara menghitung semua partikel pada permukaan membran analisis atau dengan cara menghitung hanya partikel-partikel pada sebagian permukaan membran.

PROSEDUR PENGHITUNGAN TOTAL

Pada pelaksanaan penghitungan total, bidang pandang gratikul (GFOV) yaitu lingkaran besar gratikul diabaikan dan digunakan benang silang vertikal. Telusuri seluruh membran dari kiri ke kanan pada jalur yang berdampingan dengan jalur sebelumnya. Ulangi prosedur ini dengan gerak dari kiri ke kanan dan kembali ke kiri sampai semua partikel pada membran terhitung. Catat banyaknya semua partikel berukuran 10 µm atau lebih besar dan banyaknya partikel berukuran 25 µm atau lebih besar. Untuk injeksi volume besar, hitung banyaknya partikel per ml untuk unit yang diuji dengan rumus:

$$\frac{P}{V}$$

P adalah banyaknya semua partikel yang terhitung; V adalah volume larutan, dalam ml.

Untuk injeksi volume kecil, hitung banyaknya partikel per wadah dengan rumus:

$$\frac{P}{n}$$

P adalah banyaknya semua partikel yang terhitung; dan n adalah banyaknya unit yang digabung ($n = 1$, jika digunakan unit individual).

PROSEDUR PENGHITUNGAN PARSIAL

Jika akan dilaksanakan penghitungan parsial partikel pada membran, pelaksana analisis pertama-tama harus memastikan bahwa partikel-partikel pada membran tersebar secara merata. Hal ini dilakukan dengan mengamati secara cepat adanya gumpalan partikel. Gumpalan tersebut tidak boleh ada satupun. Hitung partikel 10 µm atau lebih besar pada satu GFOV di tepi daerah penyaringan dan satu lagi pada bagian tengah membran. Banyaknya partikel ≥ 10 µm atau lebih besar di GFOV dengan hasil hitung partikel total tertinggi tidak lebih dari dua kali banyaknya partikel di GFOV dengan hasil hitung terendah. Buang penyaring yang tidak memenuhi kriteria tersebut dan siapkan yang lain jika akan digunakan prosedur penghitungan parsial atau dengan alternatif, analisis membran dengan metode penghitungan total.

Pada penghitungan parsial, banyaknya GFOV yang dihitung biasanya berjumlah 20. Jika hasil yang diinginkan mempunyai rentang keyakinan yang lebih kecil, dapat dihitung sejumlah bidang yang lebih besar dengan jumlah partikel yang lebih banyak. Hitung semua partikel dengan diameter lingkaran 10 µm atau lebih besar dan 25 µm atau lebih besar di dalam GFOV dan yang menyentuh sisi kanan lingkaran GFOV. Partikel di luar GFOV tidak diperhitungkan. Abaikan partikel yang menyentuh sisi kiri lingkaran GFOV. Garis pemisah antara sisi kanan dan sisi kiri lingkaran GFOV adalah benang silang vertikal. *[Catatan Ambil kesimpulan terbaik mengenai ukuran partikel tanpa mengubah perbesaran atau penerangan mikroskop.]*

Untuk melakukan penghitungan parsial partikel pada membran, dimulai dari tepi tengah kanan daerah penyaringan dan mulailah penghitungan pada GFOV yang berdekatan. Jika telah dicapai tepi kiri daerah penyaringan, pindahkan satu GFOV ke arah atas penyaring dan lanjutkan penghitungan GFOV ke arah berlawanan. Perpindahan dari GFOV yang satu ke GFOV berikutnya dapat dilakukan dengan dua cara. Metode pertama menetapkan suatu patokan (partikel atau ketidakteraturan pada permukaan penyaring) dan bergeser satu GFOV dengan patokan tersebut sebagai acuan. Metode kedua menggunakan alat pengatur pada meja mikroskop untuk bergeser 1 mm antar GFOV. Untuk membantu metode kedua, tempatkan pengatur posisi x dan y di meja mikroskop pada angka bulat pada posisi awal di tepi kanan tengah daerah penyaringan, maka GFOV berikutnya dicapai dengan pergeseran pengatur posisi x sebanyak satu satuan bulat. Jika bagian atas dari daerah penyaringan tercapai sebelum diperoleh jumlah GFOV yang diinginkan, mulailah lagi di tepi tengah kanan daerah penyaring satu GFOV di bawah yang pertama. Geserlah ke arah bawah membran, jika telah dicapai ujung baris GFOV. Lanjutkan seperti sebelumnya hingga diperoleh jumlah GFOV yang cukup. Untuk injeksi volume besar, jika digunakan prosedur penghitungan parsial untuk rentang ukuran ≥ 10 µm dan ≥ 25 µm, hitung banyaknya partikel per ml dengan rumus:

$$\frac{PA_T}{A_P V}$$

P adalah banyaknya partikel yang terhitung; A_T adalah luas daerah penyaringan membran, dalam mm²; A_P adalah luas daerah parsial yang dihitung, dalam mm², didasarkan atas banyaknya bidang gratikul yang dihitung; dan V adalah volume larutan yang disaring, dalam ml. Untuk gabungan larutan (unit injeksi volume kecil yang mengandung kurang dari 25 ml) atau unit tunggal injeksi volume kecil, hitung banyaknya partikel per unit dengan rumus:

$$\frac{PA_T}{A_P n}$$

n adalah banyaknya unit yang dihitung ($n = 1$, jika digunakan unit individual); dan arti lambang lain seperti disebut di atas.

Untuk semua jenis produk, jika bahan uji diencerkan untuk mengurangi viskositas, faktor pengenceran harus diperhitungkan pada perhitungan hasil akhir.

Interpretasi Injeksi memenuhi persyaratan uji, jika banyaknya partikel yang ada (secara nyata atau menurut perhitungan) dalam tiap unit tertentu yang diuji atau tiap sampel gabungan yang diuji tidak melebihi nilai yang sesuai yang tercantum pada *Tabel 2*.

**Tabel 2. Hasil Hitung Partikel
Metode Mikroskopik**

	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
Injeksi volume kecil	3000	300 perwadah
Injeksi volume besar	12	2 per ml

BEBAN REGANG MINIMUM <761>

Metode I

Siapkan 5 potong uji bahan uji berupa pita yang mewakili sediaan uji, dengan panjang masing-masing 200 mm dan lebar seperti tidak lebih dari 25 mm (jika perlu dipotong membujur agar diperoleh pita dengan lebar seperti tersebut di atas), sehingga kedua permukaan pita dapat dikondisikan selama 24 jam sebelum pengujian dilakukan seperti tertera pada *Penyiapan sediaan dalam Identifikasi Serat* <841>.

Tetapkan beban regang tiap pita pada mesin, yang dilengkapi dengan penjepit yang dapat bergerak dengan kecepatan tetap antara 270 - 330 mm per menit, dan pada saat sediaan putus, mempunyai kapasitas pembacaan 15% hingga 85% difleksi skala penuh. Letakkan salah satu ujung pita pada penjepit yang tidak bergerak dan ujung yang lain pada penjepit yang bergerak sedemikian hingga jarak antara kedua penjepit adalah 100 mm. Setiap pita yang lepas atau putus pada jarak pengujian 10 mm dari penjepit, harus dibuang dan diganti dengan pita lain. Ulangi pengujian, terhadap 4 potong pita lainnya. Hitung nilai rata-rata.

Metode II

Lakukan *Metode I* menggunakan 6 potong bahan uji berupa pita dengan panjang 200 mm, dan mesin yang dilengkapi dengan penjepit yang dapat bergerak dengan kecepatan yang tetap antara 90 - 110 mm per menit. Letakkan salah satu ujung pita pada penjepit yang tidak bergerak, sedangkan ujung yang lain pada penjepit yang bergerak hingga jarak kedua penjepit adalah 175 mm, kecuali untuk sediaan plastik berbentuk lapisan tipis, jarak kedua penjepit dapat dikurangi sampai 100 mm. Ulangi pengujian terhadap 5 potong pita yang lain. Hitung nilai rata-rata.

Metode III

Untuk pembalut bentuk pita dengan lebar lebih dari 50 mm, buat potongan sejajar dengan tepi sedemikian sehingga didapat potongan dengan lebar tidak kurang dari 60 mm dihitung dari pusat pembalut. Kemudian buang kedua tepi pembalut tersebut sehingga didapat ukuran tepat dengan lebar 50 mm dan panjang 5 mm.

Untuk pita berukuran kurang dari 50 mm, gunakan seluruh lebar contoh, hitung hasilnya dibandingkan terhadap ukuran lebar 50 mm. Siapkan sejumlah 5 potong bahan uji dengan ukuran yang sesuai hingga jarak antara kedua penjepit adalah 200 mm. Jepit masing-masing pita pada mesin berkecepatan antara 90 - 110 mm per menit, dan tetapkan beban regang tiap potongan. Hitung nilai rata-rata.

Metode IV

Siapkan 10 potong bahan, tiap potong dengan lebar 50 mm dan panjang yang sesuai hingga jarak antara kedua penjepit adalah 200 mm. Potong 5 sediaan ke arah melebar dan 5 sediaan ke arah memanjang, dipotong tidak kurang dari 15 mm dari tepi sediaan untuk menghindari tepi yang terlipat atau tidak tertunen sempurna. Jepit masing-masing potongan pada mesin dengan kecepatan gerak penjepit antara 90 mm hingga 110 mm per menit. Ukur beban regang tiap potongan. Hitung nilai rata-rata.

BOBOT PER SATUAN LUAS <771>

1. Sediaan Tanpa Perekat Metode I

Tetapkan bobot sediaan (W g). Ukur lebar tanpa diregangkan (a cm) dan panjang pada saat meregang sempurna (b cm) seperti tertera pada *Elastisitas* <821>. Hitung bobot per satuan luas dalam g per m^2 , dengan rumus:

$$\frac{10.000 W}{ab}$$

Metode II

Tetapkan bobot sediaan (W g). Ukur lebar (a cm) dan panjang (b cm) tanpa diregangkan. Hitung bobot per satuan luas dalam g per m^2 , dengan rumus:

$$\frac{10.000 W}{ab}$$

Metode III

Potong bahan yang akan diuji seluas tidak kurang dari 100 cm^2 dan tetapkan bobot (W g) dan luas ($A \text{ cm}^2$). Jika uji dilakukan terhadap contoh kering, lakukan koreksi

bobot terhadap lembab yang terserap kembali. Hitung bobot per satuan luas dalam g per m², dengan rumus:

$$\frac{10.000\ W}{A}$$

Jika ukuran atau jumlah satuan bahan cukup, ulangi pengujian pada contoh lainnya dan hitung nilai rata-rata.

2. Sediaan Tanpa Perekat Metode I

Tetapkan bobot bahan yang akan diuji (W g). Ukur lebar dan panjang dan hitung luas (A m²). Potong berbentuk empat persegi panjang dengan lebar tetap seperti semula, dengan bobot masing-masing 3 - 4 g, dari 3 tempat yang berjarak hampir sama sepanjang bahan yang diuji. Kumpulkan dan timbang saksama (w g) dan maserasi dengan 250 ml *kloroform P* atau pelarut lain yang sesuai sampai massa perekat terlepas. Enaptuankan tiap ekstrak melalui penyaring dengan ukuran 106 μ m dan serat yang tertinggal dijadikan satu. Tambahkan *asam asetat P 50%* pada ekstrak kain dan diamkan sampai semua zink oksida larut. Enaptuankan cairan dan cuci kain dengan air sampai bebas dari asam, lewatkan air cucian melalui penyaring dan satukan benang-benang yang terdapat pada penyaring dengan kain. Keringkan kain yang sudah diekstraksi pada suhu 105°, lakukan seperti tertera pada *Penyiapan sediaan dalam Identifikasi Serat <841>* dan tetapkan bobot (f g). Hitung bobot per satuan luas dalam g per m², dengan rumus:

$$\frac{f_w}{A_w}$$

Metode II

Ukur luas contoh berbobot 9,0 - 11,0 g. Maserasi contoh dengan petroleum eter *P* (Jarak dididih 40° hingga 60° atau pelarut lain yang sesuai hingga perekat larut sempurna dan keringkan bahan yang tersisa dengan aliran udara hangat hingga bobot tetap. Hitung bobot per satuan luas bahan dari luas contoh tanpa ekstraksi dalam g per m².

3. Bobot Massa Perekat

Lakukan Prosedur seperti tertera pada *Pembalut dengan perekat* menggunakan *Metode I* atau *Metode II* seperti tertera pada monografi. Hitung bobot massa perekat dalam g per m² dengan rumus:

$$\frac{(w - f)W}{Aw} \quad \text{untuk Metode I}$$

$$\frac{(W - f)}{A} \quad \text{untuk Metode II}$$

W adalah bobot awal (dalam g) dari contoh tanpa ekstraksi; w adalah bobot contoh (dalam g) yang dipotong dari tiga tempat yang berjarak sama sepanjang bahan; f adalah bobot (dalam g) dari kain kering yang tersisa; A luas contoh awal (dalam m²) tanpa ekstraksi. Jika luas perekat yang tersebar (B m²) berbeda dengan luas awal contoh, ganti A dengan B dalam rumus di atas.

DAYA KAIT JARUM BEDAH <780>

Benang bedah teradsorpsi (kolagen) dan benang bedah tidak teradsorpsi dengan daya kait jarum baku, berarti jarumnya terikat kuat dan tidak dapat terpisah. Benang bedah yang terikat dengan jarum bedah tanpa lubang termasuk kategori daya kait jarum baku atau kategori daya kait jarum lepas. Daya kait jarum lepas dari kedua benang bedah teradsorpsi ataupun benang bedah tidak teradsorpsi adalah sedemikian hingga jarum dapat dipisahkan dari benang bedah dengan sentakkan cepat. Kedua jenis daya kait diuji menggunakan alat seperti tertera pada *Daya Regang Benang Bedah <781>*.

Prosedur Jepit masing-masing dari 5 benang bedah dalam tensilometer sedemikian hingga jarum tepat pada penjepit dengan semua benang bedah sejajar dengan arah gaya yang akan diberikan melalui penjepit yang bergerak. Tetapkan gaya yang dibutuhkan untuk melepaskan benang dari jarum. Dalam hal daya kait jarum baku, benang mungkin putus tanpa terlepas dari jarum.

DAYA KAIT JARUM BAKU Memenuhi persyaratan jika harga rata-rata dari 5 penetapan ataupun harga masing-masing tidak kurang dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

DAYA KAIT JARUM LEPAS Memenuhi persyaratan jika harga masing-masing dari 5 benang dalam batas yang tertera pada *Tabel 2*.

[Catatan Untuk masing-masing tipe kedua kaitan, jika tidak lebih dari 1 harga masing-masing tidak sesuai dengan batas yang ditetapkan, ulangi pengujian menggunakan tambahan 10 benang. Pengujian memenuhi syarat jika tidak satupun harga masing-masing dari 10 benang tambahan tidak sesuai dengan batas yang ditetapkan.]

Tabel 1
Daya Kait Jarum Baku untuk Benang Terabsorpsi dan Tidak Terabsorpsi

Nomor ukuran				
Benang terabsorpsi (kolagen)	Benang tak terabsorpsi dan benang sintesis terabsorpsi	Ukuran FI	Batasan daya kait jarum	
			Rata-rata (kgf) (min)	Masing-masing (kgf) (min)
	0,1	11 - 0	0,007	0,005
	0,2	10 - 0	0,014	0,010
0,4	0,3	9 - 0	0,021	0,015
0,5	0,4	8 - 0	0,050	0,025
0,7	0,5	7 - 0	0,080	0,040
1	0,7	6 - 0	0,17	0,08
1,5	1	5 - 0	0,23	0,11
2	1,5	4 - 0	0,45	0,23
3	2	3 - 0	0,68	0,34
3,5	3	2 - 0	1,10	0,45
4	3,5	0	1,50	0,45
5	4	1	1,80	0,60
6 dan lebih besar	5 dan lebih besar	2 dan lebih besar	1,80	0,70

Tabel 2
Daya Kait Jarum Lepas untuk Benang Bedah Terabsorpsi dan Tidak Terabsorpsi

Nomor ukuran				
Benang terabsorpsi (kolagen)	Benang tak terabsorpsi dan benang sintesis terabsorpsi	Ukuran FI	Batasan daya kait jarum	
			Rata-rata (kgf) (min)	Masing-masing (kgf) (min)
1,5	1	5 - 0	0,028	1,59
2	1,5	4 - 0	0,028	1,59
3	2	3 - 0	0,028	1,59
3,5	3	2 - 0	0,028	1,59
4	3,5	0	0,028	1,59
5	4	1	0,028	1,59
6	5	2	0,028	1,59

DAYA REGANG BENANG BEDAH <781>

Peralatan Tetapkan daya regang benang bedah pada sebuah mesin uji daya regang yang digerakkan dengan motor menggunakan prinsip peregang contoh yang konstan, mempunyai penjepit yang sesuai untuk memegang bahan dengan kuat.

Uraian ini berlaku khusus terhadap alat pengujian bidang miring.

Penarik yang dipergunakan pada setiap uji mempunyai bobot sedemikian jika putus, posisi pena perekam pada kertas grafik berada di antara 20% dan 80% dari kapasitas yang dapat direkam pada kertas. Gesekan pada penarik harus cukup rendah untuk memungkinkan pena perekam bergerak dari garis nol

pada kertas di sebuah titik, tidak lebih 2,5% dari kapasitas kertas jika tidak ada bahan yang dijepit.

Untuk benang bedah dengan ukuran sedang atau yang lebih besar, penjepit untuk pemegang bahan adalah dari tipe gulungan dengan permukaan genggam yang rata. Diameter penggulung 19 mm dan panjang permukaan genggam tidak kurang dari 25 mm. Panjang bahan setelah dijepit tidak kurang dari 127 mm dihitung dari ujung penjepit satu ke ujung penjepit lainnya. Kecepatan kemiringan bidang uji adalah sedemikian sehingga akan mencapai kemiringan penuh 30° dari kedudukan horizontal dalam waktu 20±1 detik dihitung dari saat uji dilakukan.

Untuk benang bedah dengan ukuran lebih kecil, panjang permukaan rata penjepitnya tidak kurang dari 13 mm. Panjang bahan setelah dijepit tidak kurang dari 127 mm dihitung dari penjepit ke penjepit atau 35 mm lebih pendek dari panjang yang tertera pada etiket bila jaraknya lebih pendek. Dalam hal panjang yang tertera pada etiket kurang dari 47 mm gunakan jarak antara penjepit 12 mm. Kecepatan kemiringan bidang adalah sedemikian rupa sehingga bidang mencapai kemiringan 30° dari horizontal dalam waktu 60±5 detik dari saat uji dilakukan.

Prosedur Tetapkan daya regang benang bedah segera setelah dikeluarkan dari kemasan, baik dalam bentuk kering atau dalam cairan, tanpa pengeringan atau pengondisian terlebih dahulu.

Kecuali apabila ditarik lurus (tanpa simpul) seperti tertera pada monografi benang bedah, benang bedah yang akan diuji diikat pada simpul bedah, dengan satu lilitan disekeliling pipa karet lentur dengan diameter dalam 6,5 mm dan tebal dinding 1,6 mm. Simpul bedah adalah simpul persegi mula-mula ujung bebas dilingkarkan dua kali melalui lingkaran dan ditarik kuat-kuat, kemudian ujung bebas dilewatkan lingkaran kedua kedua ujungnya ditarik sehingga simpul yang kedua memperkuat simpul yang pertama. Buat simpul dengan ujung kiri berada di atas ujung kanan. Ikatan simpul harus kuat. Bila contoh uji mempunyai simpul, letakkan contoh dalam alat pengujian dengan lilitan berada di tengah-tengah diantara penjepit.

Letakkan satu ujung benang bedah pada penjepit diujung peregang dari mesin melewati ujung lain hingga ke penjepit kedua. Lakukan pengujian putus ini sejumlah seperti tertera pada masing-masing monografi. Apabila contoh putus tidak di tengah 80% dari panjang bahan, hasil tidak digunakan. Apabila pada etiket tertera panjang lilitan melebihi 7 meter (25 kaki), ambil 2 m dari tiap 5 benang yang dipilih secara acak dari suatu lot, buang 30 cm pertama (12 inci) dari ujung, buat minimum dua kali putus pada tiap lilitan berjarak lebih kurang 60 - 100 cm.

DAYA REKAT <791>

ALAT

Lempeng baja tahan karat Gunakan lempeng baja tahan karat, mengandung kurang dari 0,12% karbon,

tidak kurang dari 8% nikel dan tidak kurang dari 17% krom dengan ukuran 200 mm x 50 mm, tebal lebih kurang 2 mm dan kekerasan menurut *Brinell* antara 130 - 200. Permukaan lempeng digosok secara mekanis kemudian diampelas sejajar dengan panjang lempeng menggunakan ampelas yang sesuai. Permukaan yang telah diampelas diperiksa sebanyak lima kali dengan pengukuran melintang hingga diperoleh daerah 0,8 mm yang dibatasi dua garis berjarak 10 mm dari garis tengah lempeng terpanjang. Derajat kasar permukaan yang diperoleh dari garis rata-rata memenuhi simpangan aritmatik 0,05 - 0,40 μm , tinggi maksimum ketidakteraturan lebih kecil dari 4 μm , panjang pengambil sampel 0,8 mm dan panjang melintang lima kali panjang pengambil sampel. Searah panjang lempeng diberi tanda pada beberapa tempat pada jarak 30 mm; tanda pertama berjarak 25 mm dari salah satu ujung sisi yang lebih pendek.

Selama pengujian jaga jangan sampai terjadi goresan yang berarti pada lempeng yang dapat mengubah keadaan permukaan yang sudah ditetapkan.

Sebelum digunakan bersihkan lempeng baja dengan kapas yang telah dibasahi *toluen P*. Gantungkan lempeng dalam tangas uap toluen dan usahakan agar lempeng tidak mengenai cairan toluen. Biarkan uap toluen mencapai ujung lempeng dan pertahankan keadaan ini selama 30 menit dalam atmosfer ruang.

Alat penggulung Gunakan silinder logam yang telah digosok dengan diameter tidak kurang dari 50 mm. Bila perlu bobot ditambahkan hingga diperbolehkan beban 20 N (2 kgf) per cm lebar dari bahan uji.

UJI I

Kondisikan gulungan atau lembaran plester selama 24 jam sebelum pengujian dimulai. Untuk plester dalam bentuk lembaran yang digulung, lepaskan dari gulungan dengan kecepatan lebih kurang 30 cm per detik segera pengujian dilakukan dan potong dengan panjang lebih kurang 60 mm. Jika lebar bahan tidak lebih dari 25 mm, gunakan seluruh lebar sediaan. Jika lebar sediaan lebih dari 25 mm, potong selebar 25 mm. Untuk plester dalam bentuk lembaran, lepaskan segera lapisan pelindung pada saat pengujian akan dilakukan, potong sesuai ukuran yang diperlukan. Lakukan hati-hati sehingga tidak terjadi kontaminasi pada permukaan berperekat selama pengujian.

Salah satu ujung lembaran plester yang berperekat ditempelkan pada permukaan lempeng baja tahan karat yang sudah dibersihkan sedemikian rupa, sehingga seluruh lebar lembaran dilekatkan pada lempeng berjarak 25 mm dari salah satu ujung, dengan sisi-sisi sejajar terhadap sisi lempeng yang lebih panjang dan bagian plester yang tidak dilekatkan menggantung pada ujung lempeng. Usahakan jangan sampai ada gelembung udara yang terperangkap antara plester dan lempeng. Berikan beban pada plester yang dilekatkan menggunakan *Alat penggulung*, lewatkan sebanyak empat kali pada panjang sediaan dengan kecepatan lebih kurang 60 cm per menit; kondisikan selama 10 menit

dalam atmosfer ruang. Tandai lempeng dengan membuat garis pada ujung plester. Berikan beban setara dengan berat 0,8 N (80 gf) per cm lebar pada ujung plester yang tidak dilekatkan menggunakan batang sehingga beban merata pada seluruh lebar plester. Gantungkan lempeng dalam oven udara panas yang dihubungkan dengan alat pengatur aliran udara pada suhu 36° - 38° selama 30 menit, sedemikian hingga membentuk sudut 2° dari arah vertikal hingga plester tidak terlepas dari lempeng, sedang pemberat akan tergantung dengan bebas. Ulangi pengujian ini terhadap 4 plester lainnya. Ujung paling atas dari sediaan yang menempel pada lempeng tidak boleh bergeser lebih dari 2,5 mm selama pemanasan berlangsung.

Untuk plester terbuat dari film plastik yang bersifat sangat sangat elastis, tempelkan sepotong plester yang tidak elastis dengan lebar sama pada plester sangat elastis sebelum diberi beban.

Untuk plester terbuat dari bahan tekstil yang akan elastis ke arah panjang plester, lakukan uji menggunakan benang elastis yang dililitkan sepanjang lebar lempeng dan berikan beban searah benang yang tidak elastis. Dalam hal ini hanya dapat dilakukan pada bahan dengan lebar minimum 25 mm. Jika lebar sediaan tepat 25 mm, tempel bagian lebar bahan yang tidak elastis, yaitu panjang lebih kurang 60 mm, dan potong dengan lebar sama, tepat pada lempeng sehingga bagian yang tidak melekat akan tergantung pada ujung lempeng. Hubungkan bagian ini dengan beban berupa batang besi sehingga beban merata pada seluruh bahan.

UJI II

Kondisikan gulungan atau lembaran plester selama 24 jam segera sebelum dilakukan pengujian. Jika plester berbentuk lembaran yang digulung, buka dari gulungan dengan kecepatan lebih kurang 30 cm per detik segera sebelum dilakukan uji, kemudian potong sepanjang lebih kurang 400 mm. Jika lebar sediaan tidak lebih dari 25 mm, gunakan seluruh lebar sediaan, jika lebar lebih dari 25 mm, potong sediaan dengan lebar 25 mm.

Jika bahan dalam bentuk lembaran, lepaskan lapisan pelindungnya segera sebelum dilakukan pengujian dan potong sesuai ukuran yang diperlukan. Lakukan hati-hati sehingga tidak terjadi kontaminasi permukaan berperekat sediaan selama pengujian.

Lekatkan bahan ditengah lempeng baja tahan karat yang sudah dibersihkan sehingga sisi bahan sejajar dengan sisi lempeng terpanjang. Berikan beban pada bagian sediaan yang melekat menggunakan alat penggulung dan biarkan lewat 4 kali pada sepanjang bahan dengan kecepatan lebih kurang 60 cm per menit, kondisikan selama 10 menit dalam atmosfer ruang.

Tetapkan daya yang diperlukan untuk melepaskan bahan dari lempeng baja menggunakan alat sedemikian hingga daya yang diperlukan menunjukkan defleksi skala penuh 15% hingga 85%, jika percobaan dilakukan pada sudut 180° dengan kecepatan lintas tetap antara 270 - 330 mm per menit. Lepaskan bahan, amati daya yang digunakan pada waktu 25 mm pertama dan pada

tiap 30 mm bahan berikutnya dilepas. Hitung harga rata-rata keenam hasil pengujian. Ulangi pengujian terhadap empat lembar bahan dan hitung rata-rata lima nilai percobaan.

Daya rata-rata yang dibutuhkan tidak kurang dari 1 N (100 gf) per cm lebar.

DIAMETER BENANG BEDAH <801>

Alat ukur yang dipakai untuk penentuan diameter benang bedah adalah tipe bobot mati, mekanis atau elektris, dilengkapi dengan cara baca langsung, digital terbaca atau tercetak. Gunakan alat ukur dengan skala sampai 0,002 mm atau lebih kecil. Diameter dasar alat ukur adalah lebih kurang 50 mm dan diameter penekan $12,70 \pm 0,02$ mm. Penekan dan bagian-bagian bergerak yang dihubungkan dengan benang uji harus mempunyai total bobot 210 ± 3 g. Permukaan alat penekan dan dasar alat ukur datar dalam batas 0,005 mm dan sejajar satu sama lain dengan jarak 0,005 mm. Untuk mengukur diameter benang bedah dan ukuran metrik 0,4 atau lebih kecil, berat alat penekan harus dikurangi hingga jumlah beban yang diterima benang bedah tidak lebih dari 60 g.

Benang bedah kolagen yang dapat diabsorpsi Tetapkan diameter benang bedah segera setelah dikeluarkan dari tempatnya tanpa diregangkan. Letakkan lilitan benang tersebut melalui bagian tengah dasar alat ukur dan alat penekan, kemudian perlahan-lahan alat penekan diturunkan sehingga seluruh bobotnya tertumpu pada benang bedah. Ukur diameter tiap lilitan pada tiga tempat berbeda, yaitu pada seperempat, setengah dan tiga per empat panjangnya.

Benang bedah sintetik dapat diabsorpsi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Benang bedah tidak dapat diabsorpsi*.

Benang bedah tidak dapat diabsorpsi Letakkan lilitan melalui bagian tengah dasar alat ukur dan alat penekan. Kemudian turunkan beban penekan perlahan-lahan hingga seluruh bobot beban penekan tertumpu pada benang bedah. Ukur benang bedah tidak dapat diabsorpsi, baik yang dikemas dalam keadaan kering maupun dalam cairan, segera setelah dikeluarkan dari kemasannya, tanpa proses pengeringan atau pengondisian.

Ukur diameter benang bedah pada tiga tempat, pada seperempat, setengah dan tiga per empat dari panjangnya. Dalam hal benang bedah yang dikepang dengan ukuran lebih dari 3 - 0 (ukuran metrik 2), buat pengukuran pada dua titik yang tegak lurus sesamanya dan gunakan nilai rata-rata sebagai diameter yang teramati pada titik tersebut.

Pada pengukuran benang bedah multifilamen, jepitkan bagian dari lilitan yang akan diukur dengan penjepit sedemikian sehingga lilitan terletak melalui bagian tengah dasar alat ukur. Sambil memegang lilitan benang pada bidang yang sama dengan dasar alat ukur,

regangkan dengan alat sesuai misalnya dengan cara meletakkan ujung lilitan yang bebas di sekeliling silinder atau gulungan dan diberi beban lebih kurang setengah dari batas tarikan simpul untuk benang bedah tidak steril kelas I dengan ukuran tersebut, hati-hati agar lilitan tidak terpelintir. Ukur diameter pada tempat-tempat yang telah ditentukan dan hitung harga rata-ratanya.

DIFRAKSI SINAR-X <811>

Setiap bentuk hablur dari suatu senyawa menghasilkan pola difraksi sinar-X yang khas. Pola difraksi ini dapat dihasilkan baik dari hablur tunggal maupun dari bentuk serbuk (berisi sejumlah hablur) suatu bahan. Jarak antara dan intensitas relatif puncak terdifraksi dapat digunakan untuk analisis kualitatif dan kuantitatif bahan bentuk hablur. Teknik difraksi serbuk paling sering digunakan pada identifikasi secara rutin dan penetapan kemurnian relatif bahan bentuk hablur. Namun sejumlah kecil cemaran umumnya tidak terdeteksi dengan metode difraksi sinar-X dan untuk pengukuran kuantitatif diperlukan persiapan contoh dengan hati-hati untuk menghindari efek orientasi yang sering terjadi.

Metode serbuk mempunyai keuntungan dibandingkan dengan metode lain karena cara ini umumnya tidak merusak contoh (persiapan contoh umumnya terbatas pada penggerusan untuk menjamin orientasi acak pada contoh dan efek kerusakan senyawa obat oleh sinar-X umumnya tidak terjadi). Penggunaan data difraksi hablur tunggal adalah untuk penetapan bobot molekul dan analisis struktur hablur pada tingkat atom. Namun difraksi hablur tunggal dapat digunakan untuk menunjang pola spesifik serbuk sebagai wakil dari fase tunggal.

Zat padat Zat padat dapat diklasifikasikan sebagai hablur, bukan hablur atau campuran kedua bentuk tersebut. Pada bahan bentuk hablur, molekul atau atom tertata dalam susunan tiga dimensi yang disebut kisi dalam partikel padat. Tataan komponen molekul ini tidak terdapat dalam bahan bukan hablur. Zat padat bukan hablur kadang-kadang disebut sebagai kaca atau zat padat amorf bila susunan yang terulang tidak terdapat dalam seluruh susunan tiga dimensi. Mungkin juga terdapat susunan hanya dalam satu atau dua dimensi, disebut fase mesomorfik (hablur cair). Walaupun bahan bentuk hablur umumnya dianggap mempunyai bentuk morfologi luar yang tertentu, tetapi hal ini bukan keharusan untuk analisis difraksi sinar-X.

Susunan molekul yang relatif acak pada zat bukan hablur menyebabkan penyebaran sinar-X yang kurang koheren, menghasilkan puncak difusi yang lebar dalam pola difraksinya. Pola difraksi sinar-X nya sangat berbeda dengan zat bentuk hablur yang memberikan pola difraksi yang tajam.

Banyak senyawa yang dapat membentuk hablur, dengan lebih dari satu jenis kisi hablur. Pada suhu dan tekanan tertentu, hanya satu bentuk hablur yang stabil

secara termodinamik. Karena laju perubahan dari fase polimorf metastabil ke fase stabil mungkin sangat lambat, adalah hal biasa menemukan beberapa hablur polimorf dalam senyawa obat pada kondisi normal.

Di samping polimorfisma, banyak senyawa membentuk solvat hablur dengan molekul pelarut sebagai bagian integral dari struktur hablur. Seperti halnya tiap polimorfisma mempunyai pola sinar-X yang spesifik, demikian juga solvatnya. Kadang-kadang perbedaan pola difraksi antara polimorfisma yang berlainan relatif kecil sehingga harus dievaluasi dengan hati-hati sebelum membuat kesimpulan. Dalam beberapa hal, polimorfisma dan atau solvatnya menunjukkan perbedaan laju disolusi. Oleh karena itu pada skala waktu ketersediaan hayati senyawa obat, terdapat perbedaan dalam jumlah obat yang terlarut, sehingga menyebabkan kesetaraan biologis yang nyata pada berbagai bentuk sediaan obat.

Prinsip dasar Berkas sinar-X monokromatis yang terkolimasi terdifraksi dalam berbagai arah bila jatuh pada hablur yang berotasi atau serbuk hablur yang berorientasi acak. Hablur bertindak sebagai kisi-kisi difraksi tiga dimensi terhadap radiasi ini. Fenomena ini ditunjukkan oleh hukum Braggs yang menyatakan bahwa difraksi (interferensi konstruktif) hanya dapat terjadi bila gelombang yang terhambur dari bagian berbeda dari hablur, dengan arah yang spesifik, melalui jarak tempuh yang perbedaannya merupakan angka integral (n) dari panjang gelombang (λ). Pada keadaan tersebut, gelombang berada dalam fase. Kondisi ini dinyatakan dengan persamaan Bragg:

$$\frac{n\lambda}{2 \sin \theta} = d_{hkl}$$

d_{hkl} adalah jarak interplanar; θ adalah sudut difraksi.

Sekumpulan bidang dalam ruang dapat diberi indeks dalam tiga bilangan bulat, umumnya disebut sebagai indeks Miller. Indeks ini merupakan bilangan kebalikan dan dibulatkan sampai bilangan terkecil dari perpotongan suatu bidang sepanjang sumbu sesuai dengan tiga tepi satuan sel yang tidak paralel (satuan dasar kristalografi). Dimensi satuan sel diperoleh dari jarak sepanjang ketiga sumbu a, b, c dan sudut antaranya α, β dan γ . Jarak interplanar untuk sekumpulan tertentu bidang paralel hkl dinyatakan dalam d_{hkl} . Tiap kumpulan bidang demikian dapat menunjukkan tingkat difraksi yang lebih tinggi dan nilai d untuk kumpulan bidang terkait nh, nk, nl berkurang dengan faktor $1/n$ (n merupakan bilangan bulat 2, 3, 4 dan seterusnya). Setiap kumpulan bidang dalam kristal mempunyai hubungan dengan sudut difraksi Bragg yang terkait (untuk λ tertentu).

Amplitudo dari berkas sinar-X yang terdifraksi dari kumpulan bidang tergantung pada sinar atom hablur sebagai berikut: 1) posisi tiap atom dalam satuan sel; 2) faktor penyebaran atom; 3) masing-masing gerakan panas. Faktor lain yang langsung dapat mempengaruhi intensitas sinar terdifraksi adalah:

1) intensitas dan panjang gelombang radiasi; 2) volume contoh bentuk hablur; 3) penyerapan sinar-X oleh contoh dan 4) susunan peralatan percobaan yang digunakan untuk merekam pada intensitas. Oleh karena itu, kondisi percobaan sangat penting dalam pengukuran intensitas difraksi.

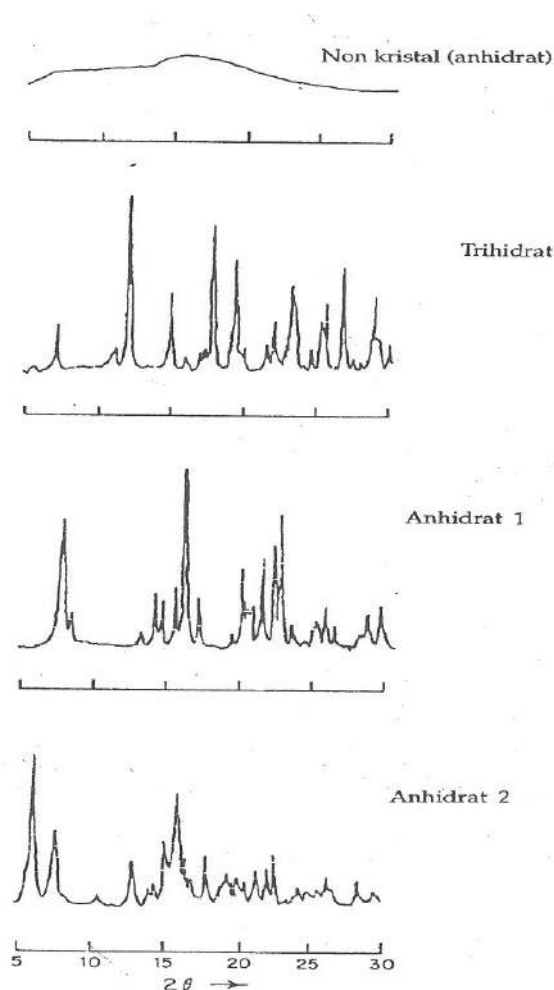
Hanya beberapa bidang Bragg yang dapat menimbulkan difraksi bila sinar-X monokromatis melalui hablur tunggal. Teknik perekaman intensitas semua bidang hkl yang mungkin terdifraksi melibatkan pergerakan hablur tunggal dan media perekam. Perekaman data ini dilakukan dengan teknik fotografi (film) atau dengan detektor radiasi.

Berkas sinar yang melalui sejumlah besar hablur kecil berorientasi acak menimbulkan kerucut sinambung sinar terdifraksi dari tiap kumpulan bidang kisi. Tiap kerucut berhubungan dengan difraksi dari berbagai bidang yang mempunyai jarak interplanar. Intensitas dari refleksi Bragg ini dapat direkam dengan film atau detektor radiasi. Sudut Bragg dapat diukur dengan mudah dari film, tetapi dengan adanya detektor radiasi telah memungkinkan untuk membuat difraktometer yang dapat langsung mengukur sudut ini. Intensitas dan jarak d lebih mudah ditentukan dengan difraktometer serbuk yang menggunakan detektor radiasi daripada metode film. Mikrofotometer sering digunakan pada pengukuran intensitas yang teliti dari film.

Salah satu contoh dari pola serbuk yang diperoleh dari empat jenis fase padat ampicilin ditunjukkan pada gambar di bawah. Pola difraksi ini diperoleh dari difraktometer serbuk yang dilengkapi dengan detektor Geiger Muller menggunakan radiasi $\text{Cu } K_{\alpha}$ yang disaring dengan nikel.

Radiasi Sumber radiasi utama yang digunakan untuk difraksi sinar-X adalah tabung hampa udara dengan tembaga, molibden, besi dan krom sebagai anoda; sinar-X dari tembaga umumnya digunakan untuk senyawa organik. Pada setiap radiasi ini terdapat unsur yang dapat menahan radiasi K_{β} dan meneruskan radiasi K_{α} (digunakan nikel pada radiasi tembaga). Dalam hal ini radiasi praktis menjadi monokromatis. Pemilihan radiasi yang akan digunakan tergantung pada sifat serapan zat dan kemungkinan fluoresensi oleh atom yang terdapat dalam contoh.

[Perhatian Hati-hati bekerja dengan radiasi, bagi yang belum terbiasa menggunakan peralatan sinar-X, harus minta bantuan ahlinya. Penggunaan yang salah dapat membahayakan operator.]



Pola sebak yang khas yang diperoleh dari empat fase padat Ampisilin

Sediaan uji Untuk memperbaiki orientasi acak hablur (dan pada teknik film untuk menghindarkan terjadinya pola berbintik), contoh digerus halus dalam mortir. Tekanan penggerusan dapat menimbulkan perubahan fase, oleh karena itu dianjurkan untuk memeriksa pola difraksi dari sampel yang tidak digerus.

Pada umumnya, bentuk partikel hablur cenderung membuat contoh menunjukkan derajat orientasi terpilih dalam alat pemegang contoh. Hal ini terutama terlihat pada hablur bentuk jarum atau bentuk lempeng yang pada pengurangan ukuran partikel menghasilkan jarum atau lempeng yang lebih halus. Orientasi terpilih dalam contoh mempengaruhi intensitas relatif dari berbagai refleksi.

Beberapa teknik penanganan khusus dapat digunakan untuk mengurangi orientasi pilihan, tetapi teknik memperkecil ukuran partikel adalah cara yang terbaik.

Bila diperlukan pengukuran sudut Bragg yang sangat teliti, dapat ditambahkan sejumlah kecil baku internal pada contoh. Ini memungkinkan dilakukannya kalibrasi pada film atau alat perekam. Jika dilakukan perbandingan dengan nilai pada literatur untuk d , difraktometer harus dikalibrasi. Baku yang tersedia

mencakup nilai d hingga 0,998 nm. Tetradekanol dapat digunakan ($d = 3,963$ nm) untuk jarak yang lebih besar.

Serapan radiasi oleh contoh ditentukan oleh jumlah dan jenis atom yang dilalui sinar-X. Matriks organik umumnya menyerap lebih sedikit radiasi terdifraksi dibandingkan dengan matriks anorganik. Oleh karena itu, dalam penetapan kuantitatif sangat penting dibuat kurva baku antara jumlah zat dan intensitas pada jarak d tertentu untuk zat yang ditetapkan dalam matriks yang sama dengan matriks tempat senyawa yang akan dianalisis.

Dalam analisis kuantitatif, umumnya ditambah baku pembanding dalam jumlah yang diketahui pada sejumlah bobot contoh yang akan dianalisis. Ini memungkinkan menetapkan jumlah zat relatif terhadap baku pembanding yang ditambahkan. Baku pembanding yang digunakan harus mempunyai densitas yang lebih kurang sama dan karakteristik penyerapan yang sama dengan contoh. Lebih penting lagi pola difraksinya tidak tumpang tindih sedikitpun dengan bahan yang dianalisis. Dengan kondisi ini didapatkan hubungan linier antara intensitas garis dan kadar. Dalam hal tertentu, jumlah bahan bentuk hablur sekecil 10% masih dapat ditentukan dalam matriks padat.

Identifikasi bahan bentuk hablur dapat dilakukan dengan membandingkan pola difraksi sinar-X yang diperoleh dari zat yang diketahui dengan pola difraksi zat yang belum diketahui. Perbandingan intensitas (perbandingan intensitas puncak dari jarak d tertentu dengan intensitas puncak terkuat dalam pola difraksi), dan jarak d yang digunakan dalam perbandingan. Bila *Baku Pembanding (BPFI)* tersedia, dapat dibuat pola pembanding primer dengan menggunakan alat dan kondisi yang sama seperti pada zat uji. Pada kebanyakan hablur organik adalah tepat merekam pola difraksi yang mencakup nilai 2θ dari rentang sedekat mungkin $0^\circ - 40^\circ$. Kesesuaian antara contoh dan baku pembanding harus dalam batas presisi kalibrasi difraktometer untuk sudut difraksi (harga 2θ harus dapat diulang sampai $\pm 0,10^\circ$ hingga $0,20^\circ$), sedangkan intensitas relatif antara contoh dan baku pembanding dapat berbeda hingga 20%. Untuk jenis contoh lain (seperti garam anorganik) mungkin perlu memperluas daerah 2θ yang dicacah hingga jauh melampaui 40° .

ELASTISITAS <821>

Metode I

Ukur panjang bahan tanpa diregangkan (L cm). Letakkan salah satu ujung bahan pada penjepit, ujung yang lain pada penjepit yang dapat digerakkan oleh dinamometer pegas atau alat lain yang sesuai sedemikian rupa sehingga bahan dapat meregang sesuai arah elastisitas. Ujung bahan harus terikat kuat, misalnya dengan penjepit untuk menghindari kemungkinan bahan terlepas selama diberi beban. Beri tanda pada bahan yang terletak di antara dua penjepit sehingga jarak antara masing-masing tanda lebih kurang 50 cm (l cm). Tambahkan beban secara bertahap pada penjepit bergerak hingga

tercapai 10 N per cm lebar (lebih kurang 1 kgf per cm) dan usahakan beban penuh tersebut diperoleh dalam waktu 5 detik sejak peregangan dimulai. Ukur panjang bahan antara 2 tanda dalam cm segera setelah diberi beban penuh (s cm).

Pertahankan beban dan pastikan beban tidak bertambah selama waktu peregangan antara 55 - 65 detik. Kemudian hentikan tegangan secepat mungkin dan usahakan agar bahan tidak sampai melilit. Lepaskan bahan dari penjepit kemudian lipat secara longgar dan berbiku-biku dengan lipatan antara 15 - 20 cm. Biarkan bahan selama 4,75 - 5,25 menit sejak tegangan dihentikan. Untuk bahan berperekat, sebelum dilepas dari penjepit, rapatkan ujung-ujung bahan ke arah memanjang sepanjang bahan dengan bagian berperekat di sebelah dalam. Buka lipatan dan ukur panjang bahan antara dua tanda, dinyatakan dalam cm (r cm).

Hitung panjang peregangan sempurna dengan rumus:

$$\left(\frac{L_s}{l}\right)$$

dan hitung panjang setelah diregangkan sempurna

$$\left(\frac{L_r}{l}\right)$$

Ulangi pengujian menggunakan contoh lain, dan hitung harga rata-rata.

Metode II

Untuk bahan berbentuk pipa yang elastis ke arah bagian yang melebar, potong sepanjang 10 cm. Tandai kedua titik pengukuran melalui bagian yang melebar, dengan jarak tidak kurang dari 50% dari lebar bahan yang datar. Berikan beban seberat 20 N (lebih kurang 2 kgf) dengan cara menggerakkan jari atau batang yang dimasukkan ke dalam tabung.

ELEKTROFORESIS <831>

Elektroforesis adalah metode analisis fisika berdasarkan migrasi partikel bermuatan yang terlarut atau terdispersi, dalam larutan elektrolit di bawah medan listrik

Mobilitas elektroforetik adalah kecepatan gerak dalam meter per detik partikel bermuatan di bawah pengaruh medan listrik 1 volt per meter dan dinyatakan dalam meter persegi per volt detik. Untuk alasan praktis dinyatakan dalam sentimeter persegi per volt detik. Mobilitas dapat ditetapkan hanya untuk elektrolit tertentu di dalam kondisi percobaan operasional yang tepat.

ALAT

Alat untuk elektroforesis, selain elektroforesis gel poliakrilamida, terdiri atas komponen utama sebagai berikut:

1. Sumber tenaga yang sesuai yang dapat menyediakan arus searah dan dilengkapi dengan peralatan untuk menunjukkan dan mengatur tegangan atau arus yang digunakan; sirkuit tambahan dapat digabungkan untuk menstabilkan tegangan.

2. Bejana elektroforesis yang biasanya berbentuk empat persegi panjang dan terbuat dari kaca atau plastik kaku, dengan dua bak ganda yang terpisah, anode dan katode, berisi larutan elektrolit.

Pada satu kompartemen dari tiap bak dicelupkan elektrode, sebagai contoh platina atau grafit, yang dihubungkan dengan sirkuit terisolasi pada terminal yang sesuai dari sumber tenaga membentuk anode dan katode. Permukaan cairan dalam kedua bak dipertahankan sama tinggi untuk mencegah penyedotan. Kontak antara kompartemen dalam dan luar dari tiap-tiap bak ganda dibuat dengan jembatan kertas elektroforesis atau dengan melubangi bagian tengah dengan beberapa lubang atau metode lain yang sesuai. Bejana elektroforesis dilengkapi dengan penutup kedap udara yang dapat mempertahankan kelembaban udara jenuh selama percobaan dan mengurangi penguapan pelarut. Alat pengaman dapat digunakan untuk memutuskan arus jika tutup dibuka. Jika daya listrik yang diukur melebihi 10 W, sebaiknya diinginkan penyangga

3. Alat pembawa penyangga

Elektroforesis bidang Bidang penyangga, sebelumnya dibasahi dengan larutan penghantar yang sama dan dicelupkan masing-masing ujungnya ke dalam kompartemen tiap bak yang tidak berisi elektrode, dilekatkan dengan kuat pada pembawa yang sesuai yang dirancang untuk mencegah difusi elektrolit penghantar, seperti bingkai horisontal, penyangga bentuk V yang terbalik atau permukaan serba sama dengan titik kontak pada jarak antara yang sesuai.

Elektroforesis gel Alat terdiri dari sebuah lempeng kaca (misalnya kaca obyektif) dengan suatu lapisan gel yang dilapiskan di atas seluruh permukaan dengan ketebalan serba sama. Hubungan antara gel dan larutan penghantar dipengaruhi dalam berbagai cara tergantung pada tipe dari peralatan yang digunakan. Harus diperhatikan untuk mencegah terjadinya kondensasi uap air atau pengeringan lapisan padat.

4. Alat pengukur atau pendeteksi

Peralatan untuk elektroforesis gel poliakrilamida terdiri dari dua wadah dapat terbuat dari bahan yang sesuai seperti poli-(metil metakrilat) yang dipasang vertikal satu di atas lainnya. Tiap wadah dilengkapi dengan elektrode platna. Elektrode dihubungkan dengan sumber tenaga yang memungkinkan pengoperasian pada arus konstan atau pada tegangan konstan. Untuk gel batang, bagian dasar wadah sebelah atas mempunyai beberapa pegangan yang sama jaraknya dari elektrode.

Metode

ELEKTROFORESIS GEL-AGAR

Metode I

Letakkan sebuah bingkai logam atau plastik yang sesuai pada lempeng kaca, lekatkan tepi bagian dalam pada lempeng dengan sejumlah kecil *Media A cair*; letakkan lempeng di atas permukaan yang datar dan tuang secukupnya *Media A cair* yang sebelumnya diinokulasi dengan *Inokulum organisme uji A 1%* sehingga menghasilkan lapisan dengan ketebalan 1,2 - 1,6 mm. Biarkan media membeku, angkat bingkai dan buat tidak kurang 32 lubang dengan diameter lebih kurang 1 mm, dalam media dengan cara sedemikian hingga larutan dapat ditempatkan dalam bentuk desain kuadrat Latin atau blok teracak dan mempunyai jarak yang cukup untuk pemisahan komponen.

Masukkan sejumlah 5 µl masing-masing dari 4 larutan yang tertera pada monografi dalam lubang sesuai disain yang dipilih. Pindahkan lempeng yang telah disiapkan ke dalam alat elektroforesis dan masukkan ke dalam tiap bak sejumlah volume sama *Media A cair*, yakinkan bahwa posisi lempeng datar. Dengan menggunakan sumbu yang terdiri dari lapisan ganda kain jerap tirus yang dibasahi dengan *metode A cair* hubungkan isi kompartemen yang sesuai dari tiap-tiap bak dengan media pada lempeng yang sudah disiapkan; untuk hal yang terakhir ini sumbu harus mencapai 2 cm melewati media padat dan ditekan hati-hati supaya terjadi kontak. Tutup bejana dan berikan tegangan antara elektrode untuk menghasilkan tegangan 15 - 20 volt per cm panjang lapisan *Media A*, sebaiknya menggunakan sumber tegangan yang distabilkan. Selama elektroforesis alirkan air atau cairan pendingin lain yang sesuai melalui lempeng logam untuk mencegah suhu naik di atas 15°. Dalam udara dengan kelembaban tinggi, kondensasi uap air dapat terjadi pada permukaan lapisan *Media A* jika ventilasi kotak dan pendinginan tidak terkendali dengan baik.

Biarkan elektroforesis berlangsung hingga pemisahan dari zat yang akan ditetapkan telah tercapai. Lepaskan elektrode, angkat lempeng kaca, tutupi dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 jam, sambil dijaga jangan sampai lapisan media menjadi kering. Ukur diameter, pada suhu 90° terhadap arah migrasi, dari zone inhibisi yang dihasilkan oleh larutan pembanding dan setiap zone yang sesuai yang dihasilkan oleh zat uji. Hitung hasil presentase dari zat uji.

Metode II

Lakukan *Metode I* dengan modifikasi sebagai berikut : gunakan masing-masing *Media B*, *Media B cair* dan *inokulum organisme uji B* sebagai ganti *Media A*, *Media A cair* dan *inokulum organisme uji A*.

Berikan tegangan antara elektrode untuk menghasilkan tegangan 25 - 30 volt per cm dari panjang lapisan *Media B*. Biarkan elektroforesis selama 2 jam.

ELEKTROFORESIS GEL-AGAROSE

Gunakan lempeng kaca dengan dimensi yang sesuai yang pada permukaannya melekat erat lapisan gel tipis *Agarose FE*, dengan ketebalan serba sama. Gunakan *larutan elektrolit I* untuk menyeimbangkan agarose. Totolkan secara terpisah pada gel 2 - 3 µl larutan yang disiapkan seperti tertera pada monografi. Tutup bejana, hubungkan elektrode pada sumber tenaga dan biarkan elektroforesis pada arus 1 - 2 mA per cm lebar gel pada tegangan 300 volt selama lebih kurang 10 menit. Lepaskan elektrode, angkat lempeng kaca dan warnai gel menggunakan larutan *toluidina biru P 0,1%*, hilangkan kelebihan dengan pencucian. Evaluasi gel seperti tertera dalam monografi.

ELEKTROFORESIS GEL-AGAROSE PATI

Gunakan lempeng kaca dengan ukuran yang sesuai. Tempatkan sebuah bingkai logam atau plastik pada lempeng kaca, lekatkan tepi bagian dalam pada lempeng dengan sejumlah kecil *Media C cair*, letakkan lempeng pada suatu permukaan yang datar dan tuangkan secukupnya *Media C cair* untuk menghasilkan lapisan dengan ketebalan lebih kurang 1 mm. Biarkan media membeku, angkat bingkai dan buat 2 buah lubang dengan diameter 1 mm pada permukaan media. Lubang harus berjarak 5 cm satu sama lainnya dan 5 cm dari salah satu ujung lempeng.

Masukkan ke dalam lubang sejumlah 5 µl masing-masing larutan seperti tertera pada monografi, tuangkan ke dalam masing-masing kompartemen bejana sejumlah volume yang cukup *Larutan elektrolit II* dan letakkan lempeng gel menghadap ke atas, di dalam bejana, pastikan bahwa lempeng datar. Dengan menggunakan sumbu yang terdiri dari dua lapisan kain tirus penyerap dan dibasahi dengan *Larutan elektrolit II*, hubungkan isi kompartemen yang sesuai dari masing-masing bak dengan media padat pada lempeng yang disiapkan hingga katode dihubungkan pada ujung akhir lempeng yang berlubang; sumbu harus mencapai 2 cm melewati media padat dan ditekan perlahan-lahan hingga terjadi kontak. Tutup bejana dan berikan tegangan 20 volt per cm panjang lapisan media, sebaiknya menggunakan sumber tegangan yang distabilkan. Biarkan elektroforesis berlangsung selama 30 menit, lepaskan elektrode dan angkat lempeng kaca. Gunakan prosedur yang sama seperti tertera di atas, lapis gel dengan Lapisan *Media A cair* yang sebelumnya telah di inokulasi dengan *inokulum organisme uji A 1%* untuk menghasilkan lapisan dengan ketebalan 1,2 - 1,6 mm. Inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 jam dan ukur zone inhibisi yang dihasilkan.

ELEKTROFORESIS SELULOSA ASETAT

Jika tidak dinyatakan lain gunakan *Metode I*.

Metode I

Isi bak pada alat dengan larutan elektrolit seperti tertera pada monografi. Rendam lembaran selulosa asetat dengan ukuran yang sesuai selama 5 menit dalam larutan yang sama dan tekan lembaran agar kering di antara kertas saring. Totolkan secara terpisah pada lembaran

pada titik-titik 1 cm dari ujung anode dengan jarak 2,5 cm satu sama lainnya, 1 µl masing-masing larutan seperti tertera pada monografi. Atur tegangan seperti tertera pada monografi dan lakukan elektroforesis menurut waktu yang telah ditentukan. Tekan lembaran agar kering dan rendam ke dalam larutan yang dibuat sebagai berikut: 1 g *kalium heksasianoferat(III) P* dalam 50 ml air dan tambahkan 2 ml larutan jenuh *besi(III) klorida heksahidrat P*. Cuci dengan larutan *asam ortofosfat P 5%* hingga latar belakang sepuat mungkin dan akhirnya cuci dengan air. Amati elektroforetogram.

Metode II

Isi bak dengan *campuran dapar barbitol pH 8,6*. Jika tidak dinyatakan lain gunakan lembaran selulosa asetat terpisah untuk masing-masing larutan seperti tertera pada monografi dan totolkan 2,5 µl larutan dalam bentuk pita 10 mm, atau jika digunakan lembaran lebih sempit, totolkan 0,25 µl larutan per mm lebar lembaran. Berikan medan listrik yang sesuai hingga pita yang paling cepat bergerak tidak kurang dari 30 mm. Pita dicat dengan larutan *hitam naftalena 12B P 0,5%* dalam campuran *metanol P* dan *asam asetat 5 M (90:10)* selama 5 menit, kemudian warna dihilangkan dengan campuran *metanol P* dan *asam asetat 5 M (81:19)* hingga latar belakang sedapat mungkin transparan. Ukur serapan pita pada 600 nm dengan alat yang mempunyai respons linier di atas rentang tidak kurang dari 0 - 3 (seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*). Hitung hasil rata-rata dari tiga kali pengukuran pada tiap lembar.

ELEKTROFORESIS KERTAS

Isi bak bejana dengan larutan elektrolit seperti tertera pada monografi.

Totolkan secara terpisah pada titik sepanjang garis penotolan (lebih kurang 13 cm dari salah satu ujung *Kertas elektroforesis*), 1 cm dari tepi kertas dan dengan jarak penotolan tidak kurang dari 2,5 cm sejumlah volume larutan yang dibuat seperti tertera pada monografi.

Biarkan bercak kering dan kemudian tempatkan ujung kertas yang dekat dengan garis penotolan dalam kompartemen yang sesuai dari bak anode dan ujung lain dalam kompartemen yang sesuai dari bak katode. Basahi kertas menggunakan larutan elektrolit dengan cara yang sesuai (misalnya gunakan sikat, mulai dari ujung hingga tempat garis penotolan). Lembaran tempat contoh ditotolkan tidak boleh dibasahi. Tutup bejana, biarkan larutan elektrolit berfungsi melintasi garis penotolan, jika perlu tutup alat hingga terhindar dari cahaya, hubungkan kabel pada sumber tenaga dan hidupkan arus. Atur tegangan hingga lebih kurang 20 volt per cm kertas antara bak dan lakukan elektroforesis selama waktu yang ditetapkan atau hingga zat pemberi tanda telah menempuh jarak yang ditetapkan, jika perlu di tempat gelap, dengan aliran udara dan amati di bawah lampu ultra violet (254 nm).

ELEKTROFORESIS GEL POLIAKRILAMIDA

Gel dapat dibuat dalam tabung (gel batang), satu larutan digunakan untuk tiap batang, atau dapat dibuat antara lempeng kaca (gel lempeng), beberapa larutan digunakan untuk tiap lempeng.

Metoda I Buat *Campuran gel A* pada suhu ruang segera sebelum digunakan. Tuangkan ke dalam tabung kaca bersih 7,5 cm x 0,5 cm yang tertutup bagian dasarnya, hingga jarak sama (lebih kurang 1 cm) dari masing-masing ujung atas. Pada bagian dasar tidak boleh ada gelembung udara yang terperangkap. Tutup campuran gel dalam tabung dengan lapisan air untuk menghilangkan udara dan biarkan memadat. Pembentukan gel umumnya memerlukan waktu lebih kurang 30 menit dan sempurna jika terbentuk batas tajam antara gel dan lapisan air. Hilangkan lapisan air. Isi pencadang bawah dengan *Dapar tris-glisin pH 8,3*. Pasang tabung, yang tutupnya telah dilepaskan, ke dalam pemegang karet di dalam pencadang atas dan turunkan ke posisi sedemikian hingga bagian dasar tabung terendam dalam larutan dapar dalam pencadang bawah.

Totolkan larutan, yang dibuat seperti tertera pada monografi dan diencerkan dengan volume sama larutan jenuh *sukrosa P*, satu larutan pada bagian atas dari masing-masing gel. Tuangkan dengan hati-hati *Dapar trisglisin pH 8,3* pada bagian atas larutan hingga seluruh tabung terisi penuh, kemudian tambahkan lagi larutan dapar yang sama pada pencadang atas. Tambahkan 0,2 ml larutan *biru bromofenol P*. Hubungkan elektrode pada sumber tenaga dan lakukan elektroforesis pada arus tetap 1 mA per tabung selama 30 menit, kemudian naikan menjadi 3 mA per tabung. Matikan arus jika pita biru bromofenol telah bergerak melalui gel hampir mendekati pencadang bawah. Angkat masing-masing tabung dari alat dan keluarkan gel dengan melepaskannya di bawah air dengan kawat baja tahan karat halus atau dengan menyuntikkan air antara gel dan dinding tabung dengan alat suntik yang dilengkapi jarum halus dan keluarkan dari tabung dengan ujung pipet.

Prosedur pewarnaan Rendam gel dalam *hitam naftalena LP* dalam tabung uji selama 1 jam, pindahkan ke dalam wadah plastik yang tertutup dengan dinding berlubang dan aduk dalam *asam asetat 1 M* selama 1 malam untuk menghilangkan kelebihan zat warna. Gel dapat disimpan dalam *asam asetat 1 M*. Evaluasi gel seperti yang tertera dalam monografi.

Metode II

Lakukan seperti *Metode I* dengan modifikasi sebagai berikut: gunakan *Campuran gel B* sebagai ganti *Campuran gel A*. Tempatkan larutan yang dibuat seperti tertera pada monografi, satu larutan pada bagian atas dari masing-masing gel.

Prosedur pewarnaan Rendam gel dalam larutan *asam trikloroasetat P 12,5%*. Selama tidak kurang dari 1 jam. Untuk tiap 10 ml larutan asam yang digunakan tambahkan 0,5 ml larutan *biru asam 90 P 0,25%* dan biarkan selama 1 malam. Masukkan larutan pewarna dan cuci gel dengan tidak kurang dari satu kali penggantian

asam asetat 1 M. Setelah dipindahkan dari pencucian simpan gel dalam asam asetat 1 M. Evaluasi seperti tertera pada monografi.

Pereaksi

Agarose FE Gunakan kualitas untuk elektroforesis.

Larutan elektrolit I Campur 50 ml asam asetat glasial P dan 800 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan litium hidroksida P dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan elektrolit II Larutkan 1,015 g kalium fosfat dibasa P dan 340 mg kalium fosfat monobasa P dengan air hingga 1000 ml.

Kertas elektroforesis Kertas saring yang sesuai (Whatman 3 MM atau kualitas yang sama) yang telah dicuci secara kromatografi selama 16 jam dengan campuran aseton P dan air (2:1). Setelah pengeringan, potong kertas menjadi lembaran dengan ukuran yang sesuai.

Campuran gel A Campur air, Larutan A, Larutan B dan larutan amonium persulfat P 0,14% (1:1:2:4). Buat gel segera sebelum digunakan.

Campuran gel B Campur 1 bagian volume larutan A, 2 bagian volume larutan B, urea P secukupnya hingga kadar 8 M (11,5 g untuk volume akhir 24 ml) dan air secukupnya hingga volume total 7 bagian volume. Jika perlu hangatkan hingga suhu tidak lebih dari 40° sampai urea larut. Larutan diawadarkan dan tambahkan 1 bagian volume larutan amonium persulfat P 0,56%. Buat gel segera sebelum digunakan.

Inokulum organisme uji A Biakkan *Bacillus subtilis* (NCTC 8236) pada suhu 37° - 39° selama 7 hari pada permukaan Media A yang mangan(II) sulfat P 0,001%. Gunakan air steril, cuci pertumbuhan, yang sebagian besar terdiri dari spora, dan encerkan hingga diperoleh suspensi yang sesuai; derajat pengenceran harus ditetapkan berdasarkan percobaan. Suspensi yang sesuai umumnya mengandung antara 10^7 - 10^8 spora per ml. Suspensi dapat disimpan untuk waktu yang lama pada suhu tidak lebih dari 4°.

Inokulum organisme uji B Buat seperti pada *Inokulum organisme uji A*, tetapi menggunakan Media B sebagai ganti Media A.

Media A

Pepton P	6 g
Digesti pankreatik kasein P	4 g
Ekstrak daging sapi P	1,5 g
Ekstrak ragi P	3 g
D-glukosa monohidrat	1 g
Agar P	15 g
Air secukupnya hingga	1000 ml

Sterilkan dengan pemanasan dalam otoklaf. Segera sebelum digunakan atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam klorida 0,1 N.

Media A cair Buat seperti tertera pada Media A menggunakan bahan yang sama tanpa menggunakan agar P.

Media B

Pepton P	3,0 g
Digesti pankreatik kasein P	2,0 g
Ekstrak daging sapi P	750 mg
Ekstrak ragi P	1,5 g
Agar P	10,0 g
Air secukupnya hingga	1000 ml

Sterilkan dengan pemanasan dalam otoklaf. Segera sebelum digunakan atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam klorida 0,1 N.

Media B cair Buat seperti tertera pada Media B menggunakan isi yang sama tanpa menggunakan agar P.

Media C

Agarose FE	10 g
Pati terhidrolisa	10 g
Larutan elektrolit II secukupnya hingga	1000 ml.

Tambahkan agarose FE dan pati terhidrolisa pada larutan elektrolit dan panaskan dalam uap jenuh pada suhu 121° hingga larut. Pertahankan gel yang dilelehkan pada suhu 50° sampai saat digunakan.

Dapar yang digunakan untuk penotolan

Tris (hidroksimetil) metilamina P	1,5 g
Asam klorida 1 N	12 ml
Urea P	96,0 g
Air secukupnya hingga	200 ml

Larutan A

Tris (hidroksimetil) metilamina P	36,6 g
N,N,N',N'-Tetrametiletildiamina P	0,23 ml
Asam klorida 1 N	48,0 ml
Air secukupnya hingga	100 ml

Larutan B

Akrilamida P	30,0 g
N,N'-metilenbisakrilamida P	735 mg
Air secukupnya hingga	100 ml

ESTIMASI DISTRIBUSI UKURAN PARTIKEL DENGAN PENGAYAK ANALITIK <835>

Pengayakan adalah salah satu metode paling konvensional untuk mengelompokkan serbuk dan granul berdasarkan distribusi ukuran partikel. Pengayak dari kain tenun akan memisahkan partikel berdasarkan ukuran dimensi menengah (contohnya luas atau lebar). Pengayakan secara mekanis adalah metode yang paling sesuai untuk sebagian besar partikel yang berukuran lebih besar dari 75 µm. Untuk ukuran partikel yang lebih kecil, bobot yang ringan tidak memiliki gaya yang cukup untuk melawan gaya permukaan kohesi dan adhesi yang menyebabkan partikel saling melekat satu sama lain dan melekat pada pengayak selama pengayakan, yang menyebabkan partikel tertahan tidak melewati pengayak. Untuk sejumlah zat, cara agitasi seperti pengayakan

udara-jet atau pengayakan sonik merupakan cara yang lebih sesuai. Meskipun demikian, pengayakan terkadang dapat digunakan untuk beberapa ukuran partikel yang lebih kecil dari 75 µm ketika metode ini bisa divalidasi. Dalam sediaan farmasi, pengayakan biasanya dipilih untuk mengelompokkan tingkat kekasaran dari serbuk dan granul. Metode ini sering dipilih untuk mengelompokkan serbuk dan granul berdasarkan pada ukuran partikel, dan pada umumnya penetapan dilakukan dalam keadaan kering.

Keterbatasan metode pengayakan diantaranya adalah membutuhkan zat uji bentuk serbuk atau granul dalam jumlah yang cukup besar (biasanya tidak kurang dari 25 g, tergantung pada densitas serbuk atau granul dan diameter ayakan) dan kesulitan dalam pengayakan serbuk atau granul yang berminyak atau gaya kohesi lain, yang cenderung menyebabkan pengayak tersumbat. Metode ini pada dasarnya merupakan perhitungan dua dimensi ukuran karena seringkali yang melewati celah ayakan tergantung dari lebar dan ketebalan dibandingkan dengan panjang.

Metode ini dimaksudkan untuk memperkirakan distribusi ukuran partikel total dari zat tunggal. Metode ini tidak dimaksudkan untuk menentukan proporsi partikel yang melewati atau tertahan dalam satu atau dua pengayak.

Perkiraan distribusi ukuran partikel tertera dalam *Metode Pengayakan Kering*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Jika terdapat kesulitan dalam melakukan pengayakan (contoh, zat yang tidak mudah melalui pengayak) atau jika perlu menggunakan pengayak yang lebih halus pada akhir pengayakan (di bawah 75 µm), dapat dipertimbangkan penggunaan metode lain untuk pemisahan partikel.

Pengayakan harus dilakukan pada kondisi yang tidak menyebabkan kelembaban zat uji meningkat atau

berkurang. Kelembaban relatif ruangan selama pengayakan dilakukan harus dikendalikan untuk mencegah terjadinya peningkatan atau penurunan kelembaban yang disebabkan oleh zat uji. Uji pengayakan secara analitik biasanya dilakukan pada kelembaban ruang. Kondisi khusus yang dipakai oleh zat tertentu harus dijelaskan dalam masing-masing monografi.

Prinsip Pengayakan Analitik Pengayak analitik dibuat dari tenunan kawat, yang ditenun secara sederhana yang diasumsikan bentuknya seperti jaring persegi dan dilekatkan pada dasar wadah silinder yang terbuka. Dasar dari metode pengayakan adalah menyusun pengayak berdasarkan derajat kekasaran yang meningkat, kemudian zat uji ditempatkan pada pengayak paling atas.

Sarang pengayak digunakan untuk standarisasi periode agitasi, kemudian bobot zat yang tertahan pada setiap pengayak ditimbang saksama. Hasil uji menunjukkan persentase bobot serbuk dalam setiap rentang ukuran pengayak.

Proses pengayakan untuk memperkirakan distribusi ukuran partikel pada serbuk sediaan farmasi tunggal umumnya digunakan untuk memperoleh partikel yang sedikitnya 80% mempunyai ukuran lebih besar dari 75 µm. Parameter ukuran yang berperan dalam menentukan distribusi ukuran partikel dengan pengayakan secara analitik adalah panjang sisi terkecil dari lubang persegi pengayak yang dilewati partikel.

Uji Pengayak

Uji pengayak untuk uji farmasi sesuai dengan edisi terbaru *International Organization of Standardization Specification ISO 3310-1* : Uji Pengayak–Persyaratan Teknis dan Pengujian (lihat *Tabel 1*). Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan pengayak ISO seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1. Ukuran dari seri pengayak standar untuk berbagai keperluan

Nominal Pengayak berdasarkan ISO			Nomor Pengayak US	Nomor Pengayak yang Direkomendasikan USP (mikron)	Nomor Pengayak Eropa	Nomor Pengayak Jepang
Ukuran Utama	Ukuran tambahan					
R 20/3	R 20	R 40/3				
11,20 mm	11,20 mm	11,20 mm				
	10,00 mm					
		9,50 mm				
	9,00 mm					
8,00 mm	8,00 mm	8,00 mm				
	7,10 mm					
		6,70 mm				
	6,30 mm					
5,60 mm	5,60 mm	5,60 mm			5600	3,5
	5,00 mm					
		4,75 mm				4
	4,50 mm					
4,00 mm	4,00 mm	4,00 mm	5	4000	4000	4,7
	3,55 mm					
		3,35 mm	6			5,5
	3,15 mm					
2,80 mm	2,80 mm	2,80 mm	7	2800	2800	6,5
	2,50 mm					

		2,36 mm	8			7,5
2,00 mm	2,24 mm 2,00 mm 1,80 mm	2,00 mm	10	2000	2000	8,6
		1,70 mm	12			10
1,40 mm	1,60 mm 1,40 mm 1,25 mm	1,40 mm	14	1400	1400	12
		1,18 mm	16			14
1,00 mm	1,12 mm 1,00 mm 900 µm	1,00 mm	18	1000	1000	16
		850 µm	20			18
710 µm	800 µm 710 µm 630 µm	710 µm	25	710	710	22
		600 µm	30			26
500 µm	560 µm 500 µm 450 µm	500 µm	35	500	500	30
		425 µm	40			36
355 µm	400 µm 355 µm 315 µm	355 µm	45	355	355	42
		300 µm	50			50
250 µm	280 µm 250 µm 224 µm	250 µm	60	250	250	60
		212 µm	70			70
180 µm	200 µm 180 µm 160 µm	180 µm	80	180	180	83
		150 µm	100			100
125 µm	140 µm 125 µm 112 µm	125 µm	120	125	125	119
		106 µm	140			140
90 µm	100 µm 90 µm 80 µm	90 µm	170	90	90	166
		75 µm	200			200
63 µm	71 µm 63 µm 56 µm	63 µm	230	63	63	235
		53 µm	270			282
45 µm	50 µm 45 µm 40 µm	45 µm	325	45	45	330
		38 µm			38	391

Pemilihan pengayak harus mencakup seluruh rentang ukuran partikel zat uji. Susunan pengayak disarankan mempunyai peningkatan bukaan lubang pengayak sebesar $\sqrt{2}$. Susun ayakan dengan bukaan terbesar di bagian paling atas dan pengayak dengan bukaan terkecil di bagian paling bawah. Gunakan satuan mikrometer atau milimeter dalam menunjukkan bukaan pengayak. [Catatan Jumlah mesh dalam tabel hanya untuk tujuan konversi.] Pengayak terbuat dari baja tahan karat, sedangkan kuningan, atau kawat non-reaktif lainnya kurang disukai.

Kalibrasi dan kalibrasi ulang pengayak sesuai dengan edisi terbaru dari ISO 3310-1. Sebelum digunakan,

perhatikan pengayak secara saksama dari penyimpangan atau kerusakan, terutama pada sambungan bingkai kasa. Kalibrasi pengayak secara optik untuk mengestimasi rata-rata ukuran awal, dan variabilitas awal dari mesh ayakan. Gunakan *Bola Kaca Standar* untuk evaluasi efektivitas bukaan pengayak pada rentang ukuran 212 - 850 µm. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, lakukan analisis pengayakan dalam suhu ruang terkendali dan kelembaban relatif sekitar.

Pembersihan Pengayak Pada umumnya, pengayak harus dibersihkan hanya menggunakan udara jet atau dengan mengalirkan cairan. Jika beberapa lubang tetap tersumbat oleh partikel, sebagai upaya terakhir sikat hati-hati.

Sampel uji Jika bobot contoh tidak dinyatakan dalam monografi, gunakan bobot antara 25 dan 100 g, tergantung pada kerapatan ruahan contoh dan gunakan pengayak dengan diameter 200 mm. Untuk pengayak dengan diameter 76 mm, jumlah contoh yang dapat ditampung sekitar 1/7 dari yang dapat ditampung pengayak dengan diameter 200 mm. Tentukan bobot contoh yang paling tepat dari hasil uji pengayakan dengan menimbang saksama dari bobot yang berbeda, seperti 25, 50, dan 100 g, untuk periode waktu yang sama pada pengocok mekanik. *[Catatan Jika hasil uji serupa pada contoh dengan bobot 25 g dan 50 g, tetapi contoh dengan bobot 100 g menunjukkan persentase yang lebih rendah melalui pengayak halus, maka ukuran contoh dengan bobot 100 g terlalu banyak.]* Jika hanya contoh dengan bobot 10 - 25 g yang tersedia, pengayak dengan diameter lebih kecil dengan spesifikasi mesh yang sama bisa digunakan, tetapi titik akhirnya harus ditentukan ulang. Penggunaan zat uji yang memiliki massa lebih kecil (contoh, kurang dari 5 g) mungkin diperlukan. Untuk zat dengan kerapatan partikel tampak yang rendah, atau untuk zat yang sebagian besar terdiri dari partikel dengan bentuk sangat isodiametrikal, diperlukan bobot contoh di bawah 5 g dengan kasa 200 mm untuk menghindari penahanan berlebihan pada pengayak. Selama validasi metode analisis pengayak, diharapkan bahwa masalah penyumbatan pada pengayak ini dapat terlihat.

Jika kadar air contoh cenderung bertambah atau berkurang secara signifikan karena kelembaban yang berubah-ubah, maka uji harus dilakukan dalam ruangan yang dikendalikan dengan tepat. Demikian pula jika contoh diketahui menghasilkan muatan elektrostatik, perlu dipastikan bahwa muatan tersebut tidak mempengaruhi analisis. Untuk meminimalkan efek statis dapat ditambahkan bahan antistatik, seperti silikon dioksida koloidal dan atau aluminium oksida sebanyak 0,5% (b/b). Jika kedua pengaruh tersebut di atas tidak dapat diatasi, maka harus dipilih teknik lain untuk pengukuran partikel.

Metode agitasi Beberapa pengayak yang berbeda dan perangkat agitasi serbuk tersedia secara komersial yang semuanya dapat digunakan untuk melakukan analisis pengayakan. Namun, perbedaan metode agitasi dapat memberikan hasil analisis pengayakan dan penentuan titik akhir yang berbeda karena perbedaan jenis dan besarnya gaya yang bekerja pada masing-masing partikel yang diuji. Tersedia metode yang menggunakan agitasi mekanik atau agitasi elektromagnetik, dan yang dapat menginduksi baik mengayun vertikal atau gerakan berputar horizontal, atau ketukkan atau kombinasi ketukkan dengan gerak berputar horizontal. Memasukkan partikel ke dalam aliran udara juga dapat digunakan. Pada hasil harus dinyatakan penggunaan metode agitasi dan parameter agitasi yang digunakan (jika bervariasi), karena perubahan dalam kondisi agitasi akan memberikan hasil yang berbeda untuk analisis pengayakan dan penentuan titik akhir dan dapat menimbulkan kegagalan dalam kondisi tertentu.

Penentuan Titik Akhir Analisis uji pengayakan lengkap apabila bobot pada setiap pengayak tidak berubah lebih dari 5% atau 0,1 g (10% dalam kasus ayakan 76 mm) dari berat sebelumnya pada pengayak. Jika hasil pengayakan kurang dari 5% dari berat total contoh, titik akhir untuk pengayak meningkat dengan perubahan bobot tidak lebih dari 20% dari berat sebelumnya pada pengayak tersebut.

Jika lebih dari 50% dari berat total contoh ditemukan pada satu pengayak, kecuali dinyatakan lain dalam monografi, pengujian harus diulang, tetapi dengan penambahan pengayak yang lebih kasar di atas pengayak yang menampung berat lebih dari 50% pada susunan pengayak.

Metode Pengayakan

Agitasi Mekanik

Metode Pengayakan Kering Timbang saksama masing-masing pengayak dan panci pengumpul dengan ketelitian 0,1 g. Timbang saksama sejumlah contoh masukkan ke dalam pengayak yang paling atas (yang paling kasar) dan pasang penutup. Agitasi susunan pengayak selama 5 menit. Kemudian dengan hati-hati angkat setiap pengayak dari susunannya tanpa ada contoh yang hilang. Timbang ulang setiap pengayak dan tentukan bobot sampel dalam setiap pengayak. Dengan cara yang sama, tentukan bobot contoh dalam panci pengumpul. Pasang kembali susunan pengayak, dan agitasi selama 5 menit. Angkat dan timbang setiap pengayak seperti cara yang tertera sebelumnya. Ulangi langkah tersebut hingga kriteria titik akhir tercapai (lihat *Penentuan Titik akhir dalam Uji Pengayakan*). Setelah analisis selesai, jumlahkan seluruh bobot contoh. Jumlah susut bobot tidak lebih dari 5% bobot awal.

Ulangi analisis dengan contoh baru, tetapi dengan satu kali pengayakan dengan waktu yang setara dengan gabungan waktu pengayakan di atas. Tetapkan bahwa pengayakan memenuhi syarat untuk penentuan titik akhir, jika titik akhir ini telah divalidasi untuk contoh tertentu, maka pengayakan dengan satu waktu dapat digunakan untuk analisis selanjutnya dengan distribusi ukuran partikel berada dalam variasi normal.

Jika ada partikel yang tertahan pada setiap pengayak merupakan agregat bukan berupa partikel tunggal, penggunaan pengayakan kering secara mekanik tidak mungkin memberikan reproduisibilitas yang baik dan harus menggunakan metode analisis untuk ukuran partikel yang lain.

Metode Entrainment Udara

Pengayakan Sifter Sonik dan Udara Jet Berbagai jenis peralatan komersial yang menggunakan aliran udara saat ini tersedia untuk pengayakan. Sistem yang menggunakan pengayakan tunggal pada suatu waktu disebut sebagai pengayakan udara jet. Sistem ini menggunakan metode pengayakan umum yang sama seperti yang dijelaskan dalam *Metode Pengayakan Kering*, tetapi dengan udara jet terstandar sebagai pengganti mekanisme agitasi normal. Ini membutuhkan rangkaian analisis pengayak tunggal dimulai dari pengayak yang paling halus untuk

memperoleh distribusi ukuran partikel. Pengayakan udara jet sering menggunakan pengayak yang lebih halus dibanding dengan pengayakan kering biasa. Teknik ini lebih sesuai untuk fraksi yang terlalu besar atau terlalu kecil.

Dalam metode pengayakan sonik, gunakan susunan pengayak dan lakukan uji contoh dalam kolom yang berayun secara vertikal di udara mengangkat contoh dan kemudian kembali ke lubang pengayak dengan sejumlah getaran per menit. Jika menggunakan pengayak sonik, dapat mengurangi jumlah contoh sampai 5 g.

Metode pengayakan udara jet dan pengayakan sonik ini berguna untuk serbuk atau granul ketika teknik pengayakan mekanik tidak mampu memberikan hasil yang memuaskan.

Metode ini sangat tergantung pada dispersi serbuk yang sempurna dalam aliran udara. Persyaratan ini sulit dicapai jika metode yang digunakan di bawah batas rentang pengayakan (yaitu, di bawah 75 μm), jika partikel cenderung lebih kohesif, terutama dengan adanya kecenderungan dari zat tersebut menghasilkan muatan elektrostatis. Untuk keadaan di atas penetapan titik akhir sangat kritis dan sangat penting untuk memastikan bahwa contoh yang lebih besar terdiri dari partikel tunggal dan bukan berupa agregat.

Interpretasi Data mentah harus meliputi bobot contoh, total waktu pengayakan, metode pengayakan yang tepat, pengaturan nilai untuk setiap variabel parameter, serta bobot contoh yang tertahan pada setiap pengayak dan dalam panci pengumpul. Data mentah dapat dengan mudah diubah menjadi distribusi bobot kumulatif. Jika ingin menyatakan distribusi bobot rendah kumulatif, rentang pengayak yang digunakan harus mencakup pengayak yang dapat dilalui oleh semua contoh. Jika selama proses pengayakan terbentuk agregat dari contoh yang tertinggal dalam pengayak, analisis tersebut tidak valid.

IDENTIFIKASI SERAT <841>

Ruangan Terkondisi

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, kondisi ruangan untuk pengujian adalah pada suhu 18° - 22° dengan kelembaban relatif 60% - 70%.

Penyiapan Sediaan

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi sediaan yang akan diuji bobot, jumlah benang per satuan luas, beban regang minimum dan daya serap, sebelum diuji harus dilepaskan dari gulungan, didiamkan selama tidak kurang dari 24 jam dalam ruang terkondisi seperti tertera di atas dan diuji pada kondisi yang sama.

Identifikasi Serat

KATUN

A. Jika diamati di bawah mikroskop, tiap serat terdiri dari sel tunggal, dengan panjang sampai lebih kurang 4 cm dan lebar sampai lebih kurang 40 μm , berbentuk pipa pipih dengan dinding tebal dan bulat dan sering membelit.

B. Dengan *zink klorida LP* teriodinasi, serat menjadi ungu.

C. Serat larut dalam *asam sulfat P 66%*. Mengembang secara merata kecuali isi lumen, larut dalam *tembaga(II) oksida amonia LP*. Tidak larut dalam *natrium hidroksida 1,25 N*.

D. Pada 600 mg zat tambahkan 10 ml *zink klorida LP*, panaskan sampai suhu 40° dan diamkan selama 2,5 jam, kocok sekali-sekali: serat tidak melarut.

VISKOSA

Bila pada pengujian identifikasi serat dipakai istilah viskosa yang dimaksudkan adalah viskosa mengkilat atau viskosa tidak mengkilat.

Viskosa mengkilat

A. Jika dalam keadaan kering diamati di bawah mikroskop, serat terlihat terdiri dari lebar yang seragam dan garis-garis membujur paralel yang tersebar tidak sama di daerah lebar. Pada ujung potongan gumpalan bentuknya agak lurus. Pada potongan melintang, terlihat bentuk seperti lingkaran atau elips dengan diameter lebih kurang 10 - 20 μm ; permukaan serat kelihatan tidak rata.

B. Jika dilihat di bawah mikroskop, dalam *kloralhidrat LP* dan dalam *laktofenol P* serat terlihat jelas, dalam *kresol P* hampir tidak terlihat dan jika diamati antara polaritas silang dalam posisi ortogonal juga tidak terlihat.

C. Dengan *zink klorida LP*, serat menjadi ungu.

D. Larutkan residu yang diperoleh dari sisa pemijaran dalam 5 ml *asam sulfat P*, dengan sedikit pemanasan, biarkan dingin dan tambahkan hati-hati 0,2 ml larutan *hidrogen peroksida P 3,0%*: tidak terjadi warna kuning jingga.

E. Rendam dalam *iodum LP* beberapa menit, buang kelebihan pereaksi dengan menggunakan kertas saring dan tambahkan 0,05 - 0,1 ml *asam sulfat P 66%*: serat berwarna biru.

F. Tambahkan larutan *floroglusinol P 0,1%* dalam *etanol P 90%*, kemudian tambahkan *asam klorida P*: serat tidak berwarna merah.

G. Serat larut dalam *asam sulfat P 66%*. Mengembang dan larut dalam *tembaga(II) oksida amonia LP*. Tidak larut dalam *asam format P* dan hampir tidak larut dalam *natrium hidroksida 1,25 N*.

H. Pada 100 mg serat tambahkan 10 ml *zink klorida LP*, panaskan pada suhu 40° dan biarkan selama 2,5 jam sambil sekali-sekali dikocok: serat larut sempurna.

Viskosa tidak mengkilat

Lakukan seperti tertera pada identifikasi *Viskosa mengkilat* dengan modifikasi A dan B. Bila dilihat di bawah mikroskop, serat terdiri dari partikel berbentuk granul dengan diameter rata-rata 0,25 - 1 μm .

A. Dengan penambahan *hidrogen peroksida LP*: terjadi warna kuning jingga.

B. Partikel berbentuk granul tidak larut.

INDEKS PENGEMBANGAN <851>

Indeks pengembangan adalah volume dalam ml yang ditempati oleh 1 g obat, termasuk musilago yang menempel, setelah mengembang di dalam cairan yang mengandung air selama 4 jam.

Masukkan 1 g obat, seutuhnya atau zat dengan derajat kehalusan seperti tertera dalam masing-masing monografi, ke dalam gelas ukur bersumbat kaca asah 25 ml berskala, tinggi 120 - 130 mm dengan pembagian skala 0,5 ml. Kecuali dinyatakan lain, basahi obat dengan 1,0 ml *etanol P* (96%), tambahkan 25 ml air dan tutup gelas ukur. Kocok kuat-kuat setiap 10 menit selama 1 jam dan diamkan selama 3 jam. Satu setengah jam setelah pengujian dimulai, hilangkan sebanyak mungkin volume cairan yang tertinggal dalam lapisan obat dan setiap partikel obat yang mengapung pada permukaan cairan dengan cara memutar gelas ukur mengelilingi sumbu tegak. Ukur volume yang ditempati obat, termasuk musilago yang menempel. Lakukan tiga kali pengujian penetapan pada waktu yang sama. Hitung indeks pengembangan dari rata-rata tiga kali pengujian tersebut.

ISI MINIMUM <861>

Pengujian dan spesifikasi berikut digunakan untuk sediaan krim, gel, jeli, salep, pasta, serbuk dan aerosol termasuk semprot topikal bertekanan dan tak bertekanan serta inhalasi dosis terukur yang dikemas dalam wadah dengan etiket yang mencantumkan bobot bersih tidak lebih dari 150 g atau 150 ml.

Prosedur untuk sediaan bukan aerosol Untuk wadah yang diberi etiket bobot, ambil 10 wadah, hilangkan semua etiket yang dapat mempengaruhi bobot pada waktu isi wadah dikeluarkan. Bersihkan dan keringkan dengan sempurna bagian luar wadah dengan cara yang sesuai dan timbang satu per satu. Keluarkan isi secara kuantitatif dari masing-masing wadah, potong ujung wadah, jika perlu cuci dengan pelarut yang sesuai, hati-hati agar tutup dan bagian lain wadah tidak terpisah. Keringkan dan timbang kembali masing-masing wadah kosong beserta bagian-bagiannya. Perbedaan antara kedua penimbangan adalah bobot bersih isi wadah. Untuk wadah yang diberi etiket volume, tuangkan isi dari 10 wadah ke dalam 10 gelas ukur yang sesuai. Catat volume dari masing-masing isi wadah. Volume bersih rata-rata isi dari 10 wadah tidak kurang dari volume yang tertera pada etiket dan volume bersih dari masing-masing wadah tidak kurang dari 90% dari jumlah seperti tertera pada etiket jika pada etiket tertera 60 g atau 60 ml atau kurang. Untuk etiket dengan bobot tertera lebih dari 60 g atau 60 ml, tetapi tidak lebih dari 150 g atau 150 ml, volume bersih dari masing-masing wadah tidak kurang dari 95%

dari jumlah yang tertera pada etiket. Jika persyaratan ini tidak dipenuhi, tetapkan isi bersih dari 20 wadah tambahan. Rata-rata isi dari 30 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket dan hanya satu wadah dari 30 wadah yang isinya kurang dari 90 % dari jumlah yang tertera pada etiket untuk bobot 60 g atau 60 ml atau kurang atau tidak kurang dari 95% dari jumlah yang tertera pada etiket untuk bobot lebih dari 60 g atau 60 ml tetapi tidak lebih dari 150 g atau 150 ml.

Prosedur untuk aerosol Ambil 10 wadah, hilangkan semua etiket yang dapat mempengaruhi bobot, pada waktu isi wadah dikeluarkan. Bersihkan dan keringkan dengan sempurna bagian luar wadah dengan cara yang sesuai, dan timbang satu persatu. Keluarkan isi tiap wadah menggunakan cara yang aman, misalnya dengan pendinginan untuk mengurangi tekanan dalam wadah, buka katup dan tuang. Keluarkan isi yang tertinggal dengan pelarut yang sesuai, kemudian bilas dengan sejumlah kecil *metanol P*. Panaskan wadah, katup, dan bagian lain wadah pada suhu 100° selama 5 menit. Dinginkan dan timbang kembali tiap wadah beserta bagiannya. Perbedaan antara penimbangan pertama dan penimbangan wadah kosong adalah bobot bersih isi wadah. Persyaratan dipenuhi jika bobot bersih isi masing-masing 10 wadah yang diuji tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket.

JUMLAH BENANG PER SATUAN PANJANG <871>

Pembalut Tidak Meregang

Metode I

Tetapkan jumlah benang per 10 cm atau jika tidak memungkinkan lakukan pada jarak terpanjang sediaan yang diuji. Jika ukuran atau jumlah unit yang tersedia memungkinkan, ulangi pengujian pada tidak kurang dari 4 posisi lainnya yang dipilih dan mewakili sediaan yang diuji. Kecuali dinyatakan lain pada monografi, hitung jumlah rata-rata benang per 10 cm.

Metode II

Tetapkan jumlah benang per 2,5 cm dengan alat yang sesuai. Jika ukuran atau jumlah unit yang tersedia memungkinkan, ulangi pengujian pada tidak kurang dari 4 posisi lainnya yang dipilih dan mewakili sediaan yang diuji. Kecuali dinyatakan lain pada monografi, hitung jumlah rata-rata benang per 10 cm.

Metode III

Tetapkan jumlah seluruh benang arah memanjang dalam bahan yang tidak meregang dan ukur lebar bahan dihitung dari kedua sisi yang berlawanan. Jika jumlah satuan yang tersedia memungkinkan, ulangi pengujian menggunakan tidak kurang dari 4 satuan lain yang dipilih dan mewakili sediaan yang diuji. Kecuali dinyatakan lain

dalam monografi, hitung jumlah benang rata-rata per 10 cm.

Metode IV

Tetapkan jumlah benang arah memanjang dan arah melebar pada 3 tempat dengan luas 10 cm x 10 cm. Hitung jumlah benang rata-rata 10 cm arah memanjang dan arah melebar.

Jika lebar bahan lebih kecil dari 10 cm, hitung jumlah benang pada seluruh lebar dan hitung jumlah benang per 10 cm berdasarkan lebar yang tertera pada etiket. Jika lebar sediaan lebih besar dari 10 cm, bagian benang yang tidak tertunen dengan sempurna tidak dihitung.

Pembalut Meregang Sempurna

Tetapkan jumlah benang ke arah memanjang pada bahan yang meregang sempurna dengan memberikan beban ke arah melebar 10 N per cm lebar (lebih kurang 1,07 kgf per cm lebar).

Tetapkan jumlah benang ke arah melebar pada saat sediaan meregang sempurna dengan memberikan beban ke arah memanjang 10 N per cm lebar (lebih kurang 1,07 kgf tiap cm lebar). Hitung jumlah benang sepanjang 10 cm. Kecuali jika per cm terdapat 10 benang atau lebih, lakukan penghitungan sepanjang 2,5 cm menggunakan alat yang sesuai. Jika pengukuran bahan tidak mungkin dilakukan pada jarak 10 cm, gunakan ukuran terbesar yang dapat dilakukan. Jika ukuran atau jumlah satuan yang tersedia memungkinkan ulangi pengujian tidak kurang dari 4 posisi lainnya yang dipilih dan mewakili sediaan yang diuji. Kecuali dinyatakan lain pada monografi, hitung jumlah rata-rata benang per 10 cm.

KARBON ORGANIK TOTAL <875>

Karbon Organik Total (KOT) adalah suatu pengukuran tidak langsung molekul organik yang ada pada air untuk farmasi yang diukur sebagai karbon. Molekul organik masuk ke dalam air berasal dari sumber air, dari sistem pemurnian dan distribusi bahan dan dari biofilm yang tumbuh dalam sistem. KOT dapat digunakan sebagai kendali proses untuk mengawasi kinerja unit operasi dalam sistem pemurnian dan distribusi air. Pengukuran KOT tidak dapat menggantikan uji endotoksin atau mikrobiologi. Sementara itu, ada hubungan kualitatif antara sumber makanan dan aktivitas mikrobiologi tetapi tidak ada hubungan langsung secara kuantitatif.

Ada sejumlah metode yang dapat digunakan untuk menganalisis KOT. Bab ini tidak bermaksud menganjurkan, membatasi atau mencegah penggunaan teknologi, tetapi merupakan pedoman untuk menilai teknologi tersebut melalui interpretasi hasil pengujian peralatan yang digunakan sebagai uji batas.

Alat yang umumnya digunakan untuk penetapan KOT dalam air untuk farmasi biasanya digunakan dengan tujuan mengoksidasi molekul organik dalam air untuk menghasilkan karbon dioksida diikuti dengan pengukuran

jumlah karbon dioksida yang terbentuk dalam air. Kemudian jumlah karbon dioksida tersebut ditetapkan sebagai kadar karbon organik total dalam air.

Semua teknologi harus dapat membedakan antara karbon anorganik yang mungkin ada dalam air berasal dari sumber seperti CO₂ terlarut dan bikarbonat, dan CO₂ yang dihasilkan dari oksidasi molekul organik dalam contoh. Perbedaan dapat ditunjukkan baik dengan menetapkan karbon anorganik dan mengurangi dari karbon total (karbon total merupakan jumlah karbon organik dan karbon anorganik) atau dengan menghilangkan karbon anorganik dari contoh sebelum dioksidasi. Pada waktu menghilangkan karbon anorganik kemungkinan sebagian kecil molekul karbon organik dalam air untuk farmasi yang ikut terbuang dapat diabaikan.

Persyaratan Peralatan Metode uji ini dilakukan baik sebagai uji langsung atau tidak langsung di laboratorium menggunakan alat terkalibrasi. Kesesuaian alat harus ditunjukkan secara berkala seperti dijelaskan di bawah ini. Sebagai tambahan, batas deteksi spesifik dari pabrik pembuat harus 0,05 mg karbon per liter (0,05 bpj karbon) atau dibawahnya.

Jika pengujian air untuk keperluan pengawasan mutu, pastikan bahwa alat dan data berada di bawah pengawasan yang memadai. Metode dan lokasi pengambilan contoh untuk pengukuran langsung maupun tidak langsung harus dapat menggambarkan kualitas air yang digunakan. Produksi, distribusi dan penggunaan air mempengaruhi pemilihan metode pengukuran secara langsung atau tidak langsung.

Baku Pembanding *1,4-Benzokuinon BPFI*; *Sukrosa BPFI*.

Air Gunakan air yang memiliki tingkat KOT tidak lebih dari 0,1 mg per liter. [*Catatan Persyaratan konduktivitas mungkin diperlukan untuk memastikan kehandalan metode.*]

Wadah Kontaminasi bahan organik dari wadah dapat menghasilkan nilai KOT yang tinggi. Oleh karena itu, gunakan alat gelas atau wadah contoh yang telah dibersihkan secara sempurna dari residu organik. Metode apapun yang secara efektif mampu menghilangkan bahan organik dapat digunakan, seperti tertera pada *Pencucian Peralatan Kaca <1331>*. Gunakan *Air* untuk pembilasan akhir.

Larutan Baku Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang saksama sejumlah *Sukrosa BPFI*, larutkan dalam *Air*, hingga kadar lebih kurang 1,19 mg per liter (0,50 mg karbon per liter).

Larutan Kesesuaian Sistem Timbang saksama sejumlah *1,4-Benzokuinon BPFI*, larutkan dalam *Air*, hingga kadar lebih kurang 0,75 mg per liter (0,50 mg karbon per liter).

Kendali untuk Air Gunakan sejumlah tertentu *Air* yang sama dengan yang digunakan pada pembuatan *Larutan Baku* dan *Larutan Kesesuaian Sistem*.

Larutan Uji Gunakan contoh air yang diperoleh secara langsung maupun tidak langsung yang sesuai dan dapat mewakili kualitas air yang digunakan.

Larutan Kendali Lain Siapkan sejumlah larutan pereaksi blangko atau larutan spesifik lainnya yang diperlukan untuk menetapkan garis dasar alat atau penyesuaian kalibrasi dengan mengikuti instruksi dari pabrik pembuat, dan lakukan pengukuran blangko untuk mendapat nilai nol alat.

Kesesuaian Sistem Lakukan pengujian *Kendali untuk Air* pada alat dan rekam respons, r_w . Ulangi pengujian menggunakan *Larutan Baku* dan rekam respons, r_s . Hitung respons *Larutan Baku* yang telah dikoreksi, yang merupakan batas respons, dengan mengurangkan respons *Kendali untuk Air* dari respons *Larutan baku*. Batas teoritis 0,50 mg karbon per liter setara dengan respons *Larutan Baku* terkoreksi, $r_s - r_w$. Uji *Larutan Kesesuaian Sistem* dalam alat dan rekam respons, r_{ss} . Hitung respons *Larutan Kesesuaian Sistem* terkoreksi dengan mengurangkan respons *Kendali untuk Air* dengan respons *Larutan Kesesuaian Sistem*, $r_{ss} - r_w$. Hitung persentase efisiensi respons *Larutan Kesesuaian sistem* dengan rumus:

$$100 \left[\frac{(r_{ss} - r_w)}{r_s - r_w} \right]$$

Sistem ini sesuai jika efisiensi respons tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% respons teoritis.

Prosedur Lakukan uji pada *Larutan Uji* dan rekam respons, r_U . *Larutan Uji* memenuhi syarat jika r_U tidak lebih dari batas respons $r_s - r_w$. Metode ini dapat dilakukan menggunakan alat langsung atau tidak langsung yang memenuhi *Persyaratan Peralatan*.

KEJERNIHAN DAN WARNA LARUTAN <881>

A. Kejernihan Larutan Metode Visual

Lakukan penetapan menggunakan tabung reaksi alas datar dengan diameter dalam 15 - 25 mm, tidak berwarna, transparan dan terbuat dari kaca netral. Bandingkan larutan uji dengan larutan *suspensi padanan* yang dibuat segar, setinggi 40 mm. Bandingkan kedua larutan di bawah cahaya yang terdifusi 5 menit setelah pembuatan suspensi padanan dengan tegak lurus ke arah bawah tabung menggunakan latar belakang berwarna hitam. Difusi cahaya harus sedemikian rupa sehingga *suspensi padanan I* dapat dibedakan dari air dan *suspensi padanan II* dapat dibedakan dari *suspensi padanan I*. Larutan dianggap jernih apabila sama dengan air atau larutan yang

digunakan dalam pengujian dengan kondisi yang dipersyaratkan, atau jika opalesen tidak lebih dari *suspensi padanan I*.

Larutan hidrazin sulfat Larutkan dan encerkan 1,0 g *hidrazin sulfat P* hingga 100 ml dengan air, biarkan selama 4 - 6 jam.

Larutan heksametilentetramin. Larutkan 2,5 g *heksametilentetramin P* dalam labu bersumbat kaca 100,0 ml dengan 25,0 ml air.

Suspensi opalesen primer (suspensi formazin) Dalam wadah yang berisi *Larutan heksametilen- tetramin* tambahkan 25,0 ml *Larutan hidrazin sulfat*. Aduk dan biarkan selama 24 jam. Larutan stabil selama 2 bulan, jika disimpan dalam wadah kaca bebas dari kerusakan permukaan. Suspensi tidak boleh menempel di kaca dan harus dikocok bila akan dipergunakan.

Baku opalesense Encerkan 15,0 ml *Larutan opalesen primer* dengan air sampai 1000,0 ml. Larutan harus dibuat baru dan dapat digunakan 24 jam setelah pembuatan.

Suspensi padanan Siapkan suspensi padanan seperti *Table 1*. Kocok dan aduk sebelum digunakan.

Tabel 1

	I	II	III	IV
Baku opalesen	5,0 ml	10, ml	30,0 ml	50,0 ml
Air	95,0 ml	90,0 ml	70,0 ml	50,0 ml

Baku kekeruhan. Siapkan suspensi formazin dengan mencampurkan *Larutan hidrazin sulfat* dengan *Larutan heksametilentetramin* dalam jumlah yang sama dan ditetapkan sebagai baku padanan primer 4000 NTU (*Nefelometri Turbidity Units*). *Larutan padanan I, II, II* dan *IV* masing-masing memiliki nilai 3 NTU, 6 NTU, 18 NTU dan 30 NTU. Penstabil suspensi formazin yang dapat digunakan untuk menjaga kestabilan, baku kekeruhan encer tersedia secara komersial dan dapat dipergunakan setelah dibandingkan dengan baku yang dibuat seperti yang telah dijelaskan. Formazin memiliki beberapa karakteristik yang diinginkan sebagai baku kekeruhan yang baik. Jika ingin mendapatkan pengulangan yang baik siapkan dari bahan baku uji. Karakteristik fisika membuatnya menjadi baku kalibrasi. Polimer formazin disusun dari rantai panjang yang berbeda yang berlipat menjadi susunan acak. Hasil ini berada dalam rentang uji yang lebar dari bentuk dan ukuran partikel, yang secara analitik cocok dengan kemungkinan ukuran dan bentuk partikel yang berbeda ditemukan dalam contoh nyata. Oleh karena reproduktibilitas formazin, karakteristik hamburan dan mampu telusur, maka algoritma kalibrasi instrumen dan kriteria kinerja sebagian besar didasarkan pada baku ini.

Metode Instrumental

Pendahuluan

Tingkat dari opalesensi dapat diterangkan dengan pengukuran menggunakan instrumental dari cahaya yang diserap atau disebarkan pada jumlah kepadatan optik submikroskopis yang tidak homogen dari larutan opalesen dan suspensi. Dua bagian dari teknik tersebut adalah nefelometri dan turbidimetri. Untuk pengukuran kekeruhan dari warna contoh, dapat digunakan pemilihan rasio turbidimetri dan nefelometri. Efek dari penghamburan cahaya dari partikel suspensi dapat diukur dengan mengamati cahaya yang ditransmisikan (turbidimetri) atau cahaya yang dihamburkan (nefelometri). Perbandingan turbidimetri adalah kombinasi antara nefelometri dan turbidimetri. Turbidimetri dan nefelometri berguna untuk pengukuran dari sedikit suspensi opalesen. Pembuatan suspensi padanan haruslah dengan kondisi yang baik. Untuk pengukuran kuantitatif, perlu digunakan kurva kalibrasi, hubungan antara karakteristik optik dari suspensi dan kadar fase yang terdispersi pada semi-empirik terbaik.

Penentuan opalesen dari warna larutan dilakukan berdasarkan perbandingan turbidimeter atau nefelometer dengan cara pemilihan perbandingan, karena warna dapat menimbulkan gangguan negatif, melemahkan kedua kejadian, menghamburkan cahaya dan menurunkan nilai kekeruhan. Efeknya begitu besar untuk contoh berwarna dimana nephelometer konvensional tidak dapat digunakan.

Pengukuran kejernihan dan opalesen dengan instrumen memberikan lebih banyak uji pengecualian yang tidak akan muncul pada analisa secara visual. Hasil berupa angka lebih banyak dipakai dalam pengamatan kualitas dan proses pengawasan, terutama dalam stabilitas. Sebagai contoh, sebelum data angka dalam stabilitas diproyeksikan untuk penentuan apakah ukuran dari perumusan atau kandungan aktif akan melampaui batas *shelf-life* dari waktu kedaluarsa.

Nefelometri

Ketika larutan memberikan gambaran pada sudut kanan dari arah jatuhnya cahaya, sistem opalesen akan menghadap ke arah bayangan dari partikel larutan (efek *Tyndall*). Pastinya sebagian sorot cahaya masuk, sebagian dari kekeruhan larutan dipancarkan, sebagian lainnya diabsorpsi dan sebagian dihamburkan oleh partikel suspensi. Jika ukuran lebar cahaya dibuat 90° dari lebar cahaya, maka cahaya yang dihamburkan oleh partikel suspensi akan dipergunakan untuk menentukan kadar, penyajian angka dan ukuran partikel berpengaruh terhadap sisa tersebar. Suspensi padanan harus mempertahankan tingkat kekeruhan yang tetap konstan, contoh dan suspensi padanan harus disiapkan dengan kondisi yang sama. Efek *Tyndall* tergantung pada jumlah dan ukuran partikel. Pengukuran nefelometri lebih dapat diandalkan pada jarak kekeruhan yang rendah, karena pada kondisi tersebut terdapat hubungan yang linear antara nilai *Nefelometric Turbidity Unit* (NTU) dengan signal relatif detektor. Tingkat kekeruhan meningkat, tidak semua partikel terpapar bersama cahaya dan radiasi

tersebar dari partikel lain menghalangi jalannya menuju ke detektor. Nilai terbesar dari nefelometri, dimana pengukuran dapat diandalkan dibuat pada batas 1750 - 2000 NTU. Linearitas ditunjukkan dengan membuat kurva kalibrasi menggunakan sekurang-kurangnya 4 titik konsentrasi.

Kekeruhan

Sifat-sifat optik yang dinyatakan sebagai kekeruhan adalah interaksi antara cahaya dan partikel dalam cairan. Hal ini merupakan pernyataan dari peralatan optik yang menyebabkan cahaya lebih dihamburkan dan diserap dari pada ditransmisikan secara lurus melalui contoh. Jumlah materi padat dalam suspensi dapat ditentukan dengan pengukuran cahaya yang ditransmisikan. Hubungan linear antara kekeruhan dan kadar diperoleh ketika di dalam suspensi terdapat ukuran partikel yang seragam dan homogen. Hal ini hanya berlaku di dalam suspensi yang sangat encer yang mengandung partikel kecil. Linearitas antara kekeruhan dan kadar didapatkan dengan membuat kurva kalibrasi menggunakan sekurang-kurangnya 4 titik konsentrasi.

Perbandingan kekeruhan

Dalam perbandingan kekeruhan, hubungan dari perhitungan transmisi untuk pengukuran cahaya yang dihamburkan sebesar 90° dapat ditentukan. Prosedur ini digunakan untuk cahaya yang berkurang oleh warna contoh. Pengaruh warna contoh harus dihilangkan dengan menggunakan *Infrared Light-Emitted Diode (IR LED)* pada 860 nm dari sumber cahaya alat. Instrumen dengan detektor fotodiode menerima dan mengukur hamburan cahaya pada sudut 90° dari contoh serta mengukur hamburan kedepan (cahaya yang dipantulkan) pada bagian depan sampel secara terus menerus dengan mengukur cahaya yang ditransmisikan langsung melalui sampel. Hasil pengukuran dinyatakan dalam satuan NTU (perbandingan) yang diperoleh dengan menghitung perbandingan hamburan cahaya pada sudut 90° cahaya dari hamburan cahaya yang diukur terhadap penjumlahan komponen dari hamburan ke depan dan nilai cahaya yang ditransmisikan. Pada perbandingan turbidimetri pengaruh cahaya menyimpang dapat diabaikan. Nefelometer digunakan untuk mengukur tingkat opalesen dari warna larutan.

Pengukuran suspensi padanan I - IV dengan perbandingan turbidimeter ditunjukkan dalam hubungan linear antara kadar dan nilai NTU. Suspensi padanan I - IV dapat digunakan sebagai kalibrator untuk instrumen.

Tabel 2

Suspensi Formazin	Nilai opalesen (NTU)
Suspensi padanan I	3
Suspensi padanan II	6
Suspensi padanan III	18
Suspensi padanan IV	30
Baku opalesen	60
Suspensi opalesen primer	4000

Penentuan Opalesen dengan instrumen

Persyaratan dalam monografi dinyatakan dalam metode pemeriksaan visual dengan suspensi padanan. Metode instrumen akan dipergunakan untuk menentukan kepatuhan dengan persyaratan monografi, salah satunya adalah kesesuaian dari instrumen yang diuraikan di bawah antara tetapan dan kalibrasi dengan suspensi padanan I - IV dan dengan air atau dengan pelarut yang digunakannya.

Peralatan

Rasio turbidimeter atau nephelometer dengan pemilihan aplikasi rasio menggunakan sumber cahaya lampu tungsten dengan sensitifitas spektra antara 550 nm yang beroperasi pada filament warna bersuhu 2700 K, atau IR LED yang memiliki emisi maksimal pada 860 nm dengan panjang gelombang spektra 60 nm. Dapat juga dipergunakan sumber cahaya lainnya yang sesuai. *Photodiode silicon* dan *photomultiplier* biasanya digunakan sebagai detektor dan pencatat perubahan di dalam hamburan cahaya atau transmisi oleh contoh. Hamburan cahaya pada $90 \pm 2,5^\circ$ dideteksi oleh detektor pertama. Detektor lainnya mendeteksi kembali dan meneruskan hamburan cahaya sebagai cahaya transmisi. Instrumen yang digunakan dikalibrasi lagi dengan baku untuk mengetahui kekeruhan dan mampu dengan segera menentukan kekeruhan. Hasil uji dinyatakan dalam NTU yang diperoleh dari instrumen dan membandingkan perinciannya dengan masing-masing monografi. Instrumen yang digunakan memiliki spesifikasi yang sesuai.

- Unit pengukuran: NTU adalah dasar kekeruhan dari baku padanan primer formazin. FTU (*Formazin Turbidity Units*) atau FNU (*Formazin Nephelometry Units*) juga dapat digunakan dan ekuivalen dengan NTU pada daerah rendah (di atas 40 NTU). Satuan ini dipakai dalam semua metode yang dipergunakan (nefelometri, turbidimetri dan perbandingan kekeruhan)
- Batas pengukuran : 0,01 – 1100 NTU
- Resolusi : 0,01 NTU di dalam batas 0 – 10 NTU; 0,1 NTU di dalam batas 10 - 100 NTU, dan 1 NTU untuk batas > 100 NTU. Instrumen dikalibrasi dan dikontrol dengan baku padanan formazin.
- Akurasi NTU: $\pm (2\% \text{ dari pembacaan} + 0,01) \text{ NTU}$. 10 - 1000 NTU: $\pm 5\%$.
- Repetabiliti : 0 - 10 NTU: $\pm 0,01 \text{ NTU}$. 10 - 1000 NTU: ± 2 persen dari nilai perhitungan.
- Kalibrasi: menggunakan 4 suspensi padanan dari formazin dalam batas yang disesuaikan dengan tujuan. Suspensi padanan diuraikan dalam bab ini atau dilakukan kalibrasi ulang pada baku padanan yang sesuai dengan menggunakan suspensi padanan primer.
- Cahaya sesatan: adalah sumber kesalahan yang berarti dalam perhitungan kekeruhan tingkat rendah, cahaya sesatan mencapai detektor dari sistem optik, tetapi tidak sampai terhadap contoh, $< 0,15 \text{ NTU}$

untuk rentang 0 - 10 NTU, $< 0,5 \text{ NTU}$ untuk rentang 10 - 1000 NTU.

Karakteristik instrumen sesuai persyaratan di atas dan diverifikasi menggunakan suspensi padanan dan diuraikan dengan metode visual yang dapat digunakan sebagai pengganti pemeriksaan visual untuk penentuan ketepatan dengan persyaratan monografi. Peralatan dengan batas atau resolusi, akurasi dan kemampuan pengulangan selain dari yang disebutkan di atas dapat dipergunakan bila telah divalidasi dan mampu untuk penggunaan yang dimaksudkan. Metode pengujian untuk zat atau produk harus divalidasi untuk menunjukkan kemampuan analisis. Peralatan dan metode harus konsisten dengan sifat dari produk yang diuji.

KERAPATAN SERBUK RUAHAN DAN SERBUK MAMPAT <891>

Kerapatan Serbuk Ruahan

Kerapatan serbuk ruahan adalah perbandingan antara massa serbuk yang belum dimampatkan terhadap volume termasuk kontribusi volume pori antarpartikel. Oleh karena itu, kerapatan serbuk ruahan tergantung pada kepadatan partikel serbuk dan susunan partikel serbuk. Satuan internasional kilogram per meter kubik ($1 \text{ g/ml} = 1000 \text{ kg/m}^3$), karena pengukuran dilakukan dengan menggunakan gelas ukur maka kerapatan serbuk ruahan dinyatakan dalam gram per ml (g/ml). Hal ini dapat juga dinyatakan dalam gram per sentimeter kubik (g/cm^3). Sifat dari kerapatan serbuk tergantung pada penanganannya seperti persiapan, perlakuan dan penyimpanan. Partikel-partikel dapat dikemas untuk memiliki berbagai kerapatan serbuk ruahan, tetapi sedikit gangguan pada serbuk dapat menyebabkan perubahan pada kerapatan serbuk ruahan. Keberulangan pengukuran yang baik sering kali sulit diperoleh sehingga dalam pelaporan hasil harus dinyatakan secara rinci bagaimana pengukuran tersebut dilakukan. Kerapatan serbuk ruahan ditetapkan dengan mengukur volume contoh serbuk yang telah diayak dan diketahui bobotnya kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur (Metode I) atau menimbang massa serbuk yang telah diketahui volumenya menggunakan volumeter ke dalam sebuah cawan (Metode II) atau pengukuran dengan bejana pengukur (Metode III).

Metode I dan Metode III lebih disukai.

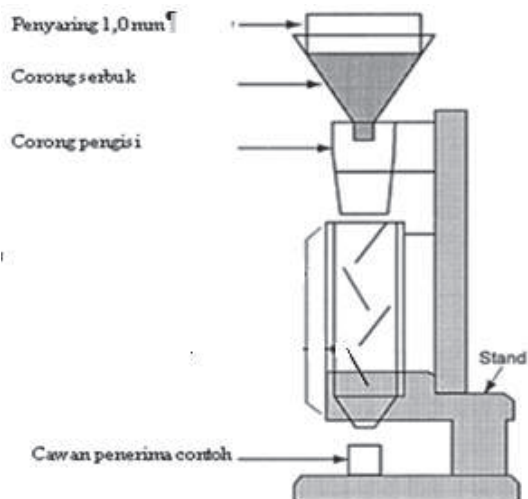
Metode I - Pengukuran Menggunakan Gelas Ukur

Prosedur Sejumlah serbuk yang mencukupi untuk pengujian jika perlu diayak dengan ayakan yang memiliki lubang ayakan yang lebih besar atau sama dengan 1,0 mm untuk memecah gumpalan yang mungkin terbentuk selama penyimpanan; hal ini harus dilakukan secara perlahan untuk mencegah perubahan sifat materi. Timbang saksama lebih kurang 100 g serbuk yang telah diayak, (M), dengan tingkat akurasi 0,1%, masukkan ke

dalam gelas ukur 250 ml (dengan skala terkecil 2 ml), tanpa pemampatan. Ratakan permukaan serbuk dengan hati-hati tanpa dimampatkan jika perlu, dan bacalah volume yang terlihat (V_0) ke skala terdekat. Hitung kerapatan ruahan dalam g/ml dengan rumus M/V_0 . Lakukan pengukuran secara berulang. Jika kepadatan serbuk terlalu rendah atau terlalu tinggi, sehingga contoh uji memiliki volume yang belum dimampatkan lebih dari 250 ml atau kurang dari 150 ml, tidak dimungkinkan untuk menggunakan 100 g contoh serbuk. Oleh karena itu, jumlah serbuk yang berbeda harus dipilih sebagai contoh uji, sehingga volume serbuk yang belum dimampatkan berada diantara 150 - 250 ml (volume lebih besar atau sama dengan 60% dari volume gelas ukur); bobot serbuk uji yang digunakan dicantumkan dalam hasil. Untuk serbuk yang memiliki volume antara 50 ml dan 100 ml, gunakan gelas ukur 100 ml dengan skala 1 ml; volume gelas ukur yang digunakan dicantumkan dalam hasil.

Metode II - Pengukuran Menggunakan Volumeter

Peralatan Alat (Gambar 1) terdiri dari corong pada bagian atas yang dilengkapi dengan ayakan 1,0 mm¹. Corong yang terpasang di atas kotak penyekat berisi empat lempeng penyekat kaca dimana serbuk meluncur dan terpental saat melewatinya. Pada bagian bawah kotak penyekat terdapat corong yang mengumpulkan serbuk dan memungkinkan untuk dituang ke dalam cawan dengan kapasitas tertentu yang dipasang langsung di bawahnya. Cawan bisa berbentuk silinder (volume 25,00±0,05 ml dengan diameter dalam 30,00±2,00 mm) atau persegi (volume 16,39±0,2 ml dengan dimensi dalam 25,4±0,076 mm).



Gambar 1

Prosedur Alirkan serbuk dalam jumlah berlebih melalui alat tersebut ke dalam wadah penampung (yang telah ditara) sampai melimpah. Gunakan wadah penampung dengan volume minimum 25 cm³ untuk bentuk persegi dan 35 cm³ untuk bentuk silinder. Hati-hati mengikis kelebihan serbuk dari atas wadah yaitu dengan cara gerakan perlahan pinggiran spatula yang

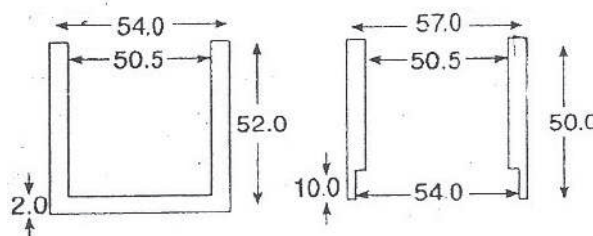
tajam secara tegak lurus dengan permukaan atas wadah itu, pertahankan posisi spatula tegak lurus guna menjaga kemasan atau mengikis serbuk dari wadah. Bersihkan dinding luar wadah dan tentukan bobot, M , dari serbuk dengan tingkat akurasi 0,1%. Hitung kerapatan ruahan, dalam g per ml, dengan rumus:

$$\frac{M}{V_0}$$

V_0 adalah volume wadah dalam ml. Hitung rata-rata dari tiga pengukuran menggunakan tiga contoh serbuk yang berbeda.

Metode III Pengukuran Menggunakan Bejana Pengukur

Peralatan Alat terdiri dari sebuah bejana pengukur silinder tahan karat berukuran 100-ml dengan ukuran yang ditetapkan seperti pada Gambar 2.



Gambar 2

Prosedur Sejumlah serbuk yang mencukupi untuk pengujian jika perlu diayak dengan ayakan yang memiliki lubang ayakan yang lebih besar atau sama dengan 1,0 mm untuk memecah gumpalan yang mungkin terbentuk selama penyimpanan sehingga memungkinkan contoh mengalir bebas ke dalam bejana pengukur (yang telah ditara) sampai berlebih. Secara hati-hati kikis kelebihan serbuk dari bagian atas bejana pengukur seperti yang dijelaskan pada *Metode II*. Tentukan bobot (M_0) serbuk dengan pendekatan 0,1%. Hitung kerapatan serbuk ruahan (g/ml) dengan rumus $M_0/100$, dan catat rata-rata tiga pengukuran menggunakan tiga contoh serbuk yang berbeda.

Kerapatan Serbuk Mampat adalah tingkatan dari kerapatan serbuk mampat yang diperoleh dengan cara mengetuk secara mekanis gelas ukur atau bejana pengukur yang berisi serbuk. Setelah mengamati volume atau bobot serbuk awal, gelas ukur atau bejana pengukur diketuk secara mekanis dan pembacaan volume atau bobot dilakukan setelah terjadi perubahan volume atau bobot. Pengetukan secara mekanis didapat dengan cara meninggikan gelas ukur atau bejana pengukur sehingga memungkinkan serbuk untuk turun karena pengaruh bobotnya sendiri sampai jarak tertentu, menurut salah satu dari tiga metode seperti dijelaskan di bawah. Alat yang memutar gelas ukur atau bejana pengukur selama pengetukan mungkin lebih disukai untuk meminimalkan kemungkinan pemisahan massa selama pengetukan.

Metode I

Peralatan Alat (Gambar 3) terdiri dari:

- Sebuah gelas ukur 250 ml (skala 2 ml dengan massa 220 ± 44 g)
- Sebuah alat pemampat yang mampu menghasilkan 250 ± 15 ketukan per menit dari ketinggian $3 \pm 0,2$ mm atau 300 ± 15 ketukan dari ketinggian 14 ± 2 mm.
- Penyangga gelas ukur dengan massa 450 ± 10 g.

Prosedur Lakukan seperti yang dijelaskan di atas untuk penentuan volume ruah (V_0). Pasang gelas ukur pada penyangga. Lakukan 10, 500, dan 1250 ketukan pada contoh serbuk yang sama dan baca V_{10} , V_{500} , V_{1250} ke satuan gelas ukur terdekat. Jika perbedaan antara V_{500} dan V_{1250} kurang dari 2 ml, maka V_{1250} adalah volume pemampatan. Jika perbedaan antara V_{500} dan V_{1250} melebihi 2 ml, ulangi peningkatan seperti pengetukan 1250, hingga perbedaan antara pengukuran kurang dari 2 ml. Mungkin diperlukan pengetukan yang lebih sedikit untuk beberapa jenis serbuk, saat divalidasi. Hitung kerapatan serbuk mampat (g/ml) dengan menggunakan rumus M/V_F , V_F adalah volume setelah pengetukan akhir. Lakukan pengukuran secara berulang. Tetapkan ketinggian jatuh serta hasilnya. Jika tidak mungkin untuk menggunakan 100 g contoh uji, gunakan contoh yang dikurangi jumlahnya dan gelas ukur 100 ml (skala 1 ml) dengan berat 130 ± 16 g dan terpasang pada dudukan dengan berat 240 ± 12 g. Modifikasi kondisi uji cantumkan dalam laporan hasil.

Metode II

Peralatan dan Prosedur Lakukan seperti yang dijelaskan pada *Metode I* kecuali bahwa alat uji mekanik memberikan tetesan tetap sebesar $3 \pm 0,2$ mm pada kecepatan 250 ketukan per menit.

Metode III

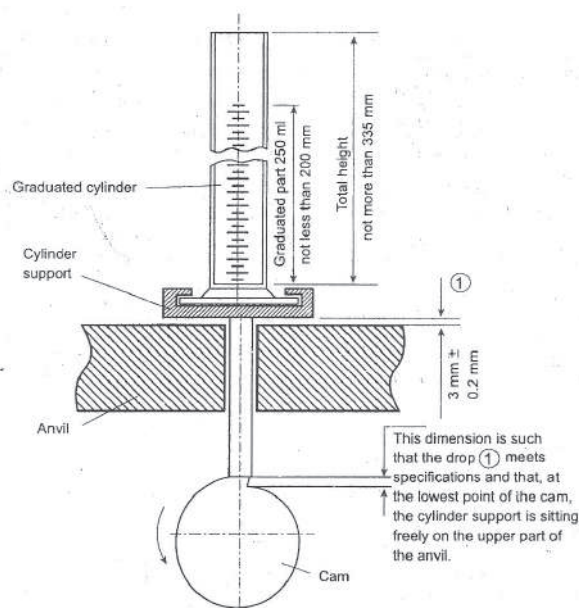
Peralatan dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Metode III Pengukuran Menggunakan Bejana Pengukur* dalam *Kerapatan Serbuk Ruahan* untuk mengukur kerapatan serbuk mampat menggunakan perlengkapan bejana tertutup seperti *Gambar 2*. Bejana pengukur yang dilengkapi dengan penutup, diangkat 50 - 60 kali per menit menggunakan alat uji kerapatan serbuk mampat yang sesuai. Lakukan 200 kali pengetukan, buka penutup, dan secara hati-hati kikis kelebihan serbuk dari atas bejana pengukur seperti yang dijelaskan dalam *Metode III Pengukuran Menggunakan Bejana Pengukur* untuk mengukur kerapatan serbuk ruahan. Ulangi prosedur menggunakan 400 kali pengetukan. Jika perbedaan antara dua massa setelah 200 dan 400 pengetukan melebihi 2%, lakukan pengujian menggunakan tambahan 200 kali pengetukan lagi sampai diperoleh perbedaan antara kedua pengukuran kurang dari 2%. Hitung kerapatan serbuk mampat (g/ml) dengan rumus $M_F/100$, M_F adalah massa serbuk pada bejana pengukur. Hitung rata-rata dari tiga

pengukuran menggunakan tiga contoh serbuk yang berbeda.

Pengukuran Kompresibilitas Serbuk

Karena interaksi antar partikel yang mempengaruhi sifat ruahan dari serbuk juga mempengaruhi aliran serbuk, perbandingan antara kerapatan serbuk ruahan dan kerapatan serbuk mampat menggambarkan nilai interaksi ini dalam serbuk. Perbandingan ini sering digunakan sebagai indeks kemampuan serbuk mengalir, misalnya *Indeks Kompresibilitas* atau *Perbandingan Hausner* seperti dijelaskan di bawah ini.

Indeks Kompresibilitas dan *Perbandingan Hausner* adalah ukuran dari kecenderungan serbuk yang akan dikompres seperti dijelaskan di atas, yang merupakan kemampuan serbuk untuk mantap dan relatif berguna untuk menetapkan interaksi antar partikulat. Pada serbuk yang mengalir bebas, interaksi tersebut kurang berarti dan nilai kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat lebih dekat. Untuk bahan yang lebih sukar mengalir, interaksi antar partikel sering lebih besar dan perbedaan antara kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat juga besar. Perbedaan ini tercermin dalam *Indeks Kompresibilitas* dan *Perbandingan Hausner*.



Gambar 3

Indeks Kompresibilitas Dihitung dengan rumus:

$$100 \left(\frac{V_0 - V_F}{V_0} \right)$$

V_0 = volume sebelum dimampatkan

V_F = volume setelah pengetukan

Perbandingan Hausner Dihitung dengan rumus:

$$\frac{V_0}{V_F}$$

Tergantung pada serbuk, indeks kompresibilitas dapat diukur menggunakan V_{10} selain V_0 . [Catatan Jika V_{10} digunakan, harus dicantumkan pada laporan hasil.]

KESEMPURNAAN MELARUT <901>

Masukkan sejumlah zat seperti tertera dalam masing-masing monografi ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 10 ml dengan ukuran lebih kurang 125 mm x 13 mm dan telah dibersihkan dengan cermat. Dengan menggunakan pelarut seperti tertera dalam masing-masing monografi atau pada etiket, isi gelas ukur hingga hampir ke leher gelas. Kocok hati-hati hingga larut; larutan harus sama jernihnya dengan sejumlah volume sama dari pelarut yang sama, dalam wadah yang serupa dan diperlakukan dengan cara yang sama.

KESERAGAMAN SEDIAAN <911>

[Catatan Dalam bab ini, satuan dan satuan sediaan adalah sinonim.]

Untuk menjamin konsistensi satuan sediaan, masing-masing satuan dalam betas harus mempunyai kandungan zat aktif dalam rentang sempit yang mendekati kadar yang tertera pada etiket. Satuan sediaan didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang mengandung dosis tunggal atau bagian dari suatu dosis zat aktif pada masing-masing satuan. Persyaratan keseragaman sediaan tidak berlaku untuk suspensi, emulsi atau gel dalam wadah satuan dosis yang ditujukan untuk penggunaan secara eksternal pada kulit.

Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Persyaratan yang ditetapkan dalam bab ini berlaku untuk masing-masing zat aktif yang terkandung dalam satuan sediaan yang mengandung satu atau lebih zat aktif, kecuali dinyatakan lain dalam FI.

Keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu *Keragaman bobot* dan *Keseragaman kandungan* (Tabel 1). Uji *Keseragaman kandungan* berdasarkan pada penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan untuk menentukan apakah kandungan masing-masing terletak dalam batasan yang ditentukan. Metode *keseragaman kandungan* dapat digunakan untuk semua kasus.

Uji *Keragaman bobot* diterapkan pada bentuk sediaan berikut:

- (B1) Larutan dalam wadah satuan dosis dan dalam kapsul lunak;
- (B2) Sediaan padat (termasuk serbuk, granul dan sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah

dosis tunggal dan tidak mengandung zat tambahan aktif atau inaktif;

- (B3) Sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal, dengan atau tanpa zat tambahan aktif atau inaktif, yang disiapkan dari larutan asal dan dibeku-keringkan dalam wadah akhir dan pada etiket dicantumkan metode pembuatan; dan
- (B4) Kapsul keras, tablet tidak bersalut atau tablet salut selaput, mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25% atau lebih terhadap bobot, satuan sediaan atau dalam kasus kapsul keras, kandungan kapsul, kecuali keseragaman dari zat aktif lain yang tersedia dalam bagian yang lebih kecil memenuhi persyaratan keseragaman kandungan.

Uji *Keseragaman kandungan* dipersyaratkan untuk semua bentuk sediaan yang tidak memenuhi kondisi di atas pada uji *Keragaman bobot*. Jika dipersyaratkan uji *Keseragaman kandungan*, industri dapat memenuhi persyaratan ini dengan melakukan uji *Keragaman bobot* jika simpangan baku relatif (SBR) kadar dari zat aktif pada sediaan akhir tidak lebih dari 2%. Penetapan SBR ini berdasarkan data validasi proses dan pengembangan produk industri. SBR kadar adalah simpangan baku relatif kadar per satuan sediaan (b/b atau b/v) dengan kadar tiap satuan sediaan setara dengan hasil penetapan kadar tiap satuan sediaan dibagi dengan bobot masing-masing satuan sediaan (Tabel 2). Jika sediaan diuji *Keragaman bobot* seperti di atas, *Keseragaman kandungan* harus memenuhi syarat.

Keseragaman Kandungan

Ambil tidak kurang dari 30 satuan dan lakukan seperti berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud.

Jika prosedur yang digunakan untuk penetapan kadar dan uji *Keseragaman sediaan* berbeda, diperlukan faktor koreksi yang akan digunakan untuk memperoleh hasil pengujian.

Sediaan padat Tetapkan kadar masing-masing 10 satuan menggunakan metode analisis yang sesuai. Hitung nilai penerimaan (Tabel 2).

Sediaan cair Lakukan penetapan kadar pada sejumlah tertentu bahan yang telah dikocok dan dipindahkan dari masing-masing wadah dalam kondisi penggunaan yang normal dan nyatakan hasil sebagai dosis terbagi. Hitung nilai penerimaan (Tabel 2).

Perhitungan Nilai Penerimaan Hitung nilai penerimaan dengan rumus:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

Keterangan seperti tercantum pada Tabel 2.

Keragaman Bobot

Lakukan penetapan kadar zat aktif pada contoh bets yang mewakili menggunakan metode analisis yang sesuai. Nilai ini disebut hasil A, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket (seperti tertera pada *Perhitungan nilai penerimaan*) dengan asumsi kadar (bobot zat aktif per bobot satuan sediaan) homogen. Ambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan dan lakukan seperti berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud.

Tablet tidak bersalut atau bersalut selaput Timbang saksama 10 tablet satu per satu. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil *Penetapan kadar* masing-masing tablet. Hitung nilai penerimaan.

Kapsul keras Timbang saksama 10 kapsul satu per satu, beri identitas masing-masing kapsul. Keluarkan isi masing-masing kapsul dengan cara yang sesuai. Timbang saksama tiap cangkang kapsul kosong, dan hitung bobot bersih dari isi tiap kapsul dengan cara mengurangkan bobot cangkang kapsul dari masing-masing bobot bruto. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul dari hasil *Penetapan kadar* masing-masing isi kapsul. Hitung nilai penerimaan.

Kapsul lunak Timbang saksama 10 kapsul utuh satu per satu untuk memperoleh bobot kapsul, beri identitas tiap kapsul. Kemudian buka kapsul dengan alat pemotong bersih dan kering yang sesuai seperti gunting atau pisau tajam, keluarkan isi, dan bilas dengan pelarut yang sesuai. Biarkan sisa pelarut menguap dari cangkang kapsul pada suhu ruang dalam waktu lebih kurang 30 menit, lindungi terhadap penarikan atau kehilangan kelembaban. Timbang tiap cangkang kapsul, dan hitung bobot bersih isi kapsul. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul dari hasil *Penetapan kadar* masing-masing isi kapsul. Hitung nilai penerimaan.

Sediaan padat selain tablet dan kapsul Lakukan seperti tertera pada *Kapsul keras*. Hitung nilai penerimaan.

Sediaan cair Timbang saksama sejumlah cairan yang dikeluarkan dari 10 wadah satu per satu seperti penggunaan normal. Jika perlu lakukan perhitungan kesetaraan volume setelah penetapan bobot jenis. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap wadah dari hasil *Penetapan kadar*. Hitung nilai penerimaan.

Perhitungan nilai penerimaan Hitung nilai penerimaan seperti pada uji *Keseragaman kandungan*, kecuali kandungan masing-masing satuan diganti dengan perkiraan kandungan masing-masing sebagai berikut:

$X_1, X_2, \dots, X_n$	=	Perkiraan masing-masing kandungan dari satuan yang diuji, dengan $X_i = w_i \times A / \bar{W}$
$w_1, w_2, \dots, w_n$	=	Bobot masing-masing satuan yang diuji pada <i>Keragaman bobot</i>
A	=	kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket) yang diperoleh menggunakan metode analisa yang sesuai
$\bar{W}$	=	rata-rata dari bobot masing-masing satuan ($w_1, w_2, \dots, w_n$)
$X_1, X_2, \dots, X_n$	=	perkiraan masing-masing kandungan dari satuan yang diuji, dengan $X_i = w_i \times A / \bar{W}$
$w_1, w_2, \dots, w_n$	=	Bobot masing-masing satuan yang diuji pada <i>Keragaman bobot</i>
A	=	kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket) yang diperoleh menggunakan metode analisa yang sesuai
$\bar{W}$	=	rata-rata dari bobot masing-masing satuan ($w_1, w_2, \dots, w_n$)

Kriteria

Gunakan kriteria berikut kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Sediaan padat dan cair Keseragaman sediaan memenuhi syarat jika nilai penerimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L1%. Jika nilai penerimaan lebih besar dari L1%, lakukan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan, dan hitung nilai penerimaan. Memenuhi syarat jika nilai penerimaan akhir dari 30 unit sediaan lebih kecil atau sama dengan L1% dan tidak ada satu unitpun kurang dari $[1 - (0,01)(L2)]M$ atau tidak satu unitpun lebih dari $[1 + (0,01)(L2)]M$ seperti tertera pada *Perhitungan nilai penerimaan* dalam *Keseragaman kandungan* atau *Keragaman bobot*. Kecuali dinyatakan lain L1 adalah 15,0 dan L2 adalah 25,0.

Tabel 1 Penggunaan Uji Keseragaman kandungan dan Uji Keragaman bobot untuk sediaan

Bentuk sediaan	Tipe	Sub tipe	Dosis dan perbandingan zat aktif	
			$\geq 25 \text{ mg dan } \geq 25 \%$	$< 25 \text{ mg atau } < 25\%$
Tablet	Tidak bersalut		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Salut	Selaput	Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
		Lainnya	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan

Kapsul	Keras		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Lunak	Suspensi, emulsi, atau gel	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan
		Larutan	Keragaman bobot	Keragaman bobot
Sediaan padat dalam wadah dosis tunggal	Komponen tunggal		Keragaman bobot	Keragaman bobot
	Multi komponen	Larutan beku kering dalam wadah akhir	Keragaman bobot	Keragaman bobot
		Lainnya	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan
Larutan dalam wadah satuan dosis dan dalam kapsul lunak			Keragaman bobot	Keragaman bobot
Lainnya			Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan

Tabel 2

Variabel	Definisi	Kondisi	Nilai
$\bar{X}$	Rata-rata dari masing-masing kandungan ($X_1, X_2, \dots, X_n$) yang dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
$X_1, X_2, \dots, X_n$	Kandungan masing-masing satuan sediaan yang diuji, dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
n	Jumlah sampel (jumlah satuan dalam sampel)		
k	Konstanta penerimaan	Jika $n = 10$, maka $k =$	2,4
		Jika $n = 30$, maka $k =$	2,0
s	Simpangan baku sampel		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$
SBR	Simpangan baku relatif (simpangan baku contoh yang dinyatakan dalam persentase rata-rata)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (kasus 1) yang digunakan jika $T \leq 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, maka	$M = \bar{X}$ (NP = ks)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$, maka	$M = 98,5\%$ (NP = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Jika $\bar{X} > 101,5\%$, maka	$M = 101,5\%$ (NP = $\bar{X} - 101,5\% + ks$)
M (kasus 2) yang digunakan jika $T > 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$ maka	$M = \bar{X}$ (NP = ks)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$, maka	$M = 98,5\%$ (NP = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Jika $\bar{X} > T$ maka	$M = T \%$ (NP = $\bar{X} - T + ks$)
Nilai penerimaan (NP)			Rumus umum $ M - \bar{X} + ks$ (perhitungan diatas dinyatakan untuk kasus yang berbeda)
L1	Nilai penerimaan maksimum yang diperbolehkan		L1 = 15,0 kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi
L2	Rentang deviasi maksimum dari tiap satuan sediaan yang diuji dari perhitungan nilai M	Pada bagian bawah, tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh kurang dari $[1 - (0,01)(L2)] M$. Pada bagian atas tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh lebih besar dari $[1 + (0,01)(L2)] M$ (berdasarkan nilai $L2 = 25,0$)	L2 = 25,0 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi

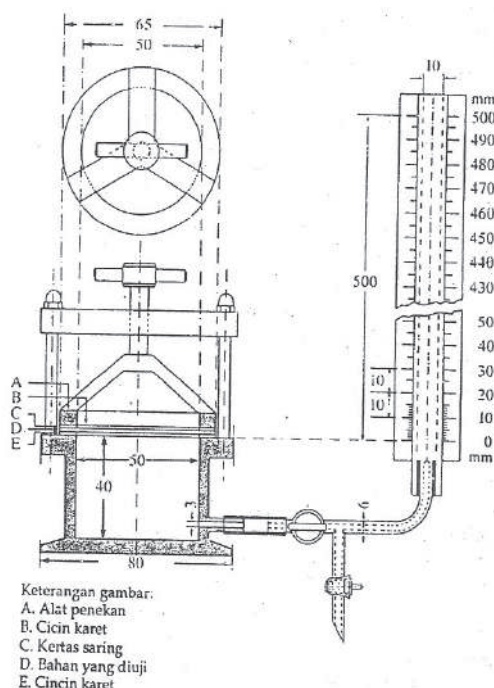
Variabel	Definisi	Kondisi	Nilai
T	Nilai kandungan tiap satuan sediaan pada saat diproduksi, dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk penggunaan pada farmakope, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, T adalah 100,0%. Untuk tujuan produksi, T adalah nilai yang disetujui oleh industri pada saat produksi.		

KETAHANAN TERHADAP AIR <921>

Air tidak boleh menembus paling sedikit lima contoh, jika diuji dengan cara berikut.

Alat

Alat yang sesuai (lihat gambar) terdiri dari sel yang dapat memberi tekanan hidrostatik 500 mm air kepada permukaan lingkaran lebih kurang 20 cm² air pada sisi tak berperangkat dari bahan yang akan diuji. Contoh dijepit pada posisi horizontal menggunakan dua cincin, cincin bawah merupakan bagian dari sel. Permukaan cincin yang berhubungan langsung dengan contoh dilapis dengan bahan salut yang sesuai, seperti karet. Penjepit dikencangkan dengan memutar sekrup untuk mencegah kebocoran air atau Bergeraknya contoh selama pengujian. Tekanan hidrostatik dibangkitkan dari tabung vertikal, berdiameter dalam lebih kurang 10 mm, dan dihubungkan dengan dasar sel.



Gambar Alat untuk Pengukuran Ketahanan Terhadap Air (ukuran dalam mm)

Prosedur

Siapkan contoh tanpa dilipat dan tanpa perlakuan tambahan. Isi sel dengan air suhu antara 19° - 21°.

Letakkan sampel, berbentuk lingkaran dengan diameter terbesar 5 cm, pada cincin bawah dengan cara menggeser horizontal sedemikian rupa untuk menghindari penyusupan udara antara permukaan air dan permukaan bawah sampel. Tutup permukaan atas dengan kertas saring kering berdiameter 45 mm, letakkan cincin atas dan kencangkan sekrup. Tuangkan air ke dalam tabung sampai diperoleh tinggi air yang dipersyaratkan di atas permukaan contoh. Pertahankan tekanan hidrostatik selama 5 menit kecuali dinyatakan lain dalam monografi, periksa kertas saring. Ulangi prosedur pada lima contoh berikutnya.

KONDUKTIVITAS AIR <925>

Konduktivitas elektrik air adalah pengukuran elektron melalui fasilitas ion yang mengalir. Molekul air berdisosiasi menjadi ion sebagai fungsi dari pH dan suhu, dan menghasilkan konduktivitas air yang dapat diperkirakan. Beberapa gas, khususnya karbon dioksida, mudah larut dalam air dan berinteraksi membentuk ion, mempengaruhi konduktivitas yang dapat diperkirakan, seperti halnya pada pH. Untuk tujuan diskusi ini, ion-ion tersebut dan nilai konduktivitasnya dapat dipertimbangkan sebagai sifat intrinsik air.

Konduktivitas air juga dipengaruhi adanya ion dari luar. Contoh konduktivitas dari ion luar adalah ion klorida dan natrium. Batasan cemaran utama yang diperbolehkan terdapat pada air adalah 0,47 bpj untuk ion klorida dan 0,3 bpj untuk ion amonium. Sebagai kesetimbangan jumlah kation, misal ion natrium, termasuk pada tingkat cemaran yang diperbolehkan untuk mempertahankan elektronetralitas. Ion luar seperti ini mempunyai pengaruh nyata pada kemurnian kimia air dan kesesuaian pada penggunaan di bidang farmasi. Prosedur pada *Air Ruahan* dibuat untuk pengukuran konduktivitas air seperti *Air Murni*, *Air untuk Injeksi*, air untuk hemodialisis dan kondensat uap air murni. Prosedur dalam bagian *Air Steril* mempersyaratkan pengukuran konduktivitas air seperti pada *Air Murni*, *Air untuk Injeksi*, air untuk inhalasi dan air steril untuk irigasi.

Uji konduktivitas secara langsung memberi pengukuran pada saat yang sama dan kemungkinan untuk memantau proses, membuat keputusan dan mengintervensi pada saat yang sama. Tindakan pencegahan harus dilakukan pada saat pengumpulan contoh air untuk pengukuran konduktivitas. Contoh dapat dipengaruhi oleh metode pengambilan contoh, wadah

sampel dan faktor lingkungan seperti konsentrasi karbon dioksida dan uap organik di udara sekitar.

SPESIFIKASI ALAT DAN PARAMETER KERJA

Konduktivitas air harus diukur secara tepat menggunakan peralatan terkalibrasi. Sel konduktivitas konstan, suatu faktor yang menunjukkan sifat geometrik sensor konduktivitas, diketahui memiliki ketelitian $\pm 2\%$. Tetapan sel dapat diverifikasi secara langsung menggunakan suatu larutan yang diketahui atau dapat tertelusur konduktivitasnya, atau secara tidak langsung dengan membandingkan pembacaan alat dari sensor konduktivitas yang diuji dengan sensor konduktivitas dari tetapan sel yang diketahui atau yang dapat tertelusur.

Kalibrasi dapat dilakukan dengan mengganti sensor konduktivitas dengan standar nasional (dengan ketelitian resistor yang tertelusur dengan akurasi $\pm 0,1\%$ dari nilai tertera) atau alat dengan resistivitas yang sesuai dengan tahanan yang dapat diatur misalnya Jembatan Wheatstone, hingga memberi respon seperti yang diinginkan. Skala pada alat ukur membutuhkan kalibrasi secara terpisah sebelum digunakan. Frekuensi rekalisasi tergantung desain alat, derajat penggunaan dan lain-lain. Alat multi skala memerlukan pengaturan kalibrasi tunggal, rekalisasi diperlukan diantara setiap penggunaan skala berbeda. Disamping akurasi tetapan secara sensor konduktivitas, akurasi alat harus $\pm 0,1 \mu\text{S/cm}$.

Untuk meningkatkan akurasi pengukuran pada jarak konduktivitas yang digunakan, yang mungkin cukup lebar, dan untuk menjamin peralatan kalibrasi yang lengkap, disarankan untuk melakukan verifikasi secara berkala kinerja alat secara keseluruhan. Hal ini dapat dilakukan dengan membandingkan nilai konduktivitas/resistivitas yang terbaca pada alat ukur dengan alat pengukur konduktivitas terkalibrasi secara eksternal. Perbedaan dua nilai konduktivitas atau resistivitas tanpa pengaruh suhu dilakukan tidak lebih dari $\pm 20\%$ atau perbedaan yang dapat diterima berdasarkan titik kritis produksi air dan atau rentang konduktivitas air yang diukur. Dua sensor konduktivitas seharusnya ditempatkan bersama dalam jarak cukup dekat untuk mengukur contoh air yang sama pada kondisi lingkungan yang sama.

Sebagai tambahan untuk metode verifikasi kinerja pada model pengganti tanpa pengaruh suhu, verifikasi kinerja yang mirip dapat dilakukan seperti pada model pengganti suhu untuk menjamin akurasi yang cukup dari alat jika model alat tersebut digunakan untuk analisis kecenderungan atau tujuan lain.

Suhu mempengaruhi pembacaan konduktivitas contoh. Banyak alat yang dapat mengoreksi secara otomatis pembacaan aktual untuk penunjukan nilainya, yang secara teoritis dapat diamati pada suhu nominal 25° . Hal ini khususnya dilakukan menggunakan sensor suhu yang ditempelkan pada sensor konduktivitas dan suatu algoritma pada sirkuit alat. Algoritma pengganti suhu ini mungkin tidak akurat. Nilai konduktivitas yang

digunakan pada metode ini adalah pengukuran pengganti tanpa pengaruh suhu. Pengukuran suhu disyaratkan untuk kinerja pada uji Tahap 1. Uji ini menggunakan sensor suhu eksternal yang diletakkan di dekat sensor konduktivitas yang dapat diterima. Ketepatan pengukuran suhu harus $\pm 2^\circ$.

Prosedur berikut harus dilakukan menggunakan alat yang telah dikalibrasi yang memiliki sel sensor konduktivitas yang tetap yang telah ditetapkan secara akurat dan mempunyai fungsi kompensasi suhu tidak berfungsi. Untuk pengukuran langsung atau tidak langsung kesesuaian alat untuk uji pengendalian mutu juga tergantung pada tempat pengambilan contoh pada sistem pengolahan air. Pemilihan tempat pengambilan contoh pada alat pengolahan air harus menunjukkan kualitas air yang digunakan.

AIR RUAHAN

Prosedur dan uji batas pada bab ini dimaksudkan untuk menguji *Air Murni*, *Air untuk Injeksi*, air untuk hemodialisa, kondensat uap air murni dan monografi lain yang dinyatakan pada bab ini.

Konduktivitas gabungan ion intrinsik dan ion asing berbeda sebagai fungsi dari pH dan menjadi dasar spesifikasi konduktivitas yang digambarkan pada tabel *Tahap 3 (Persyaratan pH dan Konduktivitas)* dan digunakan jika metode uji *Tahap 3* dilakukan. Dua tahap pendahuluan yang dilakukan termasuk dalam uji metode ini. Jika kondisi uji dan batas konduktivitas memenuhi pada tahap pendahuluan, air memenuhi syarat pada pengujian ini. Pengujian *Tahap 3* pada keadaan ini tidak diperlukan. Hanya jika pada tahap uji akhir gagal, contoh dinilai tidak memenuhi syarat uji.

Prosedur

Tahap 1

Tahap 1 dimaksudkan untuk pengukuran langsung atau mungkin digunakan secara tidak langsung pada wadah yang sesuai.

1. Tetapkan suhu dan konduktivitas air menggunakan pembacaan konduktivitas tanpa pengaruh suhu.

2. Menggunakan tabel *Tahap 1 (Persyaratan Suhu dan Konduktivitas)*, dapatkan nilai suhu yang tidak lebih besar dari suhu yang diukur misalnya suhu rendah berikutnya. Nilai konduktivitas yang sesuai dalam tabel ini adalah nilai batas [*Catatan Jangan lakukan interpolasi.*]

3. Jika pengukuran konduktivitas tidak lebih besar dari nilai pada tabel, air memenuhi syarat uji konduktivitas. Jika konduktivitas lebih besar dari nilai pada tabel, lanjutkan ke *Tahap 2*.

Tahap 1 Persyaratan suhu dan konduktivitas
(hanya untuk pengukuran konduktivitas tanpa pengaruh suhu)

Suhu	Persyaratan Konduktivitas ($\mu\text{S/cm}$)
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

Tahap 3 Persyaratan pH dan Konduktivitas
(hanya untuk contoh pada kesetimbangan atmosfer dan suhu)

Suhu	Persyaratan Konduktivitas ($\mu\text{S/cm}$)
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

Tahap 2

4. Masukkan sejumlah air (100 ml atau lebih) ke dalam wadah yang sesuai, aduk. Jika perlu atur suhu, pertahankan pada $25^{\circ}\pm 1^{\circ}$, kocok kuat ukur konduktivitas secara berkala. Jika terjadi perubahan konduktivitas (yang disebabkan penyerapan karbon dioksida dari udara) kurang dari $0,1 \mu\text{S/cm}$ per 5 menit, catat konduktivitas.

5. Jika konduktivitas tidak lebih besar dari $2,1 \mu\text{S/cm}$, air memenuhi syarat uji konduktivitas. Jika konduktivitas lebih besar dari $2,1 \mu\text{S/cm}$, lanjutkan ke Tahap 3.

Tahap 3

6. Lakukan uji penetapan konduktivitas pada langkah 5 selama lebih kurang 5 menit, dengan mempertahankan suhu pada $25^{\circ}\pm 1^{\circ}$. Tambahkan larutan kalium klorida jenuh ke dalam contoh air yang sama ($0,3 \text{ ml}$ per 100 ml zat uji), tentukan pH hingga $0,1$ unit pH terdekat seperti pada *Penetapan pH <1071>*.

7. Mengacu pada tabel *Tahap 3 (Persyaratan pH dan Konduktivitas)*, tetapkan batas konduktivitas pada nilai pH terukur. Jika konduktivitas terukur pada langkah 4 tidak lebih besar dari persyaratan konduktivitas untuk penetapan pH pada langkah 6, air memenuhi syarat uji konduktivitas. Jika konduktivitas terukur lebih besar dari nilai tabel atau di luar rentang $5,0 - 7,0$, air tidak memenuhi syarat uji konduktivitas.

AIR STERIL

Prosedur dan uji batas Air Murni Steril, Air Steril untuk Injeksi, Air Steril untuk Inhalasi dan Air Steril untuk Irigasi dan Monofrafi lain yang dicantumkan pada bab ini. Air steril dibuat dari Air Murni, Air untuk Injeksi yang diketahui memenuhi persyaratan *Air Ruahan* sebelum di simpan dalam wadah. Spesifikasi berisi batas maksimum nilai konduktivitas dengan mempertimbangkan keterbatasan metode pengukuran dan pengambilan dari wadah. Spesifikasi tersebut dan pemilihan volume pengambilan contoh harus ditetapkan dan divalidasi berdasarkan tujuan penggunaan air.

Prosedur

Masukkan sejumlah air ke dalam wadah yang sesuai, aduk. Jika perlu atur suhu, pertahankan pada $25^{\circ}\pm 1^{\circ}$, kocok kuat ukur konduktivitas secara berkala. Jika terjadi perubahan konduktivitas (yang disebabkan penyerapan karbon dioksida dari udara) kurang dari $0,1 \mu\text{S/cm}$ per 5 menit, catat konduktivitas.

Untuk wadah dengan volume 10 ml atau kurang, jika konduktivitas tidak lebih besar dari $25 \mu\text{S/cm}$, air memenuhi syarat. Untuk wadah dengan volume lebih besar dari 10 ml , jika konduktivitas tidak lebih dari $5 \mu\text{S/cm}$, air memenuhi syarat.

KROMATOGRAFI <931>

Teknik pemisahan kromatografi adalah metode pemisahan multi tahap dimana komponen suatu sampel

didistribusikan antara dua fase, yaitu fase diam dan fase gerak. Fase diam dapat berupa padatan atau cairan pendukung pada suatu padatan atau gel. Fase diam dapat dikemas dalam suatu kolom, menyebar sebagai suatu lapisan, didistribusikan sebagai suatu film, atau diaplikasikan oleh teknik lain. Fase gerak dapat berupa gas atau cairan atau fluida superkritikal. Proses pemisahan dapat berupa suatu adsorpsi, distribusi massa (partisi), atau pertukaran ion, atau berdasarkan perbedaan antara sifat fisika kimia suatu molekul, seperti ukuran, massa dan volume. Bagian ini mencakup tentang prosedur umum, definisi dan perhitungan dari parameter umum dan menjelaskan persyaratan umum untuk kesesuaian sistem. Jenis-jenis kromatografi yang digunakan dalam prosedur analisis kualitatif dan kuantitatif dalam Farmakope adalah kromatografi kolom, kromatografi gas, kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis (termasuk kromatografi lapis tipis kinerja tinggi/ KLTKT), dan kromatografi cairan yang diberi tekanan atau yang biasa dikenal dengan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT).

PROSEDUR UMUM

Bagian ini menggambarkan prosedur dasar yang digunakan ketika metode kromatografi terdapat dalam suatu monografi. Prosedur berikut ini harus diikuti kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

KROMATOGRAPHI KERTAS

Fase diam Merupakan lembaran kertas dengan bentuk dan ketebalan yang sesuai. Proses eluasi dapat menaik, dimana fase gerak dibawa oleh kertas melalui gaya kapiler, atau eluasi menurun, dimana fase gerak merambat dengan bantuan gaya gravitasi. Arah kertas sehubungan dengan rambatan fase gerak harus dipertahankan konstan dalam serangkaian kromatogram.

Peralatan Peralatan penting untuk kromatografi kertas terdiri dari bejana kromatografi kedap udara dengan *inlet* untuk memasukkan eluen atau menurunkan tekanan dalam bejana dan rak dari bahan tahan korosi, 5 cm di bawah bagian dalam mulut bejana kromatografi. Rak berfungsi sebagai pendukung untuk palung pelarut dan batang untuk gantungan kertas kromatografi. Bagian bawah bejana kromatografi berisi fase gerak yang telah ditetapkan. Jenuhkan bejana dengan uap fase gerak dengan meletakkan kertas saring yang telah dibasahi fase gerak sepanjang dinding bagian dalam bejana.

Penotolan Zat atau campuran zat yang akan diuji dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Larutan biasanya mengandung 1 - 20 µg senyawa, dengan menggunakan mikropipet yang sesuai, ditotolkan dalam bentuk titik 6-10 mm, dengan jarak totolan tidak kurang dari 3 cm.

Prosedur Kromatografi Kertas Eluasi Menurun:

1. Kertas kromatografi yang telah ditotolkan larutan uji, dimasukkan ke dalam bejana, digantung

menggunakan batang untuk memegang ujung atas kertas dalam palung pelarut. *[Catatan Pastikan posisi kertas yang menggantung tidak menyentuh rak, dinding bejana kromatografi, ataupun larutan dalam bejana kromatografi.]*

2. Bejana kromatografi ditutup rapat, masukkan fase gerak melalui inlet, biarkan sampai bejana kromatografi jenuh dengan uap fase gerak.
3. Kelebihan tekanan dapat dikurangi bila diperlukan, tutup *inlet* dan biarkan fase gerak merambat pada kertas secara menurun sesuai dengan jarak yang telah ditentukan.
4. Keluarkan kertas dari bejana kromatografi.
5. Tandai batas rambat dan keringkan kertas.
6. Amati kromatogram dengan penampak bercak atau sinar UV.

Prosedur Kromatografi Kertas Eluasi Menaik

1. Masukkan fase gerak ke dalam bejana kromatografi.
2. Tutup rapat bejana kromatografi hingga jenuh dengan uap fase gerak. Kelebihan tekanan dapat dikurangi bila diperlukan.
3. Celupkan kertas kromatografi ke dalam fase.
4. Ketika eluasi sampai pada batas yang telah ditentukan, keluarkan kertas kromatografi dan keringkan.
5. Amati kromatogram dengan penampak bercak atau sinar UV.

KROMATOGRAPHI LAPIS TIPIS

Fase diam Berupa lapisan tipis, kering merata, terbuat dari bahan serbuk halus dilapiskan secara akurat pada suatu kaca, plastik, atau lempeng aluminium (umumnya semua disebut lempeng). Fase diam dari lempeng kromatografi lapis tipis (KLT) mempunyai ukuran partikel rata-rata 10 - 15 µm, dan KLTKT mempunyai ukuran partikel rata-rata 5 µm. Lempeng komersial dengan zona *preadsorbent* dapat digunakan apabila spesifikasinya sesuai dengan monografi. Sampel ditotolkan pada daerah *preadsorbent* dikembangkan dalam pita pendek yang tajam pada *interface preadsorbent-sorbent*. Pemisahan dicapai berdasarkan adsorpsi, partisi, atau kombinasi dari keduanya, tergantung pada jenis partikel dari fase diamnya.

Peralatan Bejana kromatografi harus *inert*, transparan, dengan spesifikasi sebagai berikut: bagian bawah datar atau “*twin trough*”, tutup rapat, dan ukurannya sesuai dengan lempeng. Bejana kromatografi ditandai dengan paling tidak satu dindingnya dimasukkan kertas saring. Fase gerak atau pelarut pengembang yang sesuai ditambahkan ke dalam bejana kromatografi, setelah impregnasi kertas saring, lempeng dengan ukuran yang tepat dapat digunakan. Bejana kromatografi ditutup dan dibiarkan jenuh *[Catatan Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, pemisahan kromatografi dilakukan pada kondisi bejana yang jenuh.]*

Deteksi Untuk pengamatan lakukan dengan lampu UV gelombang pendek (254 nm) dan UV gelombang panjang (365 nm). Berbagai penampak bercak dapat digunakan.

Penoolan Totolkan larutan pada permukaan lempeng dengan volume penotolan yang telah ditentukan untuk memperoleh totolan dengan diameter 2 - 5 mm (1-2 mm pada lempeng KLTKT) atau bentuk pita 10 - 20 mm x 1 - 2 mm (5 - 10 mm x 0.5 - 1 mm pada lempeng KLTKT) dengan jarak yang telah ditetapkan dari tepi bawah dan sisi samping lempeng. *[Catatan Selama proses eluasi, posisi penotolan harus sedikitnya 5 mm (KLT) atau 3 mm (KLTKT) di atas permukaan fase gerak.]*

Larutan ditotolkan secara paralel dari tepi bawah lempeng dengan jarak antara 2 titik pusat penotolan tidak kurang dari 10 mm dan 5 mm pada lempeng KLTKT. Untuk penotolan berupa pita, jarak antara 2 ujung pita tidak kurang dari 4 mm dan 2 mm pada lempeng KLTKT, kemudian biarkan kering.

Prosedur:

1. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, pastikan titik atau pita hasil penotolan di atas permukaan fase gerak.
2. Tutup bejana kromatografi.
3. Biarkan fase gerak merambat hingga batas yang ditetapkan, tigaperempat tinggi lempeng atau jarak sesuai pada monografi.
4. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan.
5. Deteksi kromatogram sesuai prosedur.
6. Tentukan harga R_f bercak.
7. Identifikasi sementara dapat dibuat dengan mengamati harga R_f bercak dibandingkan dengan baku. Perbandingan visual dari ukuran atau intensitas bercak atau zona dapat digunakan untuk perkiraan semikuantitatif. Pengukuran kuantitatif dapat dilakukan secara densitometri.

KROMATOGRAFI KOLOM

Alat Terdiri dari tabung kromatografi dan sebuah batang pemampat yang diperlukan untuk memadatkan wol kaca atau kapas pada dasar tabung jika diperlukan, serta untuk memadatkan zat penjerap atau campuran zat penjerap dan air secara merata di dalam tabung. Kadangkala digunakan cakram kaca berpori yang melekat pada dasar tabung untuk menyangga isinya. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tabung berbentuk silinder dan terbuat dari kaca. Sebuah keran dengan diameter yang lebih kecil menyatu dengan tabung pada ujung bawah tabung utama atau disambung menggunakan suatu sambungan anti bocor. Ukuran kolom bervariasi; kolom yang umum digunakan dalam analisis farmasi mempunyai diameter dalam 10 - 30 mm dan panjang 150 - 400 mm, tidak termasuk keran. Keran, umumnya mempunyai diameter dalam 3 - 6 mm. Batang pemampat merupakan suatu batang silinder, melekat kuat pada sebuah tangkai yang terbuat dari plastik, kaca, baja tahan karat, atau aluminium, kecuali bila dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Tangkai batang

pemampat biasanya mempunyai diameter lebih kurang 1 mm lebih kecil dari diameter dalam kolom dan panjang minimal 5 cm melebihi panjang efektif kolom.

A. Kromatografi Kolom Adsorpsi

Zat penjerap (misalnya alumina atau silika gel yang telah diaktifkan, tanah diatomae terkalsinasi, atau tanah silika yang dimurnikan untuk kromatografi) dalam keadaan kering atau sebagai bubur, dimampatkan ke dalam tabung kromatografi kaca atau kuarsa. Zat uji yang dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarut, dituangkan ke dalam kolom, dan dibiarkan mengalir ke dalam zat penjerap. Zat berkhasiat diadsorpsi dari larutan secara kuantitatif oleh bahan penjerap berupa pita sempit pada permukaan atas kolom. Dengan penambahan pelarut lebih lanjut melalui kolom, pita bergerak oleh gaya gravitasi atau dengan memberikan tekanan. Masing-masing zat bergerak turun dengan kecepatan tertentu, sehingga terjadi pemisahan dan diperoleh kromatogram. Laju gerakan zat dipengaruhi oleh sejumlah variabel, misalnya daya adsorpsi zat penjerap, ukuran partikel dan luas permukaan, sifat dan polaritas pelarut, tekanan yang digunakan dan suhu sistem kromatografi.

Jika senyawa yang terpisah berwarna atau berfluoresensi di bawah cahaya ultra violet, kolom penjerap dapat dikeluarkan dan dengan cara memotong melintang, lapisan yang diperlukan dapat dipisahkan. Senyawa yang dikehendaki diekstraksi dari tiap lapisan dengan pelarut yang sesuai.

Jika senyawa tidak berwarna, letaknya dapat diketahui dengan cara memberi warna atau menyemprot kolom yang telah dikeluarkan dengan pereaksi yang dapat membentuk warna. Zat radioaktif yang dikromatografi dapat diketahui letaknya dengan menggunakan pencacah Geiger-Muller atau yang sejenis. Tabung plastik yang jernih terbuat dari bahan seperti nilon, yang bersifat inert terhadap kebanyakan pelarut dan transparan terhadap cahaya ultra violet gelombang pendek, dapat diisi zat penjerap dan digunakan sebagai kolom kromatografi. Kolom semacam ini dapat disayat dengan pisau yang tajam, tanpa mengeluarkan isi kolom dari tabungnya. Jika digunakan zat penjerap yang berfluoresensi, kolom dapat ditandai di bawah cahaya ultra violet sebelum disayat.

Kromatogram yang sering digunakan, diperoleh dengan prosedur mengalirkan pelarut melalui kolom sehingga obat yang dipisahkan keluar bersama pelarut, ini disebut eluat. Kadar obat di dalam eluat dapat ditetapkan dengan metode titrasi, spektrofotometri, kolorimetri, atau pelarutnya dapat diuapkan, sehingga diperoleh obatnya dalam keadaan lebih kurang murni. Jika terdapat zat berkhasiat yang kedua, elusi dapat dilanjutkan dengan pelarut yang sama atau pelarut lain yang mempunyai daya elusi yang lebih kuat. Efisiensi pemisahan dapat diperoleh melalui uji kromatografi lapis tipis pada masing-masing fraksi.

Pada keadaan tertentu digunakan cara yang dimodifikasi untuk menambahkan campuran pada kolom. Obat dalam bentuk padat, misalnya serbuk tablet tanpa pemisahan dari eksipien dicampur dengan sebagian zat penjerap dan dimasukkan ke dalam bagian atas kolom.

Selanjutnya aliran pelarut membawa obat turun dengan cara seperti yang diuraikan di atas.

B. Kromatografi Kolom Partisi

Pada kromatografi partisi, zat yang harus dipisahkan terbagi ke dalam dua cairan yang tidak bercampur. Salah satu cairan sebagai fase diam, disalutkan pada *penyangga padat*, sehingga mempunyai area permukaan sangat luas yang bersentuhan dengan fase gerak. Kontak cairan dengan cairan secara berturutan dan berulang kali, menghasilkan efisiensi pemisahan yang tidak dapat dicapai dengan cara ekstraksi cair-cair biasa.

Penyangga padat umumnya bersifat polar, dan fase diam yang teradsorpsi bersifat lebih polar dari pada fase gerak. *Penyangga padat* yang banyak digunakan adalah tanah silika dengan ukuran partikel yang sesuai sehingga fase gerak dapat mengalir dengan baik. Pada kromatografi partisi fase balik, fase diam yang teradsorpsi bersifat kurang polar dari pada fase gerak dan zat penjerap dibuat non-polar dengan perlakuan yang sesuai menggunakan pereaksi silanisasi, seperti diklorodimetilsilan, sehingga dihasilkan tanah silika yang tersilanisasi untuk kromatografi.

Contoh yang akan dikromatografi umumnya dimasukkan ke dalam sistem kromatografi menggunakan salah satu dari dua cara berikut: (a) Larutan uji dalam sejumlah kecil fase gerak dimasukkan melalui bagian atas kolom, atau, (b) Larutan uji dalam sejumlah kecil fase diam dicampur dengan *penyangga padat* dan dimasukkan ke dalam kolom sebagai lapisan di atas campuran fase diam dan zat penjerap.

Eluasi dilakukan dengan pelarut yang mengalir seperti disebutkan sebelumnya. Umumnya sebelum digunakan, fase gerak dijenuhkan dahulu dengan fase diam.

Pada kromatografi partisi cair-cair yang konvensional, derajat partisi suatu senyawa tertentu diantara dua fase cair dinyatakan sebagai koefisien partisi atau koefisien distribusi. Dalam hal senyawa yang terdisosiasi, distribusi dapat diatur dengan modifikasi pH, tetapan dielektrik, kekuatan ion, serta sifat-sifat lain dari kedua fase tersebut. Eluasi selektif dari komponen-komponen suatu campuran dapat dicapai dengan mengubah fase gerak sampai diperoleh koefisien partisi yang lebih baik atau dengan mengubah pH fase diam secara *in situ* dengan suatu fase gerak, yang terdiri dari larutan asam atau basa yang sesuai dalam pelarut organik.

Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, maka penetapan kadar dan pengujian, yang menggunakan kromatografi kolom partisi, dilakukan menurut metode umum.

Penyangga padat Gunakan tanah silika yang telah dimurnikan. Pada kromatografi kolom partisi fase balik, gunakan tanah silika yang tersilanisasi untuk kromatografi.

Fase diam Gunakan pelarut atau larutan yang tertera dalam masing-masing monografi. Jika digunakan campuran cairan sebagai *fase diam*, campurkan cairan tersebut sebelum diadsorpsikan pada *penyangga padat*.

Fase gerak Gunakan pelarut atau larutan yang tertera dalam masing-masing monografi. Jenuhkan dengan air, jika *fase diam* merupakan larutan dalam air, jika *fase diam* merupakan cairan organik polar, jenuhkan dengan cairan tersebut.

Pembuatan Kolom Kromatografi Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tabung kromatografi mempunyai diameter dalam lebih kurang 22 mm dan panjang 200 - 300 mm, tanpa cakram kaca berpori. Pada tabung ini dihubungkan tabung pengalir tanpa keran, dengan diameter dalam lebih kurang 4 mm dan panjang lebih kurang 50 mm. Mampatkan segumpal wol kaca halus pada dasar tabung. Masukkan *fase diam* dengan volume tertentu, dalam gelas piala berukuran 100 ml sampai 250 ml. Tambahkan sejumlah tertentu *penyangga padat* dan campur hingga homogen. Masukkan campuran ini ke dalam tabung kromatografi dan mampatkan dengan tekanan sedang, agar diperoleh massa yang homogen. Jika jumlah *penyangga padat* ditentukan lebih dari 3 g, masukkan campuran ke dalam kolom sedikit demi sedikit dan mampatkan setiap penambahan sampai habis. Jika untuk penetapan kadar atau pengujian diperlukan kolom bersegmen banyak dengan *fase diam* yang berlainan untuk masing-masing segmen, lakukan pemampatan setiap penambahan tiap segmen, kemudian langsung ditambahkan segmen berikutnya.

Jika larutan uji dicampurkan dengan *fase diam*, masukkan secara kuantitatif ke dalam tabung, dengan membilas gelas piala yang dipakai untuk membuat campuran yang akan diuji dengan suatu campuran yang terdiri dari lebih kurang 1 g *penyangga padat* dan beberapa tetes pelarut yang dipakai untuk membuat larutan uji.

Mampatkan segumpal wol kaca halus di atas kolom. *Fase gerak* mengalir melalui kolom dengan laju alir sedang atau menetes perlahan-lahan jika menggunakan kromatografi fase balik.

Prosedur Masukkan *fase gerak* ke dalam ruang kosong di atas kolom dan biarkan mengalir melalui kolom oleh gaya gravitasi. Bilas ujung kolom kromatografi dengan lebih kurang 1 ml *fase gerak* sebelum mengubah komposisi *fase gerak* dan sesudah selesai eluasi. Jika zat uji ditambahkan pada kolom sebagai larutan dalam *fase gerak*, biarkan agar seluruhnya melalui isi kolom, kemudian tambahkan sejumlah kecil *fase gerak* beberapa kali, tiap kali biarkan pelarut mengalir seluruhnya melewati kolom, sebelum menambahkan sisa *fase gerak*. Bila pada penetapan kadar atau pengujian, dikehendaki pemakaian kolom kromatografi ganda yang dihubungkan secara seri serta penambahan *fase gerak* dalam jumlah terbagi, biarkan tiap bagian tersebut seluruhnya melewati kolom, dan bilas ujungnya tiap kali dengan *fase gerak*, sebelum penambahan sisa pelarut berikutnya.

KROMATOGRAFI GAS (KG)

Fase diam cair Jenis ini dipakai dalam kolom kemasan dan kolom kapiler.

Kolom Kemasan KG Fase diam cair disalutkan pada penyangga padat yang *inert* dan halus, seperti tanah diatome, polimer berpori, atau karbon grafit, yang dikemas ke dalam kolom dengan diameter dalam 2 - 4 mm dan panjang 1 - 3 m.

Fase diam padat Jenis ini dipakai hanya untuk kolom kemasan. Pada kolom ini fase padat sebagai adsorben aktif, seperti alumina, silika, atau karbon, di kemas ke dalam kolom. Resin berpori poliaromatik yang digunakan pada kolom kemasan, tidak ditutupi dengan fase cair. [Catatan Kolom kemasan dan kolom kapiler harus disetimbangkan sebelum digunakan sampai garis dasar dan parameter lain telah stabil.]

Peralatan Kromatografi gas terdiri dari sumber gas pembawa, injektor, kolom, detektor, dan perangkat perekam. Injektor, kolom dan detektor dikontrol suhunya dan berbeda untuk setiap analisa. Jenis gas pembawa yaitu helium, nitrogen, atau hidrogen, tergantung kolom dan detektor yang digunakan. Jenis detektor yang digunakan tergantung senyawa yang dianalisa dan ditentukan dalam masing-masing monografi. Luaran detektor dibaca sebagai fungsi waktu, sedangkan respon alat diukur sebagai luas puncak atau tinggi puncak dan dibaca sebagai fungsi dari jumlah.

Program Suhu Panjang dan kualitas dari pemisahan KG dapat dikontrol dengan cara mengubah suhu pada kolom kromatografi. Jika diperlukan, program suhu tercantum pada masing-masing monografi dalam bentuk tabel. Pada tabel dicantumkan suhu awal, rentang perubahan suhu, suhu akhir, dan waktu retensi pada saat suhu akhir.

Prosedur

1. Lakukan kesetimbangan kolom, injektor, dan detektor dengan aliran gas pembawa sampai tercapai sinyal yang konstan.
2. Suntikkan sampel melalui septum injektor atau gunakan autosampler.
3. Mulia program suhu.
4. Rekam kromatogram.
5. Lakukan analisis seperti tertera pada masing-masing monografi.

KROMATOGRAFI CAIR (KC)

Istilah kromatografi cair, yang digunakan dalam Farmakope Indonesia adalah kromatografi cair tekanan tinggi atau kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). KC merupakan teknik pemisahan berdasarkan fase diam berupa padatan dan fase gerak berupa cairan.

Fase diam Pemisahan dicapai melalui partisi, adsorpsi, atau proses pertukaran ion tergantung jenis fase diam yang digunakan. Fase diam yang umumnya digunakan adalah silika yang dimodifikasi atau butiran polimerik. Butiran dibuat dengan penambahan hidrokarbon rantai panjang. Jenis fase diam yang diperlukan dalam suatu pengujian dinyatakan dalam masing-masing monografi dan ditunjukkan oleh tanda “L” (lihat juga bagian Kolom Kromatografi, di bawah). Ukuran dari partikel sering disebutkan dalam monografi. Perubahan dalam jenis fase diam dan ukuran diatur dalam bagian *Kesesuaian Sistem*.

Kolom Kromatografi Bagian kolom termasuk baja tahan karat, baja tahan karat berlapis dan kolom polimer diisi dengan fase diam. Panjang dan diameter dalam kolom mempengaruhi pemisahan, selanjutnya ukuran kolom terdapat dalam masing-masing monografi. Perubahan dalam ukuran kolom didiskusikan pada bagian *Kesesuaian Sistem* pada bab ini. Lihat bagian *Kolom Kromatografi* untuk informasi lebih lanjut

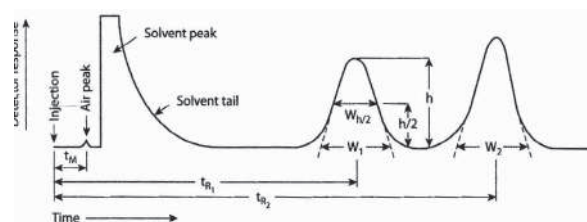
Fase gerak Fase gerak merupakan pelarut atau campuran pelarut seperti tertera dalam masing-masing monografi.

Peralatan Kromatografi cair terdiri dari wadah berisi fase gerak, pompa untuk mendorong fase gerak masuk ke dalam sistem dengan tekanan tinggi, injektor untuk memasukkan sampel ke dalam fase gerak, kolom kromatografi, detektor, dan perangkat pengumpul data.

Eluasi Gradien Perubahan komposisi fase gerak selama proses kromatografi disebut eluasi gradien atau program pelarut. Profil eluasi gradien terdapat dalam masing-masing monografi sebagai tabel gradien, yang mana diatur waktu dan perubahan komposisi fase gerak.

Prosedur :

1. Setimbangkan kolom dan detektor dengan fase gerak dengan laju alir tertentu sampai di capai kondisi konstan.
2. Suntikkan sampel melalui injektor, atau gunakan autosampler.
3. Program gradien dimulai.
4. Rekam kromatogram
5. Analisa kromatogram.



Gambar 1. Pemisahan kromatografi dua bahan

Kromatografi Eksklusi-ukuran

Kromatografi eksklusi-ukuran adalah KCKT yang memisahkan molekul di dalam larutan berdasarkan

ukurannya. Metode kromatografi eksklusi-ukuran dibagi atas metode kromatografi perembesan (permeasi) gel dan metode kromatografi penyaringan (filtrasi) gel. Kromatografi perembesan (permeasi) gel menggunakan fase gerak organik non-polar dan kemasan hidrofilik. Kromatografi penyaringan (filtrasi) gel menggunakan fase gerak yang mengandung air dan kemasan hidrofobik. Sampel dimasukkan ke dalam kolom yang berisi bahan pengemas gel atau partikel berpori dan dibawa melewati kolom oleh fase gerak. Pemisahan ukuran molekul terjadi melalui pertukaran berulang molekul zat terlarut antara pelarut fase gerak dan pelarut yang sama di dalam fase diam dalam pori-pori bahan pengisi kolom. Rentang ukuran pori dari bahan pengisi menentukan rentang ukuran molekul dimana pemisahan akan terjadi.

Molekul yang cukup kecil akan masuk ke seluruh ruang pori dan mengeluasi pada volume total permeasi, V_T . Molekul yang lebih besar dari ukuran maksimum pori bahan pengisi akan bermigrasi sepanjang kolom hanya melalui ruang di antara partikel bahan pengisi tanpa ditahan dan dieluasi pada volume eksklusi, V_0 (volume kosong). Pemisahan berdasarkan ukuran molekul terjadi antara volume eksklusi dan volume total permeasi, pemisahan biasanya terjadi pada bagian dua per tiga rentang ini.

Alat Bagian dari kromatografi seperti tertera pada KCKT.

Kolom Jika diperlukan, kolom dilengkapi dengan pengatur suhu. Kolom diisi dengan bahan pemisah yang mampu melakukan fraksinasi ukuran molekular yang rentangnya sesuai dan fase gerak dapat mengalir dengan laju yang tetap. Satu ujung kolom biasanya dilengkapi dengan alat yang sesuai untuk memasukkan sampel, misalnya adaptor laju, syring melalui septum atau katup injeksi dan juga dapat dihubungkan pada pompa yang sesuai untuk mengontrol aliran fase gerak. Sebagai alternatif sampel dapat langsung dimasukkan ke dalam permukaan yang rata atau bila sampel lebih pekat dari fase gerak dapat dimasukkan bersamaan fase gerak. Bahan pengisi dapat berupa penyangga lunak seperti gel mengembang atau penyangga padat seperti kaca, silika atau pelarut yang sesuai, polimer organik berikatan silang. Penyangga padat biasanya memerlukan sistem bertekanan yang memberikan pemisahan lebih cepat. Fase gerak dipilih berdasarkan jenis sampel, media pemisahan dan metode deteksi.

Detektor Saluran luaran dari kolom biasanya dihubungkan dengan detektor yang sesuai yang dilengkapi dengan suatu perekam otomatis untuk memantau kadar relatif komponen yang dipisahkan dari sampel. Detektor didasarkan pada sifat fotometri, refraktometri atau luminesen (lihat *Detektor* pada KCKT). Jika perlu dapat dipasang suatu pengumpul fraksi otomatis.

Prosedur Sebelum melakukan pemisahan, bahan pengemas dijenuhkan dan kolom dilapisi sesuai dengan monografi atau berdasarkan instruksi dari pabrik. Jika perlu, lakukan prosedur untuk verifikasi kesesuaian sistem seperti tertera pada masing-masing monografi. Efisiensi kolom dapat dievaluasi dari jumlah lempeng

teoritis, N (lihat *interpretasi kromatogram*). Sifat komponen yang dieluasi dalam kolom tertentu dinyatakan dengan koefisien distribusi, K_D , yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{(V_1 - V_0)}{(V_T - V_0)}$$

V_0 , V_T dan V_1 adalah volume retensi untuk komponen yang tidak tertahan, komponen yang tertahan di dalam pori-pori peyangga dan komponen yang diuji. Masing-masing volume retensi diukur dari saat penyuntikan sampai puncak maksimum.

Penetapan Komponen Relatif terhadap Komposisi dari Campuran Lakukan pengujian dengan kondisi seperti tertera pada masing-masing monografi. Amati elusi dari komponen secara terus-menerus dan ukur luas puncak. Jika semua komponen yang diuji menunjukkan respon yang setara terhadap sifat fisika-kimia yang dimonitor (misalnya, jika komponen menunjukkan sifat absorptivitas), maka hitung jumlah relatif masing-masing komponen dengan membagi luas puncak dengan jumlah seluruh luas puncak komponen yang diuji. Jika respon tidak setara, hitung komposisi relatif komponen dengan kurva kalibrasi yang diperoleh dari prosedur kalibrasi seperti tertera pada masing-masing monografi.

Penetapan bobot molekul Kromatografi eksklusi-ukuran digunakan untuk menetapkan bobot molekul komponen uji dengan membandingkan terhadap baku kalibrasi yang tertera pada masing-masing monografi. Buat kurva kalibrasi antara volume retensi baku terhadap logaritma bobot molekul. Buat garis yang menggambarkan hubungan antara eksklusi dengan batas permeasi total untuk media pemisahan khusus. Dari kurva kalibrasi dapat diperkirakan bobot molekul komponen zat uji. Kalibrasi ini absah hanya untuk sistem larutan-pelarut dari makro molekul yang digunakan dalam kondisi penetapan yang telah ditetapkan.

Penetapan distribusi bobot molekul polimer Bahan yang digunakan untuk kalibrasi dan metode yang digunakan untuk penetapan dari distribusi bobot molekul polimer seperti tertera pada masing-masing monografi. Perbandingan sampel dinyatakan absah hanya jika hasil yang diperoleh dalam kondisi penetapan yang sama.

DEFINISI DAN INTERPRETASI KROMATOGRAM

Kromatogram Kromatogram adalah grafik yang mewakili respons detektor, konsentrasi suatu analit dalam *effluent*, atau jumlah lain yang digunakan untuk menghitung konsentrasi *effluent* terhadap volume *effluent* atau waktu. Pada kromatografi planar, kromatogram dapat berupa kertas atau lapisan yang memiliki bercak yang terpisah.

Gambar 1 Mewakili tipe pemisahan kromatografi dari dua senyawa, 1 dan 2. t_{R1} dan t_{R2} adalah waktu retensi, dan h adalah tinggi, $h/2$ adalah setengah tinggi, dan $Wh/2$ adalah luas pada setengah tinggi, untuk puncak 1. W_1 dan W_2 adalah luas puncak 1 dan 2 dihitung dari garis dasar.

Puncak udara dalam kromatogram gas berhubungan dengan batas pelarut di dalam kromatografi cair. Waktu retensi dari puncak udara atau komponen yang tidak tertahan, dilambangkan dengan t_M .

Dwell Volume (D) Disebut juga *gradient delay volume* adalah volume antara titik awal fase gerak dan ujung kolom.

Hold-Up Time (t_M) Adalah waktu yang diperlukan untuk eluasi senyawa yang tidak ditahan di kolom (lihat gambar 1), ditunjukkan sebagai udara atau puncak pelarut yang tidak ditahan, dengan skala garis dasar dalam menit.

Hold-Up Volume (V_M) Volume fase gerak yang dibutuhkan untuk eluasi komponen yang tidak ditahan. Dapat dihitung dari *hold up time* dan laju alir F , dalam mm per menit:

$$V_M = t_M \times F$$

Pada kromatografi eksklusi, digunakan simbol V_o .

Jumlah Lempeng Teoritis (N) Adalah pengukuran efisiensi kolom. Untuk Puncak Gaussian, dihitung dengan rumus:

$$N = 16 \left(\frac{t_R}{W} \right)^2$$

t_R adalah waktu retensi suatu senyawa, dan W adalah luas puncak dari dasar, diperoleh dari perhitungan garis lurus disamping puncak ke garis dasar. Nilai N tergantung dari senyawa pada hasil kromatogram sesuai dengan kondisi operasional. Seperti laju alir dan suhu dari fase gerak atau gas pembawa, kualitas dari kemasan kolom, dan keseragaman pengemasan kolom, dan pada kolom kapiler, ketebalan dari film fase diam dan diameter internal serta panjang kolom.

Ketika integrator elektronik digunakan, sesuai untuk menentukan jumlah lempeng teoritis, berdasarkan rumus :

$$N = 5,54 \left(\frac{t_R}{W_{h/2}} \right)^2$$

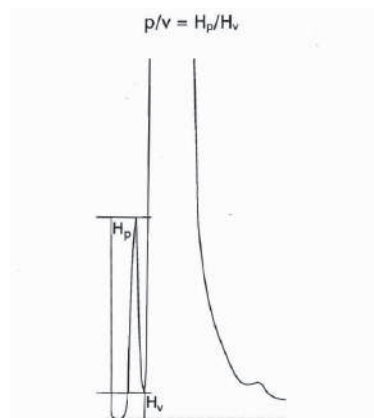
$W_{h/2}$ adalah luas puncak pada setengah tinggi puncak. Bagaimanapun, adanya perbedaan persepsi, hanya rumus dengan luas puncak dari garis dasar yang digunakan.

Puncak adalah bagian dari kromatogram dari respons detektor ketika senyawa tunggal elusi dari kolom. Apabila pemisahan tidak lengkap, dua atau lebih komponen bisa jadi terelusi sebagai puncak yang pecah.

Perbandingan Puncak terhadap lembah (p/v) Nilai p/v digunakan sebagai kriteria kesesuaian sistem dalam pengujian untuk zat terkait ketika garis dasar untuk pemisahan antara dua puncak tidak tercapai. Gambar 2 merupakan pemisahan sebagian dari dua zat, dimana H_p adalah tinggi dihitung dari tinggi puncak terkecil diatas

garis dasar dan H_v adalah tinggi dihitung dari titik terendah antara dua puncak yang terpisah dari garis dasar.

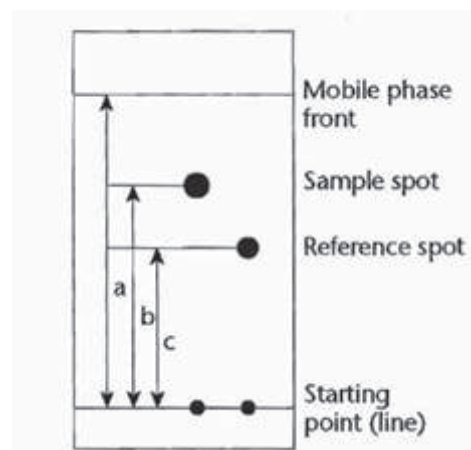
$$\frac{p}{v} = \frac{H_p}{H_v}$$



Gambar 2. Penetapan perbandingan puncak terhadap lembah

Hambatan relatif (R_{ret}) adalah perbandingan dari jarak yang ditempuh oleh analit terhadap jarak yang ditempuh oleh senyawa pembanding (lihat Gambar 3) dan digunakan dalam kromatografi planar.

$$R_{ret} = \frac{b}{c}$$



Gambar 3. Tipe kromatografi planar.

Retensi relatif (r) Adalah perbandingan dari waktu retensi suatu komponen relatif terhadap komponen lainnya yang digunakan sebagai pembanding yang sesuai pada kondisi yang sama.

$$R = \frac{t_{R2} - t_M}{t_{R1} - t_M}$$

t_{R2} adalah waktu retensi diukur dari titik injeksi suatu senyawa target, t_{R1} adalah waktu retensi diukur dari titik injeksi senyawa yang digunakan sebagai pembanding, dan t_M adalah waktu retensi dari marker yang tidak teretensi pada kondisi percobaan yang sama pada kolom yang sama.

Waktu Retensi Relatif (WRR) Atau dikenal sebagai retensi relatif yang tidak diatur. Di dalam FI biasanya dikenal dengan istilah retensi relatif yang tidak diatur, kecuali jika dinyatakan lain.

$$WRR = \frac{t_{R2}}{t_{R1}}$$

Simbol r_G juga dapat digunakan untuk melambangkan retensi relatif yang tidak diatur.

Simpangan Baku Relatif (SBR) dalam persentase

$$\%SBR = \frac{100}{x} \left[\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1} \right]^{1/2}$$

Faktor hambatan (R_F) Adalah perbandingan dari jarak yang ditempuh dari pusat bercak terhadap jarak keseluruhan yang ditempuh oleh fase gerak dan digunakan dalam kromatografi planar. Dengan menggunakan simbol dalam Gambar 3 :

$$R_F = \frac{b}{a}$$

Faktor retensi (k') : juga dikenal dengan sebutan faktor kapasitas (k'). Didefinisikan sebagai:

$$k = \frac{\text{jumlah zat dalam fase diam}}{\text{jumlah zat dalam fase gerak}}$$

Atau

$$k = \frac{\text{waktu tempuh zat dalam fase diam}}{\text{waktu tempuh zat dalam fase gerak}}$$

Faktor retensi suatu komponen dapat ditentukan dari kromatogram :

$$k = \frac{(t_R - t_M)}{t_M}$$

Waktu retensi (t_R) Pada kromatografi cair dan kromatografi gas, waktu retensi, t_R , didefinisikan sebagai waktu yang ditempuh antara proses injeksi sampel dan munculnya puncak maksimum sebagai respons dari zona sampel yang terelusi. Kromatogram waktu retensi merupakan karakteristik suatu senyawa tapi tidak khas. Adanya waktu retensi suatu sampel dan zat pembanding dapat digunakan sebagai kriteria sebagian dalam

pembuatan dan profil identifikasi tapi bisa jadi tidak cukup hanya untuk identifikasi. Waktu retensi absolut yang diberikan oleh senyawa berbeda dari kromatogram satu dengan lainnya.

Volume Retensi (V_R) Adalah volume fase gerak yang dibutuhkan untuk mengelusi suatu komponen. Dapat dihitung dari waktu retensi dan laju alir dalam mL per menit:

$$V_R = t_R \times F$$

Resolusi (R_s) Adalah pemisahan antara dua komponen dalam suatu campuran, dihitung dengan :

$$R_s = 2 \frac{(t_{R1} - t_{R2})}{W_1 + W_2}$$

t_{R2} dan t_{R1} adalah waktu retensi dari dua komponen, dan W_2 dan W_1 adalah luas puncak dihitung dari lebar dan tinggi puncak diukur dengan garis lurus disamping puncak dari garis dasar.

Apabila integrasi elektronik digunakan, rumus yang sesuai untuk menentukan resolusi adalah :

$$R_s = 1,18 \frac{(t_{R1} - t_{R2})}{(W_{1,h/2} + W_{2,h/2})}$$

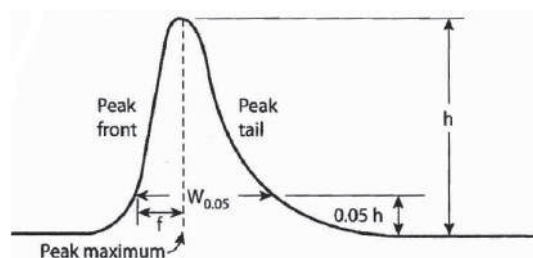
Faktor pemisahan (α) Adalah retensi relatif yang dihitung untuk dua puncak yang berdekatan (ketentuan, nilai faktor pemisahan selalu >1) :

$$A = \frac{k_2}{k_1}$$

Faktor simetri (A_s) Faktor simetri dikenal juga dengan sebutan *faktor ikutan* suatu puncak (lihat gambar 4) dihitung dengan :

$$A_s = \frac{W_{0,005}}{2f}$$

$W_{0,005}$ adalah lebar puncak pada 5% tinggi dan f adalah jarak dari puncak maksimum terhadap tepi puncak, jarak diukur dari titik 5% tinggi puncak dari garis dasar



Gambar 4. Puncak kromatografi asimetri

Faktor ikutan (T) lihat bagian faktor simetri.

Kesesuaian Sistem

Uji kesesuaian sistem adalah bagian integral dari metode kromatografi cair dan kromatografi gas. Uji ini digunakan untuk verifikasi bahwa sistem kromatografi memadai untuk analisis tersebut.

Faktor yang mempengaruhi kondisi kromatografi adalah sebagai berikut :

- Komposisi, kekuatan ion, suhu, dan pH fase gerak
- Laju alir, ukuran kolom, suhu kolom, dan tekanan
- Karakteristik fase diam, termasuk jenis pendukung kromatografi (berbahan partikel dan monolitik), partikel atau ukuran berpori besar, porositas dan permukaan area tertentu.
- Fase terbalik dan modifikasi permukaan lain suatu fase diam, modifikasi bahan kimia yang luas (seperti *end-capping*, *loading carbon*, dan lain-lain.)

Resolusi, R_s , adalah fungsi dari jumlah lempeng teoritis, N (juga disebut efisiensi), faktor pemisahan, α , dan faktor kapasitas, k . [Catatan Semua istilah dan simbol didefinisikan pada bagian sebelumnya Definisi dan Interpretasi Kromatogram.] Untuk fase gerak dan fase diam yang diberikan, N dapat ditentukan untuk memastikan bahwa elusi komponen yang dekat terpisah satu sama lainnya, untuk menetapkan kekuatan pemisahan secara umum dalam suatu sistem, dan untuk memastikan bahwa pembandingan internal terpisah dari senyawa obat. Hal ini adalah cara yang sedikit dipercaya untuk memastikan resolusi dibanding pengukuran langsung. Efisiensi kolom adalah bagian, dari refleksi ketajaman suatu puncak, sangat penting untuk mendeteksi komponen kecil.

Injeksi berulang larutan baku atau larutan baku lainnya perlu dilakukan untuk mengetahui apakah memenuhi persyaratan presisi. Kecuali jika dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, data dari 5 injeksi berulang suatu analit digunakan untuk menghitung, Simpangan Baku Relatif, %SBR, apabila persyaratannya adalah 2,0% atau kurang; dan data dari 6 injeksi berulang digunakan apabila persyaratan untuk SBR lebih dari 2,0%.

Untuk penetapan dalam monografi zat obat, dimana nilai untuk zat murni adalah 100%, dan tidak ada ketentuan maksimum untuk SBR, %SBR yang dibolehkan dihitung untuk injeksi berulang dari larutan baku adalah:

$$\%SBR = \frac{KB\sqrt{n}}{t_{90\%,n-1}}$$

K adalah konstanta (0,349), didapat dari persamaan:

$$K = (0,6/\sqrt{2}) \times (t_{90\%, 5/\sqrt{6}})$$

dimana $0,6/\sqrt{2}$ mewakili persentase SBR yang dibutuhkan setelah enam kali injeksi untuk $B = 1,0$; B adalah batas atas dinyatakan dalam definisi masing-masing monografi

minus 100%, n adalah jumlah replikasi injeksi suatu larutan pembandingan ($3 \leq n \leq 6$); dan $t_{90\%,n-1}$ adalah *Students t* pada level kemungkinan 90% (dua sisi) dengan $n-1$ derajat kebebasan.

Kecuali jika dinyatakan lain yang telah ditentukan, SBR maksimum yang dibolehkan tidak boleh melampaui nilai yang ditetapkan seperti tertera pada tabel persyaratan keberulangan.

Persyaratan Simpangan baku Relatif (SBR)

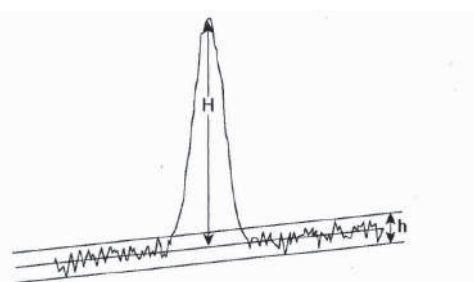
	Jumlah masing-masing injeksi			
	3	4	5	6
B(%)	Nilai SBR maksimal yang dibolehkan			
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06
3,0	0,62	0,89	1,10	1,27

Faktor simetri, A_s , ukuran simetri suatu puncak, adalah satuan untuk puncak yang sangat simetris, dan nilainya meningkat selama *tailing* bertambah (lihat Gambar 4). Pada beberapa kasus, nilai yang kurang dari kesatuan dapat diamati. Simetri suatu puncak menjauh dari angka 1, integrasi, dan oleh karena itu presisi menjadi kurang dipercaya.

Perbandingan *signal to noise* (S/N) berguna untuk parameter kesesuaian sistem. S/N dapat dihitung sebagai berikut :

$$\frac{S}{N} = \frac{2H}{h}$$

H adalah tinggi puncak yang diukur dari puncak ke garis dasar yang telah dihitung dengan jarak ≥ 5 kali lebar setengah tinggi puncak dan h adalah perbedaan antara noise tertinggi dengan noise terendah yang diamati pada jarak lebih ≥ 5 kali lebar pada setengah tinggi puncak dan, apabila memungkinkan, kondisikan hal yang sama untuk daerah sekeliling puncak yang diinginkan (lihat Gambar 5).



Gambar 5 *Noise and Chromatographic peak, componen of the S/N ratio.*

Uji Kesesuaian Sistem ini dilakukan dengan cara mengumpulkan data dari penginjekan berulang larutan baku atau larutan lainnya yang telah ditetapkan dalam masing-masing monografi.

Spesifikasi dari penetapan parameter di dalam monografi tidak membatasi penggunaan dari kondisi operasional yang sesuai lainnya. Penetapan dibolehkan hanya ketika :

- Baku yang sesuai (termasuk Baku Pembanding) tersedia untuk semua senyawa yang digunakan dalam uji stabilitas; dan
- Larutan baku tersebut menunjukkan bahwa penetapan meningkatkan kualitas dari kromatogram yang memenuhi persyaratan kesesuaian.

Penetapan untuk sistem kromatografi dilakukan untuk memenuhi persyaratan kesesuaian tidak dibuat untuk mengganti kegagalan kolom atau kegagalan sistem.

Apabila pengaturan kondisi operasional penting dalam rangka memenuhi persyaratan kesesuaian, masing-masing hal dalam daftar berikut adalah variasi maksimal yang dapat dianggap, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi; perubahan ini bisa jadi membutuhkan data validasi tambahan. Untuk melakukan verifikasi terhadap kesesuaian sistem dengan kondisi baru, nilai karakteristik dari performa analitik sejenis dipengaruhi oleh perubahan. Pengaturan multipel dapat mempengaruhi secara kumulatif pada kinerja suatu sistem dan harus dipertimbangkan secara hati-hati sebelum diterapkan. Pengaturan terhadap komposisi fase gerak dalam elusi gradien tidak direkomendasikan. Apabila pengaturan dianggap penting, hanya perubahan kolom (bahan kemasan sama) atau pengaturan *dwel volume* direkomendasikan.

pH Fase Gerak (KCKT) pH suatu larutan dapat yang digunakan dalam pembuatan fase gerak dapat ditetapkan menjadi $\pm 0,2$ satuan nilai atau rentang yang ditentukan.

Kadar garam dalam dapar (KCKT) Kadar garam yang digunakan dalam pembuatan larutan dapar untuk fase gerak dapat di tetapkan menajdi $\pm 10\%$ apabila variasi pH yang dibolehkan (lihat diatas) dicapai.

Perbandingan komponen dalam fase gerak (KCKT) Penetapan berikut membatasi dilakukan pada komponen minor fase gerak (ditentukan pada 50% atau kurang). Jumlah komponen ini dapat di atur dengan relatif $\pm 30\%$. Bagaimanapun, perubahan terhadap beberapa komponen tidak dapat melebihi $\pm 10\%$ absolut (contohnya : berkaitan dengan jumlah fase gerak). Pengaturan dapat dibuat pada satu komponen minor dalam campuran berikut.

Campuran Binary

Perbandingan 50:50 30% dari 50 adalah 15%, tapi ini melebihi perubahan maksimal yang dibolehkan dari $\pm 10\%$ dalam komponen lain. Oleh karena itu, perbandingan fase gerak dapat diatur hanya pada rentang 40:60 sampai 60:40.

Perbandingan 2:98 30% dari 2 adalah 15%. Oleh karena itu pengaturan maksimal yang dibolehkan adalah pada rentang 1,4 : 98,6 sampai 2,6 : 97,4.

Campuran Ternary

Perbandingan 60:35:5 Untuk komponen kedua, 30% dari 35 adalah 10,5%, yang mana perubahan maksimal yang dibolehkan $\pm 10\%$ dalam sejumlah komponen. Untuk komponen ketiga, 30% dari 5 adalah 1.5% pada semua kasus, jumlah yang cukup dari komponen pertama digunakan untuk menghasilkan total 100%. Oleh karena itu rentang campuran adalah 50:45:5 sampai 70:25:5 atau 58,5: 35,5 sampai 61,5:35,5 akan memenuhi persyaratan.

Panjang gelombang pada detektor UV-Vis (KCKT)

Deviasi dari panjang gelombang yang ditentukan dalam prosedur tidak dibolehkan. Prosedur ditentukan oleh pabrik pembuat detektor, atau prosedur validasi lainnya, yang digunakan untuk menverifikasi kesalahan dalam panjang gelombang detektor adalah, umumnya ± 3 nm.

Fase diam

Panjang kolom (KG, KCKT) Dapat diatur $\pm 70\%$.

Diameter internal kolom (KCKT) Dapat diatur apabila kecepatan linear dijaga konstan. Lihat laju alir (KCKT) dibawah.

Diameter internal kolom (KG) Dapat diatur $\pm 50\%$ untuk KG.

Ketebalan film (kolom kapiler KG) Dapat diatur $\pm 50\%$ sampai 100%.

Ukuran partikel (KCKT) Dapat dikurangi sebanyak 50%, tapi tidak dapat diperbanyak.

Ukuran partikel (KG) Berubah dari ukuran partikel yang besar ke yang kecil atau dari yang kecil ke ukuran partikel yang lebih besar apabila memenuhi persyaratan kromatografi untuk kesesuaian sistem dan perbandingan perubahan ukuran partikel yang sama dipertahankan. Perbandingan perubahan ukuran partikel didefinisikan sebagai diameter dari partikel terbesar dibagi dengan diameter partikel terkecil.

Laju alir (KG) Dapat diatur sebanyak $\pm 50\%$.

Laju alir (KCKT) Jika ukuran kolom diubah, laju alir dapat diatur dengan menggunakan rumus :

$$F_2 = F_1 \frac{I_2 d_2^2}{I_1 d_1^2}$$

F_1 adalah laju alir yang ditunjukkan dalam monografi dalam ml per menit; F_2 adalah laju alir yang telah diatur, dalam ml per menit; I_1 adalah panjang kolom yang sesuai dengan monografi, I_2 adalah panjang kolom yang digunakan, d_1 adalah diameter dalam kolom yang sesuai dalam monografi, d_2 adalah diameter dalam kolom yang digunakan. Sebagai tambahan, laju lair dapat diatur sampai dengan $\pm 50\%$.

Volume injeksi (KCKT) Volume injeksi dapat diubah selama memenuhi presisi dan limit deteksi; tidak ada penambahan volume dibolehkan.

Volume injeksi dan Volume Split (KG) Volume injeksi dan volume split dapat disesuaikan apabila deteksi dan keberulangan memuaskan.

Suhu kolom (KCKT) Suhu kolom dapat diatur sebanyak $\pm 10^\circ$. Suhu kolom disarankan untuk meningkatkan kontrol dan keterulangan waktu retensi.

Suhu oven (KG) Suhu oven dapat diatur sebanyak $\pm 10\%$.

Program suhu oven (KG) Pengaturan suhu dapat diatur sesuai dengan pernyataan diatas. Ketika suhu yang telah ditetapkan harus di pertahankan atau ketika suhu harus diubah dari nilai satu ke nilai lainnya, pengaturan sebanyak 20% dibolehkan.

Kecuali jika dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, parameter kesesuaian sistem ditentukan dari puncak analit. Nilai yang diukur, R , atau R_f , atau R_s untuk sampel suatu zat tidak berbeda jauh dengan nilai yang diperoleh dari senyawa pembanding dan campuran. Waktu retensi relatif terdapat dalam monografi untuk tujuan hanya informasi untuk membantu dalam identifikasi puncak. Tidak ada kriteria penerimaan yang dipakai dalam waktu retensi relatif.

Uji kesesuaian sistem digunakan untuk memastikan keefektifan sistem operasional. Yang mana harus dilakukan pada uji ini. Membuat injeksi suatu preparasi yang tepat dibutuhkan untuk memperlihatkan kesesuaian sistem yang cukup (seperti yang digambarkan dalam bagian metode sistem kromatografi dalam monografi).

Preparasi dapat berupa preparasi larutan baku atau larutan yang mengandung jumlah analit yang diketahui dan beberapa penambahan bahan-bahan (misalnya ekscipien atau pengotor) yang digunakan dalam mengontrol sistem analisis. Ketika terjadi perubahan signifikan dalam sistem kromatografi (peralatan, komponen fase gerak, atau komponen lainnya) atau pereaksi kritikal, uji kesesuaian sistem harus dilakukan kembali. Tidak ada analisis sampel diterima kecuali telah dilakukan uji kesesuaian sistem.

KUANTITASI

Selama kuantitasi, abaikan puncak yang disebabkan oleh pelarut ataupun pereaksi atau muncul karena adanya fase gerak ataupun matriks sampel.

Dalam rentang linier, luas puncak dan tinggi puncak biasanya sebanding untuk kuantitasi elusi suatu senyawa. Luas puncak dan tinggi puncak biasanya diukur dengan cara integrator elektronik tapi dapat juga ditentukan dengan cara pendekatan klasikal. Luas puncak umumnya digunakan tapi bisa jadi tidak akurat apabila terjadi interferensi. Komponen yang diukur dipisahkan dari dari beberapa komponen yang bercampur. Puncak yang *tailing* dan *fronting* dikurangi, dan pengukuran puncak

yang berekor dengan puncak lainnya dihindari apabila dimungkinkan.

Walaupun perbandingan suatu puncak pengotor dengan lainnya dalam suatu kromatogram dari suatu baku pada kadar yang sama lebih disukai, uji pengotor bisa juga berdasarkan pengukuran respon puncak dimana pengotor diperlihatkan sebagai persentase dari luas suatu puncak obat. Baku bisa jadi obat itu sendiri atau level yang berhubungan dengan itu, misalnya, 0,5% pengotor, dianggap sama dengan respon puncak. Ketika pengotor harus ditentukan dengan sangat pasti, gunakan baku dari pengotor itu sendiri atau lakukan faktor koreksi berdasarkan respons relatif pengotor terhadap komponen utama.

Metode baku eksternal Analisis kuantitatif dari konsentrasi suatu komponen ditentukan dengan cara membandingkan respon yang dihasilkan oleh larutan sampel dengan respons dihasilkan oleh larutan baku.

Metode Baku Internal Jumlah yang sama dari baku internal dimasukkan ke dalam larutan sampel dan larutan baku. Baku internal yang dipilih tidak bereaksi dengan bahan yang diuji, stabil, terpisah dari analit, dan tidak mengandung pengotor dengan waktu retensi yang sama dengan analit. Konsentrasi suatu analit ditentukan dengan cara membandingkan rasio luas puncak dan tinggi puncak analit dengan baku internal dalam larutan baku.

Prosedur normalisasi Persentase kandungan suatu komponen dihitung dengan cara menentukan luas puncak yang dimaksud dengan total luas dari semua puncak yang ada, kecuali puncak yang dihasilkan karena adanya pengaruh pelarut atau pereaksi, atau muncul karena adanya fase gerak ataupun matriks sampel, dan puncak yang berada dibawah limit deteksi yang semuanya dapat diabaikan.

Prosedur kalibrasi Hubungan antara pengukuran atau evaluasi signal y dan kuantitasi (misalnya kadar, bobot), dengan senyawa x ditentukan, dan fungsi kalibrasi dihitung. Hasil analisis dihitung dari pengukuran signal atau evaluasi signal suatu analit dan posisinya dari kurva kalibrasi.

Pada uji untuk pengotor pada metode baku eksternal, ketika pengenceran larutan sampel digunakan untuk perbandingan, dan prosedur normalisasi, adanya faktor koreksi ditunjukkan dalam monografi (misalnya ketika faktor respon di luar rentang 0,8 – 1,2). Ketika uji pengotor menentukan total jumlah pengotor atau adanya penentuan kuantitatif suatu pengotor, pilihan pengaturan yang tepat dan integrasi yang tepat untuk integrasi luas puncak adalah penting, dalam beberapa uji, batas pada atau dibawah dimana puncak bisa diabaikan umumnya 0,05%. Selanjutnya batas pengaturan dari sistem pengumpulan data sesuai dengan setidaknya setengah dari batas. Integrasi luas puncak pada beberapa pengotor yang tidak sepenuhnya terpisah dari puncak utama, sebaiknya berdasarkan ekstrapolasi lembah terhadap lembah (*tangential skim*).

KOLOM KROMATOGRAFI

Daftar isi kolom (L), fase (G) dan penyangga (S) berikut ini merupakan acuan bagi pemakai kromatograf. *[Catatan Ukuran partikel dalam daftar ini merupakan ukuran yang umum digunakan. Apabila diperlukan ukuran partikel yang lain, umumnya yang lebih halus, maka ukuran tersebut dinyatakan pada masing-masing monografi. Untuk suatu kategori isi kolom atau fase yang tercantum dalam daftar dibawah ini, tersedia berbagai kolom. Apabila kondisi kromatografi perlu dinyatakan secara lebih spesifik maka hal itu dinyatakan pada masing-masing monografi.]*

Isi Kolom

L1 Oktadesil silana terikat secara kimiawi pada partikel mikro silika berpori atau partikel mikro keramik, dengan diameter 3 - 10 μm , atau batang silika monolitik.

L2 Oktadesil silana terikat secara kimiawi pada silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan terikat pada suatu inti bulat padat diameter 30 - 50 μm .

L3 Partikel silika berpori, diameter 5 - 10 μm .

L4 Silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30 - 50 μm .

L5 Alumina dengan porositas permukaan yang diatur, dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30 - 50 μm .

L6 Penukar kation kuat berupa polimer fluoro karbon tersulfonasi dilapiskan pada suatu inti bulat padat, diameter 30 - 50 μm .

L7 Oktilsilana terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 1,7 - 10 μm .

L8 Suatu lapisan monomolekuler aminopropil silana yang terikat secara kimiawi pada penyangga silika gel yang berpori seluruhnya, diameter 3 - 10 μm .

L9 Silika gel tak beraturan, ukuran 3 - 10 μm , yang seluruhnya berpori dan diberi lapisan penukar kation yang bersifat asam kuat dan terikat secara kimiawi.

L10 Gugus nitril yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3 - 10 μm .

L11 Gugus fenil yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 1,7 - 10 μm .

L12 Suatu penukar anion kuat untuk isi kolom yang dibuat dari amina kuartener yang terikat secara kimiawi pada inti silika bulat padat, diameter 30 - 50 μm .

L13 Trimetilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3 - 10 μm .

L14 Silika gel, diameter 5 - 10 μm , dengan lapisan penukar anion ammonium kuartener yang bersifat basa kuat dan terikat secara kimiawi.

L15 Heksilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 - 10 μm .

L16 Dimetilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5 - 10 μm .

L17 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk hidrogen, diameter 7 - 11 μm .

L18 Gugus amino dan siano yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3 - 10 μm .

L19 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk kalsium, diameter lebih kurang 9 μm .

L20 Gugus dihidroksipropan yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5 - 10 μm .

L21 Suatu kopolimer stirena-divinilbenzena ber bentuk bulat yang kaku, diameter 5 - 10 μm .

L22 Resin penukar kation terbuat dari gel poli stiren yang berpori dengan gugus asam sulfonat, ukuran lebih kurang 10 μm .

L23 Resin penukar anion terbuat dari gel polimetakrilat atau poliakrilat berpori dengan gugus amonium kuartener, ukuran lebih kurang 10 μm .

L24 Gel hidrofil setengah kaku yang terdiri dari polimer vinil, dengan beberapa gugus hidroksi pada permukaan matriks, diameter 32 - 63 μm .

L25 Isi kolom dengan kemampuan untuk memisahkan senyawa-senyawa dengan bobot molekul 100 hingga 5000 (ditentukan sebagai polietilen oksida), yang dipakai untuk polimer larut air yang bersifat netral, anionik dan kationik. Yang sesuai untuk digunakan adalah resin polimetakrilat yang mempunyai ikatan silang dengan eter polihidroksil (permukaannya mengandung sedikit sisa gugus fungsi karboksil).

L26 Butil silana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 - 10 μm .

L27 Partikel silika berpori, diameter 30 - 50 μm .

L28 Suatu penyangga multifungsi, yang terdiri dari substrat silika berbentuk bulat, dengan tingkat kemurnian tinggi, ukuran 100 Angstrom, yang terikat dengan gugus fungsi anion (amina) disamping fungsi fase terbalik C8 konvensional.

L29 Partikel polibutadiena-alumina berbentuk bulat (gamma alumina, fase balik, persen bobot karbon rendah), diameter 5 μm dengan volume pori 80 Angstrom.

L30 Etil silana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 - 10 μm .

L31 Resin penukar anion kuat, amina kuartener, selektif terhadap hidroksida, terikat pada partikel lateks pada inti partikel makro pori dengan diameter inti 8,5 μm dengan ukuran pori 2000 angstrom mengandung ikatan silang etil-vinil benzena dengan divinilbenzena 55%.

L32 Suatu penukar ligan kiral untuk isi kolom kompleks kovalensi tembaga L-prolina yang terikat secara tidak teratur pada partikel silika, diameter 5 - 10 μm .

L33 Kolom berisi silika berbentuk bulat dan diproses untuk memberikan stabilitas pH dengan kapasitas pemisahan molekul dekstran berukuran 4.000 - 500.000 Da.

L34 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk garam Pb, diameter lebih kurang 9 μm .

L35 Silika berbentuk bulat yang distabilisasi dengan zirkonium dan disalut dengan satu fase lapisan molekul hidrofilik (tipe diol) berpori dengan ukuran 150 Å.

L36 Turunan 3,5 dinitrobenzoil dari L-fenilglisin yang terikat secara kovalen pada aminopropil silika yang berukuran 5 μm

L37 Gel polimetakrilat dengan kapasitas pemisahan molekul protein berukuran 2.000 - 40.000 Da.

L38 Kolom eksklusi ukuran berisi basa metakrilat untuk zat uji yang larut dalam air.

L39 Gel polimetakrilat hidrofilik dari resin bulat yang berpori seluruhnya.

L40 Partikel silika berpori dengan diameter 5 - 20 μm yang dilapisi selulosa tris 3-5-dimetilfenilkarbamat

L41 α_1 Asam glikoprotein yang tidak bergerak pada partikel silika bulat dengan diameter 5 μm .

L42 Gugus oktasililana dan oktadesilsilana yang terikat secara kimia pada partikel silika berpori, diameter 5 μm .

L43 Gugus pentafluorofenil yang terikat secara kimia pada partikel silika oleh propil "spacer", diameter 5 - 10 μm .

L44 Penyangga multifungsional yang berisi substrat silika bulat dengan kemurnian tinggi 60 Å, yang terikat dengan penukar kation, asam sulfonat, dalam fase balik konvensional C8.

L45 Beta siklodekstrin yang terikat pada partikel silika berpori, diameter lebih kurang 10 μm

L46 Substrat polistirena/divinilbenzena yang teraglomerasi pada butiran lateks amonium kuarterner, diameter 10 μm .

L47 Substrat mikropori penukar anion berkapasitas tinggi yang dibuat berfungsi dengan gugus trimetilamina diameter 8 μm .

L48 Polistirena dengan ikatan silang tersulfonasi dengan butiran mikro penukar anion berpori, dengan lapisan luar submikron, diameter 15 μm .

L49 Kolom fase balik yang berisi partikel zirkonia bulat berpori dengan lapisan tipis polibutadiena dengan diameter 3 - 10 μm .

L50 Resin multifungsional dengan fase balik yang berfungsi sebagai penahan penukar anion kuat, berisi 55% ikatan silang etilvinilbenzena dengan polimer divinilbenzena, diameter 3 - 15 μm , dan luas permukaan tidak kurang dari 350 m^2 per gram. Substrat disalut dengan partikel lateks yang difungsikan dengan ammonium kuarterner berisi ikatan silang stirena-divinilbenzena.

L51 Partikel silika bulat, disalut dengan amilosa tris 3,5-dimetilfenilkarbamat, diameter 5 - 10 μm .

L52 Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori dengan gugus sulfopropil, diameter 5 - 10 μm .

L53 Resin penukar kation lemah terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena 55% dengan kopolimer divinilbenzena, diameter 3 - 15 μm . Substrat merupakan permukaan dengan tambahan monomer difungsikan

dengan asam karboksilat dan/atau asam fosfat. Kapasitas tidak kurang dari 500 μEq per kolom.

L54 Kolom eksklusi ukuran yang terbuat dari ikatan kovalen dekstran dengan ikatan silang kuat butiran agarosa, diameter lebih kurang 13 μm .

L55 Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori yang dilapisi dengan kopolimer asam maleat-polibutadiena, diameter lebih kurang 5 μm .

L56 Propilsilana yang terikat secara kimia pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 - 10 μm .

L57 Ovomukoid yang diketahui sebagai protein kiral yang terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 5 μm dan ukuran pori 120 Å.

L58 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk garam natrium, diameter 7 - 11 μm .

L59 Kolom berisi silika-basa bulat (10 μm) dan dibuat dengan karakterisasi hidrofilik dan stabilitas pH yang mempunyai kapasitas pemisahan protein dengan berat molekul 10 - 500 kDa.

L60 - Silika gel bulat berpori dengan diameter 3 - 5 μm yang permukaannya dimodifikasi dengan ikatan kovalen gugus palmitamido-propil dan "end-capped".

L61 Resin penukar anion kuat selektif terhadap hidroksida terdiri dari ikatan silang kuat pada inti partikel mikropori, ukuran 13 μm , pori berukuran tidak kurang dari 10 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dengan lapisan lateks yang tersusun dari butiran mikro berukuran 85 nm, terikat dengan ion alkanol ammonium kuarterner 6%.

L62 Fase silana C30 terikat pada silika bulat yang berpori seluruhnya, diameter 3 - 15 μm .

Fase

G1 Minyak dimetilpolisiloksan

G2 Gom dimetilpolisiloksan

G3 Fenil 50%- metilpolisiloksan 50%

G4 Poliester dietilen glikol suksinat

G5 3-sianopropilpolisiloksan

G6 Trifluoropropilmetilpolisiloksan

G7 3-sianopropil 50%- fenilmetilsilikon 50%

G8 bis (3-sianopropil) 80% - 3-sianopropil fenil polisiloksan 20% (persen menyatakan substitusi molar)

G9 Metilvinilpolisiloksan

G10 Poliamida yang dibentuk dengan mereaksikan asam C36 asam dikarboksilat dengan 1,3-di-4-piperidilpropan dan piperidin dalam perbandingan molekul 1,00: 0,90: 0,20.

G11 Poliester bis(2-etilheksil)sebakat.

G12 Poliester fenildietanolamina suksinat.

G13 Sorbitol

G14 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 950 sampai 1050)

G15 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 3000 sampai 3700)

G16 Senyawa polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 15.000). Suatu senyawa berbobot molekul

tinggi yang terbentuk dari polietilen glikol dengan suatu ikatan diepoksida.

G17 Fenil 75% - metilpolisiloksan 25%

G18 Polialkilen glikol

G19 Fenil 25% - sianopropil 25% - metilsilikon 50%.

G20 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 380 sampai 420).

G21 Neopentil glikol suksinat.

G22 Bis(2-etilheksil)ftalat.

G23 Polietilen glikol adipat.

G24 Diisodesil ftalat.

G25 Senyawa polietilen glikol TPA. Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterkan dengan asam tereftalat.

G26 2-sianoetil 25% - metilpolisiloksan 75%

G27 Fenil 5% - metilpolisiloksan 95%

G28 Fenil 25% - metilpolisiloksan 75%

G29 3,3'-Tiodipropionitril

G30 Tetraetilen glikol dimetil eter

G31 Nonilfenoksipoli(etilenoksi)etanol (panjang rantai etilenoksi rata-rata 30); Nonoksinol 30.

G32 Fenilmetil 20% - dimetilpolisiloksan 80%

G33 Karboran 20% - metilsilikon 80%

G34 Poliester dietilen glikol suksinat yang dibuat stabil dengan asam fosfat.

G35 Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterkan dengan asam nitrotereftalat.

G36 Vinil 1% - fenilmetilpolisiloksan 5%

G37 Poliimida

G38 Fase G1 yang mengandung sejumlah kecil persentase penghambat pembentukan faktor ikutan.

G39 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 1500)

G40 Etilenglikol adipat

G41 Fenilmetildimetilsilikon (tersubstitusi fenil sebanyak 10%)

G42 Fenil 35% - dimetilpolisiloksan 65% (persen menyatakan substitusi molar)

G43 Sianopropilfenil 6% - dimetilpolisiloksan 94% (persen menyatakan substitusi molar).

G44 Petrolatum hidrokarbon berbobot molekul rendah 2% dan 1% larutan kalium hidroksida.

G45 Divinilbenzena-etilen glikol-dimetilakrilat

G46 Sianopropilfenil 14% - metilpolisiloksan 86%

G47 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 8000)

G48 Sianopolisiloksan berikatan silang sebagian dan bersifat sangat polar.

Penyangga

[Catatan jika tidak disebutkan lain, ukuran yang dimaksud adalah 80 - 100 mesh atau sebagai alternatif 100 - 120 mesh.]

S1A Tanah silika untuk kromatografi gas, yang telah diflukskalsinasikan dengan jalan mencampurkan diatomit dengan natrium karbonat serta dikalsinasikan di atas suhu

900°. Tanah silika tersebut dicuci dengan asam, kemudian dicuci dengan air sampai netral, tetapi tidak dicuci dengan basa. Tanah silika itu dapat disilanisasikan dengan jalan diberi perlakuan dengan suatu pereaksi, seperti dimetildiklorosilan, untuk menutupi gugus silanol yang terdapat pada permukaan. Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi.

S1AB Tanah silika seperti yang disebutkan di atas dicuci dengan asam dan basa. Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi.

S1C Penyangga yang terbuat dari bata tahan api yang dihancurkan serta dikalsinasikan atau dibakar dengan pengikat tanah liat di atas suhu 900°, diikuti pencucian memakai asam, dan dapat disilanisasikan.

S1NS Tanah silika tanpa perlakuan.

S2 Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan luas permukaan nominal kurang dari 50 m² per g dan diameter pori rata-rata 0,3 - 0,4 µm.

S3 Kopolimer dari etildivinilbenzena dan divinilbenzena dengan luas permukaan nominal 500 m² sampai 600 m² per g dan diameter pori rata-rata 0,0075 µm

S4 Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan gugus -O- dan -N aromatik, yang mempunyai luas permukaan nominal 400 m² - 600 m² per g dan diameter pori rata-rata 0,0076 µm.

S5 Polimer tetrafluoroetilen dengan bobot molekul tinggi dan ukuran 40 - 60 mesh.

S6 Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan luas permukaan nominal 250 - 350 m² per g dan diameter pori rata-rata 0,0091 µm

S7 Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 12 m² per g.

S8 Kopolimer 4-vinil-piridin dan stirenadivinil benzena.

S9 Polimer berpori dari 2,6-difenil-p-fenilen oksida.

S10 Kopolimer berikatan silang akrilonitril dan divinilbenzena yang bersifat sangat polar.

S11 Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 m² per g, yang dimodifikasi dengan sedikit vaselin dan senyawa polietilen glikol.

S12 Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 m² per g.

OSMOLALITAS DAN OSMOLARITAS <941>

Tekanan osmotik memegang peran penting dalam semua proses biologi yang melibatkan difusi zat terlarut atau transfer cairan melalui membran. Osmosis terjadi ketika pelarut, bukan molekul zat terlarut melewati membran semipermeabel dari bagian yang konsentrasinya lebih rendah ke bagian yang konsentrasinya lebih tinggi sehingga terjadi kesetimbangan. Pengetahuan mengenai tekanan osmotik penting bagi para praktisi kesehatan untuk menentukan suatu larutan parenteral bersifat hipototik, iso-osmotik atau hiper-osmotik. Pengukuran kuantitatif tekanan osmotik akan memudahkan

perhitungan pengenceran yang diperlukan untuk membuat suatu larutan relatif iso-osmotik terhadap darah.

Tekanan Osmotik

Tekanan Osmotik dari larutan tergantung pada jumlah partikel dalam larutan, sesuai dengan sifat koligatif larutan. Suatu partikel dapat berupa spesi molekul atau ion atau agregat (seperti dimer) yang dapat terpisah dari larutan. Suatu larutan menunjukkan sifat ideal jika tidak ada interaksi antara zat terlarut dan pelarut, kecuali jika molekul pelarut terikat pada zat terlarut oleh ikatan hidrogen atau kovalen koordinat. Untuk larutan seperti ini yang mengandung zat terlarut tidak terdisosiasi, tekanan osmotik (π) sebanding dengan molalitasnya (jumlah mol zat terlarut per kg pelarut):

$$\pi = (\rho RT/1000) m$$

ρ adalah kerapatan pelarut pada suhu T (dalam skala absolut, °K); R adalah tetapan gas dan m adalah molalitas larutan.

Untuk suatu larutan nyata yang mengandung lebih dari satu zat terlarut, tekanan osmotik dinyatakan dengan rumus:

$$\pi = \left(\frac{\rho RT}{1000} \right) \sum v_i m_i \Phi_{m,i}$$

v_i adalah jumlah partikel hasil disosiasi satu molekul zat terlarut yang ke-i; $v_i = 1$ untuk zat terlarut non-ionik (tidak terdisosiasi); m_i adalah molalitas zat terlarut ke-i; dan $\Phi_{m,i}$ adalah koefisien osmotik molal dari zat terlarut ke-i. Koefisien osmotik molal dihitung terhadap sifat ideal larutan. Nilainya tergantung pada konsentrasi zat terlarut dalam larutan, sifat kimia dan karakteristik ion. Nilai koefisien osmotik molal dari zat terlarut dapat ditentukan secara eksperimen dengan mengukur penurunan titik beku pada konsentrasi molal yang berbeda. Untuk keperluan farmasi, nilai koefisien osmotik adalah kurang dari 1. Koefisien osmotik molal menurun dengan meningkatnya kadar zat terlarut, seperti tertera pada Tabel 1.

Osmolalitas

Osmolalitas larutan (ξ_{mi}) dinyatakan dengan rumus:

$$\xi_{mi} = \sum v_i m_i \Phi_{mi}$$

Osmolalitas larutan nyata berkaitan dengan molalitas larutan ideal yang mengandung zat terlarut yang tidak terdisosiasi dan dinyatakan dalam osmol atau miliosmol per kg pelarut (Osmol per kg atau mOsmol per kg). Suatu satuan yang mirip dengan molalitas larutan Osmolalitas merupakan satuan dari molalitas larutan. Jadi, osmolalitas adalah ukuran tekanan osmotik yang disebabkan oleh suatu larutan nyata yang melewati membran semipermeabel. Seperti halnya tekanan osmotik, sifat koligatif lain dari suatu larutan seperti penurunan tekanan

uap, peningkatan titik didih dan penurunan titik beku berkaitan langsung dengan osmolalitas larutan. Osmolalitas suatu larutan dapat ditentukan secara lebih akurat dan mudah dengan mengukur penurunan titik beku (ΔT_b):

$$\Delta T_b = k_b \xi_m$$

k_b adalah tetapan molal krioskopik, yang merupakan sifat dari pelarut. Untuk air, nilai k_b adalah 1,860° per Osmol. Artinya 1 Osmol zat terlarut yang ditambahkan ke dalam 1 kg air menurunkan titik beku sebesar 1,860°.

Osmolaritas

Osmolaritas larutan secara teoritis dinyatakan dalam osmol per liter (Osmol per L) larutan dan banyak digunakan secara luas dalam praktek klinis karena osmol dinyatakan dalam osmol sebagai fungsi volume. Osmolaritas tidak dapat diukur, tetapi dihitung secara teoritis dari pengukuran osmolalitas secara eksperimen.

Kadang-kadang osmolaritas (ξ_c) dihitung secara teoritis dari konsentrasi molar:

$$\xi_c = \sum v_i c_i$$

v_i adalah jumlah partikel hasil disosiasi satu molekul zat terlarut yang ke-i; c_i adalah konsentrasi molar zat terlarut yang ke-i dalam larutan. Sebagai contoh, osmolaritas larutan yang dibuat dengan melarutkan 1 g vankomisin dalam 100 ml larutan natrium klorida 0,9 % dapat dihitung sebagai berikut:

$$\begin{aligned} & \left[\left(\frac{3 \times 10 \text{ g / liter}}{1449,25} \right) + \left(\frac{2 \times 9 \text{ g / liter}}{58,44} \right) \right] \times 1000 \\ & = 329 \text{ mOsmol / liter} \end{aligned}$$

1449,25 adalah BM vankomisin dan 58,44 adalah BM natrium klorida.

Hasil menunjukkan bahwa larutan tersebut agak hiper-osmotik karena osmolalitas darah berada diantara 285 dan 310 mOsmol per kg. Apabila larutan yang ditentukan secara eksperimen mempunyai nilai osmolalitas sebesar 255 mOsmol per kg, maka larutan tersebut bersifat hipo-osmotik. Contoh tersebut di atas menggambarkan bahwa nilai osmolaritas yang dihitung secara teoritis dari konsentrasi larutan sebaiknya diinterpretasikan secara hati-hati dan mungkin tidak mewakili sifat osmotik larutan infus.

Ketidaksesuaian antara hasil teoritis (osmolaritas) dan eksperimen (osmolalitas) sebagian disebabkan oleh kenyataan bahwa tekanan osmotik berkaitan dengan osmolalitas dan bukan osmolaritas. Secara lebih signifikan, ketidaksesuaian antara hasil eksperimen dan perhitungan teoritis disebabkan oleh kenyataan bahwa tekanan osmotik suatu larutan nyata lebih kecil daripada tekanan osmotik suatu larutan ideal karena adanya interaksi antar molekul zat terlarut atau antara molekul zat terlarut dengan molekul pelarut dalam larutan.

Interaksi-interaksi tersebut mengurangi tekanan yang didesak oleh molekul zat terlarut pada membran semipermeabel, mengurangi nilai osmolalitas eksperimental dibandingkan nilai teoritis. Perbedaan ini berhubungan dengan koefisien molal osmotik (Φ_{mi}). Contoh tersebut juga menggambarkan pentingnya penentuan osmolalitas suatu larutan secara eksperimen, daripada perhitungan nilai osmolalitas secara teoritis.

PENGUKURAN OSMOLALITAS

Osmolalitas larutan secara umum ditentukan dengan cara mengukur penurunan titik beku larutan.

Alat Osmometer digunakan untuk pengukuran penurunan titik beku, terdiri dari: wadah pendingin yang digunakan untuk pengukuran; tahanan yang sensitif terhadap perubahan suhu (termistor), alat pengukur perbedaan arus atau potensial yang ditunjukkan dalam perubahan suhu atau osmolalitas; dan alat pengaduk sampel. Osmometer yang digunakan untuk mengukur tekanan uap larutan, jarang digunakan. Alat ini memerlukan volume zat uji yang lebih kecil (umumnya lebih kurang 5 μ l), tetapi akurasi dan presisi hasil penetapan osmolalitasnya sebanding dengan hasil yang diperoleh apabila menggunakan osmometer yang berdasarkan pengamatan titik beku larutan.

Larutan baku Buat larutan baku seperti tertera pada Tabel 1.

Larutan uji Untuk padatan pro injeksi, larutan dengan pelarut yang sesuai dengan instruksi seperti tertera pada etiket. Untuk larutan, gunakan sampel sebagai berikut [Catatan Jika perlu larutan dapat diencerkan hingga masuk dalam rentang pengukuran osmometer tetapi hasil harus dinyatakan dalam larutan yang encer tersebut dan tidak dihitung dengan mengalikan faktor pengenceran untuk mendapatkan osmolalitas larutan awal, kecuali jika dinyatakan lain dalam monografi. Koefisien osmotik molal adalah fungsi dari konsentrasi, oleh karena itu koefisien osmotik molal akan berubah dengan dilakukannya pengenceran.]

Prosedur Diawali dengan kalibrasi alat sesuai dengan petunjuk pabrik. Konfirmasikan hasil kalibrasi alat dengan sekurang-kurangnya dua larutan dari Tabel 1 sehingga osmolalitas *Larutan baku* menjangkau rentang osmolalitas *Larutan uji* yang dapat diterima.

Pembacaan alat sebaiknya dalam ± 2 mOsmol/kg dari *Larutan baku* (pada rentang baku 100 sampai 700 mOsmol/kg). Masukkan sejumlah volume masing-masing *Larutan baku* ke dalam sel pengukuran sesuai petunjuk pabrik dan jalankan sistem pendinginan. Biasanya alat pencampur diprogram di bawah suhu terendah yang

diharapkan dari penurunan titik beku. Alat akan memberikan hasil ketika kesetimbangan dicapai. Kalibrasi osmometer pembacaan menggunakan alat pengatur yang memadai sehingga sesuai dengan nilai osmolalitas atau penurunan titik beku dari *Larutan baku* yang ditunjukkan pada Tabel 1. [Catatan Beberapa alat yang menunjukkan osmolalitas dan ada yang menunjukkan penurunan titik beku.] Sebelum pengukuran, bilas sel pengukuran sekurang-kurangnya dua kali dengan larutan yang akan diuji. Ulangi prosedur dengan masing-masing *Larutan uji*. Baca osmolalitas *Larutan uji* secara langsung, atau hitung dari pengukuran penurunan titik beku.

Dengan asumsi nilai koefisien osmotik sama, baik dinyatakan dalam molalitas maupun dalam molaritas, osmolalitas suatu larutan yang ditetapkan secara eksperimen dapat dikonversikan ke dalam osmolaritas dengan cara yang sama seperti konversi molalitas ke molaritas. Kecuali dinyatakan lain, jika konsentrasi larutan sangat pekat, osmolaritas suatu larutan (ξ_c) dapat dihitung dari hasil penetapan osmolalitas (ξ_m) secara eksperimen:

$$\xi_c = \frac{1000\xi_m}{(100/\rho) + \sum w_i v_i}$$

w_i adalah bobot dalam g; v_i adalah volume spesifik parsial dari zat terlarut yang ke-i, dalam ml per g. Volume spesifik parsial suatu zat terlarut adalah perubahan volume apabila ada penambahan 1 g zat terlarut dalam larutan tersebut. Volume ini dapat ditetapkan dengan pengukuran kerapatan larutan sebelum dan sesudah penambahan zat terlarut. Volume spesifik parsial garam pada umumnya sangat kecil, sekitar 0,1 ml per g. Tetapi untuk zat terlarut lain pada umumnya mempunyai volume spesifik parsial yang lebih tinggi. Contohnya: volume spesifik parsial asam amino berada dalam rentang 0,6 – 0,9 ml per g. Ini dapat ditunjukkan dari persamaan di atas yang menghubungkan osmolaritas dengan osmolalitas.

$$\xi_c = \xi_m (\rho - c)$$

ρ adalah kerapatan larutan dan c adalah konsentrasi zat terlarut total, keduanya dinyatakan dalam g per ml. Jadi, sebagai alternatif, osmolaritas dapat juga dihitung dari penetapan osmolalitas secara eksperimen, dari metode yang sesuai untuk menetapkan kerapatan larutan dan bobot total zat terlarut per ml larutan setelah dikoreksi terhadap kadar air

Tabel 1. Larutan Baku untuk Kalibrasi Osmometer

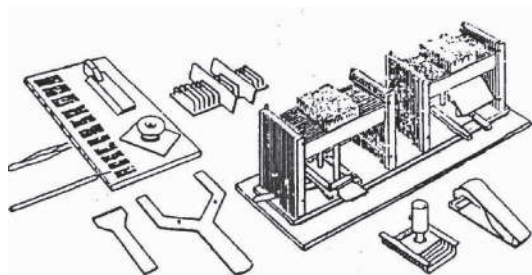
Larutan baku (bobot dalam g NaCl per kg air)	Osmolalitas (mOsmol/kg) (ξ_m)	Koefisien osmotik molal NaCl ($\Phi_m \text{ NaCl}$)	Penurunan titik beku ($^{\circ}\text{K}$) (ΔT_b)
3,087	100	0,9463	0,186
6,260	200	0,9337	0,372
9,463	300	0,9264	0,558
12,684	400	0,9215	0,744
15,916	500	0,9180	0,930
19,147	600	0,9157	1,116
22,380	700	0,9140	1,302

PANJANG SERAT <95I>

Penetapan panjang dan penyebaran panjang serat kapas dalam kapas murni, gunakan metode sebagai berikut :

Kondisikan bahan yang akan ditetapkan panjang serat dari kapas murni pada suhu $21^{\circ}\pm 1,1^{\circ}$ dengan kelembaban relative $65\%\pm 2\%$.

Alat Alat pemilah (lihat gambar) terdiri dari 2 lekukan sisir yang dipasang secara kaku bersebelahan pada sisi alas yang sama. Tiap lekukan sisir terdiri tidak kurang dari 12 sisir berjarak 3,2 mm, berurutan dan dipasang dalam alur sehingga pada saat sisir-sisir didekatkan pada waktu proses pemilahan dan tidak dibutuhkan lagi, sisir-sisir tersebut dapat diturunkan dibawah alat kerja. Tiap sisir mempunyai satu jajaran yang benar-benar lurus dan gigi yang sangat tajam dengan panjang 12 mm, terdiri dari jarum-jarum dengan diameter 0,38 mm. Gigi berjarak 62 mm hingga 25 mm sepanjang lebih kurang 50 mm.



Gambar Alat Pemilah Serat Katun

Bagian dari alat terdiri atas alat berbentuk pinset untuk memilah, kisi penekan serat, lempeng licin penekan serat dan beludru penutup lempeng. Pinset pemilah serat terdiri dari 2 keping kuningan dengan panjang lebih kurang 75 mm, digantung pada pada satu ujung dan garis tipis pada ujung penjepit untuk menjepit serat yang menonjol pada permukaan sisir. Biasanya salah satu ujung penjepit mempunyai kulit atau lapisan benang lainnya. Lebar ujung penjepit lebih kurang 19 mm.

Kisi penekan serat terdiri dari satu seri tangkai kuningan berjarak 3,2 mm ditempatkan diantara sisir pada penekan serat berada diantara gigi. Lempeng licin penekan serat terdiri dari lempeng kuningan yang telah

digosok berukuran lebih kurang 25 mm x 50 mm dengan tombol atau gagang pada permukaan atas lempeng yang licin, letakkan serat diatas permukaan beludru dari susunan lempeng. Lempeng ditutupi beludru yang diatasnya diletakkan serat dalam bentuk susunan lempeng merupakan lembaran aluminium berukuran lebih kurang 100 mm x 225 mm x 2,4 mm, tertutup pada 2 sisi dengan beludru berkualitas tinggi, sebaiknya berwarna hitam.

Pemilahan kapas buka gulungan kapas, lakukan pengujian menggunakan 250 g hingga 500 g, 32 jumptan (lebih kurang 75 mg tiap jumptan), dari 250 gg tiap jumptan). Ambil bagian yang baik dari gulungan, 16 jumptan yang mewakili dari setengah gulungan arah membujur. Jangan memotong ujung gulungan dan ambil secara khusus bagian yang tertutup sepanjang tebal gulungan. Hindari serat yang panjang atau pendeknya tidak sama, ganti semua serat dan jaga agar tidak meleset dari jari. Dari contoh dengan bobot kurang dari 125 g, ambil 8 jumptan dan dari contoh dengan bobot lebih dari 125 g dan kurang 250 g, ambil 16 jumptan, pilih yang baik.

Campur semua bahan yang diambil dan gabungkan hati-hati tiap pasang dengan menarik dan menggulung pada jari. Kemudian bagi tiap pasang dengan pembelahan membujur dibagi menjadi 2 bagian yang sama dan gunakan 1 bagian dalam pencampuran lebih lanjut. (Bagian lain dibuang atau disimpan untuk pengujian selanjutnya).

Ulangi proses yang tertera diatas dengan setengah bagian dari seri yang sudah dibagi dua sampai dihasilkan 1 jumptan, yaitu bagian uji gabungan akhir. Dengan hati-hati, sejajar dan luruskan serat pada uji bagian gabungan akhir dengan menarik dan melilitkan pada tangan. Simpan semua serat, termasuk juga serat yang kusut dan gumpalan serat kusut, buang serat-serat dengan fragmen biji yang masih hijau dan bahan asing seperti tangkai, daun dan fragmen biji.

Dari bagian gabungan akhir seperti tertera diatas, pisahkan secara membujur untuk bahan uji, timbang saksama $75 \text{ mg} \pm 2 \text{ mg}$. Bila perlu simpan sisa untuk pengujian selanjutnya.

Prosedur Gunakan kisi penekan serat, masukkan hati-hati bahan uji yang telah ditimbang kedalam satu lekukan sisir dengan lebih kurang sudut tegak lurus.

Dengan pinst pemilah, ambil sebagian kecil ujung bebas serat, masukkan pada gigi sisir yang paling dekat dengan operator; hati-hati dan perlahan tarik sisir kedepan, pindahkan pada gigi lekukan sisir kedua, letakkan sejajar, lurus dan lebih kurang pada sudut siku-siku terhadap permukaan sisir, lepaskan ujung kisi dekat permukaan bagian depan sisir. Dengan kisi penekan, tekan hati-hati serat yang dipindahkan kebawah gigi sisir. Ulangi hingga semua serat masuk kedalam lekukan sisir yang kedua. Selama pemindahan serat, keluarkan lekukan sisir pertama berturut-turut dan hilangkan semua serat yang menonjol.

Putar mesin 180° dan masukkan serat kapas kenbali pada lekukan pertama sisir dengan cara yang sama seperti tertera diatas.

Hati-hati dalam meratakan ujung serat selama kedua pemindahan diatas, susun dengan teliti kepermukaan depan sisir terdekat. Perataan ujung serat dapat meliputi penarikan, penguraian serat dari depan kebelakang sisir, mengembalikannya kedalam dan keatas gumpalan utama sisir.

Putar lagi mesin 180°, bila perlu keluarkan sisir secukupnya untuk membuka ujung serat yang paling panjang dan kembalikan beberapa serat yang terurai. Tarik sebagian kecil serat yang menonjol dengan pinset. Dengan cara ini lanjutkan penarikan sisa serat yang menonjol kembali ke bagian depan permukaan sisir. Turunkan sisir dan ulangi pengujian dengan cara yang sama sampai semua serat tertarik keluar. Agar tidak mengganggu bagian yang diuji, dan dengan demikian tidak merusak panjang menjadi panjang kelompok, buat beberapa tarikan (sebanyak 8 hingga 10) antara setiap pasangan sisir.

Letakkan tarikan pada lempeng yang dilapisi beludru sepanjang sisi yang satu dengan lain selurus mungkin dengan ujung yang jelas dan jarak terakhir tersusun dalam garis lurus, tekan kebawah hati-hati dan halus menggunakan lempeng licin penekan serat sebelum melepaskan tarikan dari jepitan. Gunakan tidak kurang dari 50 dan tidak lebih dari 100 tarikan untuk memecah bagian yang diuji.

Kelompokkan semua serat berukuran panjang 12,5 mm (lebih kurang 0,5 inci) atau lebih, dan timbang lebih kurang 0,3 mg. Dengan cara yang sama, kumpulkan semua serat dengan panjang 6,25 mm (lebih kurang 0,25 inci) atau kurang dan timbang. Terakhir, kumpulkan sisa serat dari panjang rata-rata dan timbang. Jumlah dari tiga penimbangan tidak berbeda lebih dari 3 mg dari bobot awal. Persentase bobot serat dalam kedua rentang panjang adalah bobot tiap 2 kelompok pertama dibagi dengan bobot zat uji yang ditimbang.

PELEPASAN OBAT <961>

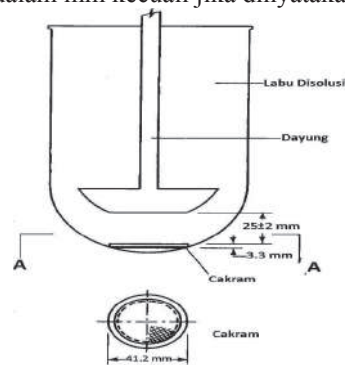
Pengujian ini bertujuan untuk menentukan kesesuaian pelepasan obat dengan persyaratan yang tercantum pada masing-masing monografi. Gunakan alat yang tercantum pada monografi. Ganti alikot yang diambil untuk analisis dengan sejumlah volume sama media disolusi yang baru pada suhu yang dinyatakan dalam monografi atau jika

dapat ditunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi terhadap perubahan volume dalam perhitungan. Jaga wadah agar selalu tertutup selama penetapan dan periksa suhu campuran uji pada waktu tertentu.

RUTE TRANSDERMAL – PELEPASAN OBAT SECARA UMUM

Alat 5 (Dayung di atas Cakram)

Gunakan dayung dan labu dari Alat 2 seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231> dengan penambahan suatu cakram baja tahan karat yang dirancang untuk menahan sediaan transdermal pada dasar labu. Alat-alat yang sesuai lainnya dapat digunakan asalkan tidak menyerap, tidak bereaksi dengan zat aktif atau tidak mengganggu cuplikan yang diuji. Suhu dipertahankan pada $32^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$. Jarak 25 ± 2 mm antara bilah dayung dengan permukaan cakram dipertahankan selama penetapan. Labu dapat ditutup selama penetapan untuk mengurangi penguapan. Cakram untuk menahan sediaan transdermal dirancang agar volume tak terukur antara dasar labu dengan cakram minimal. Cakram menahan sediaan secara datar ditempatkan sedemikian rupa sehingga permukaan pelepasan sejajar dengan bilah dayung (Lihat Gambar 1). Gambar 1. Dayung di atas cakram (Semua pengukuran dinyatakan dalam mm kecuali jika dinyatakan lain).



Gambar 1 Dayung di atas Cakram

Verifikasi kinerja dan Media Disolusi Lakukan seperti tertera pada *Alat 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>.

Prosedur

Masukkan sejumlah volume media disolusi ke dalam labu, pasang alat tanpa cakram dan biarkan media hingga mencapai suhu $32^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$. Lekatkan sediaan uji pada cakram, pastikan agar permukaan pelepasan sediaan serata mungkin. Sediaan dapat dilekatkan pada cakram dengan menggunakan perekat yang sesuai pada cakram. Keringkan selama 1 menit. Tekan sediaan, permukaan pelepasan menghadap ke atas pada sisi cakram yang dilapisi perekat. Jika digunakan suatu membran sebagai penyangga sediaan, tidak boleh terdapat gelembung antara membran dan permukaan pelepasan. Letakkan cakram secara mendatar pada dasar labu dengan permukaan pelepasan menghadap ke atas dan sejajar dengan ujung bilah dayung dan permukaan media

Alat 6 (Silinder)

disolusi. Ujung dayung bagian bawah berjarak 25 ± 2 mm dari permukaan cakram. Segera jalankan alat pada kecepatan seperti tertera pada masing-masing monografi. Pada setiap interval waktu pengambilan cuplikan, ambil cuplikan dari bagian tengah antara permukaan media disolusi dan bagian atas bilah dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding labu. Lakukan penetapan kadar tiap cuplikan seperti tertera pada masing-masing monografi, jika perlu lakukan koreksi terhadap setiap kehilangan volume. Ulangi pengujian dengan sediaan transdermal lainnya.

Waktu Waktu pengambilan cuplikan umumnya tiga titik, dinyatakan dalam satuan jam. Cuplikan harus diambil dalam batas toleransi ± 15 menit atau ± 2 % dari waktu yang tertera pada masing-masing monografi. Pilih toleransi yang menghasilkan interval waktu paling sempit.

Interpretasi Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah bahan aktif yang dilepas dari sediaan dan larut dalam media disolusi memenuhi kriteria Tabel Penerimaan 1 untuk rute transdermal. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah memenuhi syarat L_1 atau L_2 .

Tabel Penerimaan 1

Level	Jumlah uji	Kriteria
L1	6	Tidak ada satu nilai pun yang terletak di luar rentang penerimaan yang dinyatakan.
L2	6	Nilai rata-rata dari 12 unit sediaan ($L_1 + L_2$) terletak dalam rentang penerimaan yang dinyatakan. Tidak satu nilai pun yang terletak di luar rentang penerimaan lebih dari 10 % dari rata-rata rentang penerimaan yang dinyatakan.
L3	12	Nilai rata-rata dari 24 unit sediaan ($L_1 + L_2 + L_3$) terletak dalam rentang penerimaan yang dinyatakan. Tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji terletak di luar rentang penerimaan yang dinyatakan lebih dari 10 % dari rata-rata penerimaan yang dinyatakan; tidak ada satu unit pun sediaan yang terletak di luar rentang penerimaan yang dinyatakan lebih dari 20 % dari rata-rata rentang penerimaan yang dinyatakan.

Gunakan labu dari Alat 1 seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231>, kecuali keranjang dan tangkai pemutar diganti dengan elemen pemutar silinder yang terbuat dari baja tahan karat, dan suhu dipertahankan pada $32^\circ \pm 0,5^\circ$ selama penetapan berlangsung. Komponen tangkai dan silinder dari elemen pemutar terbuat dari baja tahan karat dengan spesifikasi seperti tertera pada *Gambar 7*. Sediaan uji ditempatkan pada silinder pada permulaan tiap penetapan. Jarak antara bagian dalam labu dan silinder dipertahankan pada 25 ± 2 mm selama penetapan.

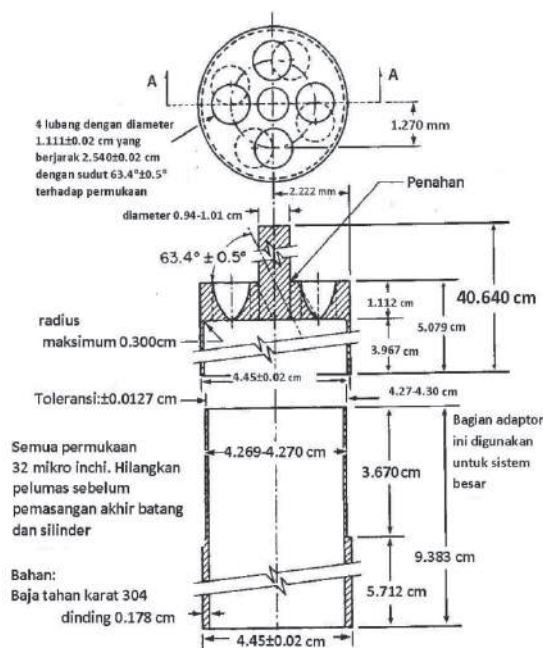
Media Disolusi Gunakan media seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231>.

Prosedur

Masukkan sejumlah volume media disolusi ke dalam labu dari alat yang ditentukan dalam tiap monografi, pasang alat dan panaskan *Media disolusi* hingga mencapai suhu $32^\circ \pm 0,5^\circ$. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, siapkan sistem uji sebagai berikut. Ambil garis pelindung dari sistem dan tempatkan sisi perekat pada sepotong Curophan yang lebih besar, tidak kurang 1 cm pada semua sisi sistem. [Catatan Gunakan Curophan tipe 150 pm, tebal $11 \pm 0,5$ μ m, inert, bahan selulosa berpori yang tersedia dari Medicell International Ltd 230 Liverpool Road, London.] Tempatkan sistem dan Curophan (menutup sisi bawah) pada permukaan yang bersih dan gunakan bahan perekat yang sesuai pada batas Curophan yang terpapar. Keringkan selama 1 menit. Gunakan sisi sistem yang terlapis perekat secara hati-hati pada bagian luar silinder sehingga sumbu axis yang panjang tetap di sekeliling silinder. Tekan lapisan/Curophan untuk menghilangkan gelembung udara yang terperangkap. Tempatkan silinder dalam alat dan dengan segera putar pada kecepatan seperti tertera pada masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang dinyatakan, ambil sejumlah *Media disolusi* untuk analisis dari daerah tengah antara permukaan media disolusi dan ujung silinder yang berputar, tidak kurang 1 cm dari dinding labu. Lakukan analisis seperti tertera pada masing-masing monografi, jika perlu lakukan koreksi kehilangan volume. Jika perlu ulangi pengujian menggunakan sediaan tambahan.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Alat 5*.

Interpretasi Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah bahan aktif yang dilepas dari sediaan dan larut dalam media disolusi memenuhi kriteria Tabel Penerimaan 1 untuk rute transdermal. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah memenuhi syarat L_1 atau L_2 .



Gambar 2 Elemen Silinder Stirrer Magnetik

Alat 7 (Penyangga Bolak-balik)

Catatan Alat ini terutama digunakan untuk sediaan transdermal, tetapi dapat juga digunakan untuk berbagai bentuk sediaan lain.

Alat Terdiri dari 1 set wadah larutan yang terkalibrasi secara volumetri atau tertara, terbuat dari kaca atau bahan inert¹ lain yang sesuai, motor dan kemudi yang dipasang untuk menggerakkan sistem turun naik secara vertikal dan mengarahkan sistem secara horizontal secara otomatis ke deret labu yang berbeda jika diinginkan, dan satu set penyangga cuplikan yang sesuai (Lihat Gambar 8 dan Gambar 9a – 9d). Wadah larutan sebagian dicelupkan dalam tangas air dengan ukuran yang sesuai sehingga memungkinkan terpeliharanya suhu, T, di dalam wadah pada $32^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ atau dalam rentang yang diinginkan, seperti dinyatakan dalam tiap monografi, selama uji. Tidak ada satupun bagian alat termasuk lingkungan di mana alat dipasang yang berkontribusi pada pergerakan, agitasi atau getaran yang bermakna yang mempengaruhi kehalusan, gerakan turun naik penyangga cuplikan secara vertikal. Alat yang memungkinkan pengamatan sistem dan penyangga selama uji lebih disukai. Gunakan ukuran wadah dan tempat sampel sebagaimana ditentukan pada masing-masing monografi.

Media Disolusi Gunakan seperti tertera pada monografi, lihat *Uji Disolusi* <1231>.

Penyiapan Sampel A (Sediaan Tablet Bersalut)

Pasang tiap sistem yang harus diuji ke pegangan sampel yang sesuai (misalnya dengan merekatkan ujung sistem dengan perekat 2-siano akrilat ke ujung tali plastik atau dengan menempatkan sediaan ke dalam tas/kantong jaring nilon kecil pada ujung tali plastik atau dalam gulungan logam yang dipasangkan pada tali logam).

Penyiapan Sampel B (Sediaan Rute Transdermal)

Tekan sistem ke dalam selembar Curophan kering yang belum pernah digunakan, jaring nilon atau yang setara dengan sisi perekat menghadap substrat terpilih dengan berhati-hati untuk mengurangi gelembung udara antara permukaan substrat dengan permukaan pelepasan. Pasang sistem pada penyangga sampel yang ukurannya sesuai dengan cincin-O yang sesuai sehingga bagian belakang sistem berdekatan/berbatasan dan di tengah-tengah dasar penyangga sampel berbentuk cakram atau berpusat mengelilingi lingkaran luar penyangga sampel berbentuk silinder. Buang kelebihan substrat dengan pisau yang tajam.

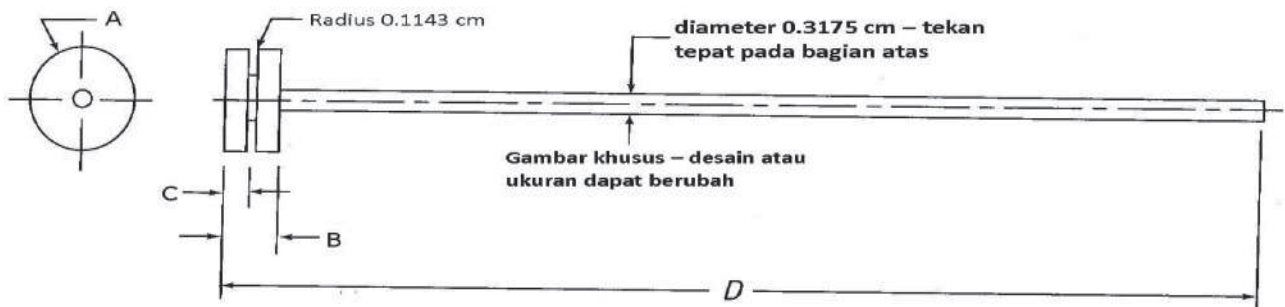
Penyiapan sampel C (Sediaan lain selain jenis sampel A dan B) Tempatkan sediaan uji pada penyangga yang sesuai seperti tertera pada monografi.

Prosedur Lekatkan penyangga sampel pada pengaduk yang bergerak turun naik sehingga tiap sistem terendam secara terus menerus dalam sejumlah volume *Media disolusi* yang terukur saksama dalam suatu wadah terkalibrasi yang sebelumnya telah dipanaskan hingga mencapai suhu T (lihat pengaturan pada subjudul **ALAT**).

Turun naikan pada kecepatan lebih kurang 30 kali per menit dengan amplitudo lebih kurang 2 cm, atau seperti tertera pada masing-masing monografi, untuk waktu tertentu dalam media yang ditentukan pada tiap titik pengambilan cuplikan. Angkat wadah larutan dari tangas, dinginkan pada suhu ruang dan tambahkan larutan secukupnya (biasanya air) untuk mengoreksi kehilangan volume karena penguapan. Lakukan penetapan kadar seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika perlu ulangi pengujian menggunakan sediaan tambahan.

Interpretasi Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, uji memenuhi syarat jika jumlah bahan aktif yang dilepaskan dari sistem dan larut dalam *Media disolusi* memenuhi kriteria *Tabel Penerimaan 3* untuk tablet bersalut pada *Uji Disolusi* <1231>; *Tabel Penerimaan 6* untuk sediaan transdermal. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah memenuhi syarat L₁ atau L₂.

¹ Bahan tidak boleh mengabsorbsi, bereaksi dengan atau mengganggu cuplikan yang diuji



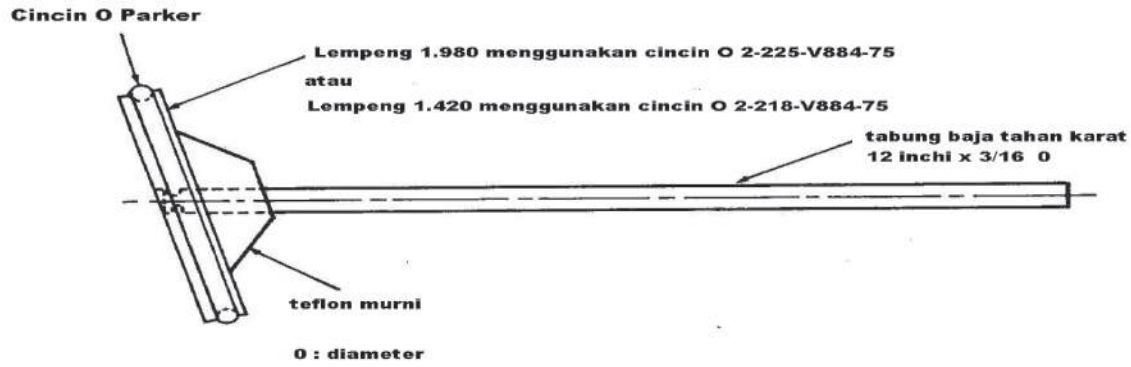
Gambar 3 Penyangga Cuplikan Cakram Turun-Naik

Sistem ^a	Kepala			Tangkai		Cincin O	
	A (diameter) (cm)	B (cm)	C (cm)	Bahan ^b	D (cm)	Bahan ^c	Tidak terlihat
1,6 cm ²	1,428	0,9525	0,4750	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-311-V884-75
2,5 cm ²	1,778	0,9525	0,4750	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-016-V884-75
5 cm ²	2,6924	0,7620	0,3810	SS/VT	8,890	SS/P	Parker 2-022-V884-75
7 cm ²	3,1750	0,7620	0,3810	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-124-V884-75
10 cm ²	5,0292	0,6350	0,3505	SS/VT	31,01	SS/P	Parker 2-225-V884-75

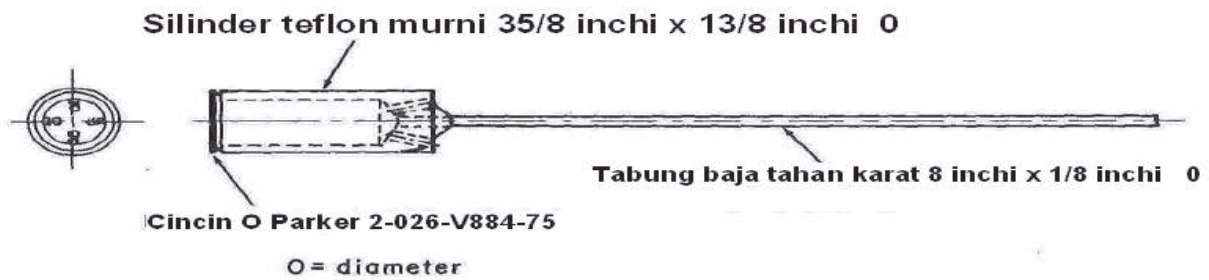
^aukuran sistem khas

^bSS/VT: dapat baja tahan karat atau teflon murni

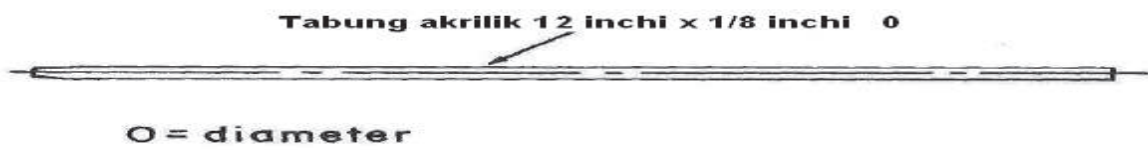
^cSS/P: dapat baja tahan karat atau kaca pleksi



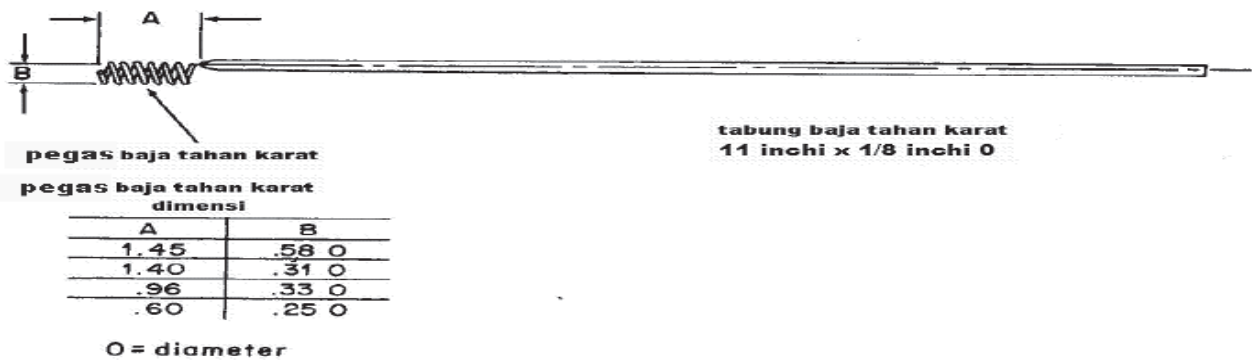
Gambar 4a Sistem Penyangga Transdermal - Lempeng Bersudut



Gambar 4b Sistem Penyangga Transdermal – Silinder



Gambar 4c Sistem Penyangga Tablet Lepas Lambat – Batang dengan Ujung untuk Melekatkan



Gambar 4d Sistem Penyangga Transdermal-Penyangga

PENETAPAN BATAS FLOKULASI VAKSIN DAN TOKSIN DIFTERI <971>

Batas flokulasi (Lf) toksin difteri ditetapkan dengan melakukan inkubasi sediaan uji bersama dengan sediaan baku antitoksin difteri untuk uji flokulasi dengan kadar yang sesuai. Bila kadar toksin atau vaksin tetap dan kadar antitoksin bervariasi dalam campuran dengan volume tetap, maka campuran yang menunjukkan terjadinya flokulasi pertama adalah campuran yang mengandung jumlah toksin atau vaksin yang mendekati setara dengan antitoksin.

Baku pembandingan Antitoksin Difteria untuk Flokulasi BPFI.

Penetapan potensi Lakukan uji pendahuluan terlebih dahulu untuk menetapkan rentang kadar yang digunakan, tambahkan volume tetap *Larutan uji* (misalnya 1 ml) ke dalam masing-masing dari 1 seri tabung kecil yang berisi volume sama *Larutan baku* dengan kadar meningkat. Di dalam tabung, yang berurutan kadar antitoksin meningkat tidak lebih 10% dari kadar tengah pada rentang kadar. Rentang kadar dipilih sedemikian rupa sehingga flokulasi optimum campuran terletak di tengah rentang kadar. Bila waktu yang diperlukan untuk flokulasi antitoksin 1 Lf setara dengan 1 Lf toksin terlalu lama, sebaiknya lakukan uji pada tingkat 50 Lf. Panaskan semua tabung di dalam tangas air pada suhu 45° sampai 50°, hingga setengah tabung terendam hingga diperoleh arus konveksi dan amati terus-menerus hingga campuran yang menunjukkan flokulasi tercepat dapat ditentukan. Harga Lf dalam sediaan uji setara dengan Lf antitoksin dalam campuran. Kesalahan penetapan tunggal diperkirakan kurang dari lebih kurang 5%.

PENETAPAN BOBOT JENIS <981>

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, penetapan bobot jenis digunakan hanya untuk cairan, dan kecuali dinyatakan lain, didasarkan pada perbandingan bobot zat di udara pada suhu 25° terhadap bobot air dengan volume dan suhu yang sama. Bila suhu ditetapkan dalam monografi, bobot jenis adalah perbandingan bobot zat di udara pada suhu yang telah ditetapkan terhadap bobot air dengan volume dan suhu yang sama. Bila pada suhu 25° zat berbentuk padat, tetapkan bobot jenis pada suhu yang telah tertera pada masing-masing monografi, dan mengacu pada air pada suhu 25°.

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, densitas didefinisikan sebagai masa dari satu unit volume zat pada suhu 25° dalam kilogram per meter kubik atau gram per sentimeter kubik (kg/m^3 atau g/cm^3).

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Metode I

Prosedur Gunakan piknometer bersih, kering dan telah dikalibrasi dengan menetapkan bobot piknometer dan bobot air yang baru dididihkan, dinginkan hingga suhu 25°. Atur suhu zat uji hingga lebih kurang 20°, masukkan cairan ke dalam piknometer. Atur suhu piknometer yang telah diisi hingga suhu 25°, buang kelebihan zat uji dan timbang. Jika pada monografi tertera suhu yang berbeda dari 25°, piknometer yang telah diisi harus diatur hingga mencapai suhu yang diinginkan sebelum ditimbang. Kurangkan bobot piknometer kosong dari bobot piknometer yang telah diisi.

Bobot jenis suatu zat adalah hasil yang diperoleh dengan membagi bobot zat dengan bobot air, dalam piknometer. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, keduanya ditetapkan pada suhu 25°.

Metode II

Prosedur berikut meliputi penggunaan “*Oscillating transducer density meter*”. Alat terdiri atas:

- tabung berbentuk U, umumnya berupa gelas borosilikat, berisi cairan uji
- sistem eksitasi elektrik magneto atau elektrik piezo yang menyebabkan tabung berosilasi sebagai osilator *cantilever* pada frekuensi tertentu tergantung densitas cairan zat uji
- alat untuk mengukur periode osilasi (T), yang akan dikonversi oleh alat untuk memberi pembacaan langsung densitas atau menghitung densitas dengan menggunakan konstanta A dan B seperti diuraikan di bawah ini; dan
- alat untuk mengukur dan atau mengontrol suhu *oscillating transducer* yang berisi zat uji.

Periode osilasi merupakan fungsi dari konstanta (c) dan sistem masa; ρ adalah densitas zat uji; M adalah massa tabung dan V volume tabung yang terisi.

$$T^2 = \left(\frac{M}{c} + \frac{\rho \times V}{c} \right) \times 4\pi^2$$

$$\text{Konstanta } A = \left(\frac{c}{4\pi^2 \times V} \right) \text{ dan } B = \left(\frac{M}{V} \right),$$

persamaan untuk *oscillating transducer*:

$$\rho = A \times T^2 - B$$

Bobot jenis spesifik zat uji menggunakan persamaan:

$$\frac{\rho_{(L)}}{\rho_{(W)}}$$

$\rho_{(L)}$ dan $\rho_{(W)}$ berturut-turut adalah densitas zat uji dan air pada suhu 25°, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Kalibrasi Konstanta A dan B diperoleh dengan cara mengoperasikan alat dengan tabung U yang diisi oleh dua sampel berbeda yang diketahui densitasnya (misal air yang sudah diawaudarkan dan udara). Lakukan kontrol pengukuran setiap hari, menggunakan air yang diawaudarkan; hasil pengukuran kontrol menggunakan air yang diawaudarkan menunjukkan bahwa densitas tidak berbeda dari nilai pembanding ($\rho_{25} = 0,997043 \text{ g/cm}^3$). Presisi merupakan fungsi keterulangan dan stabilitas frekuensi osilator. *Density meter* dapat melakukan pengukuran dengan nilai kesalahan $1 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^3$ sampai $1 \times 10^{-5} \text{ g/cm}^3$ dan keterulangan $1 \times 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ sampai $1 \times 10^{-6} \text{ g/cm}^3$. Contoh, alat dengan spesifikasi $1 \times 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ harus menunjukkan $0,9970 \pm 0,0001 \text{ g/cm}^3$ agar dapat digunakan untuk mengukur, kecuali diperlukan penyesuaian kembali. Kalibrasi hendaknya dilakukan secara teratur dengan menggunakan bahan yang sudah disertifikasi.

Prosedur Menggunakan instruksi dari pabrik, lakukan pengukuran menggunakan prosedur seperti pada *Kalibrasi*. Jika perlu lakukan kesetimbangan cairan uji pada 25° sebelum dimasukkan untuk menghindari pembentukan gelembung dan mengurangi waktu pengukuran. Faktor yang mempengaruhi akurasi pengukuran adalah :

- keseragaman suhu pada tabung
- rentang densitas nonlinier
- efek "parasitic resonants"
- kekentalan, jika "oscillating transducer density meter" yang digunakan tidak memiliki pengkompensasi otomatis terhadap pengaruh viskositas sampel.

PENETAPAN BOBOT PER MILILITER <991>

Bobot per mililiter suatu cairan adalah bobot dalam g per ml cairan yang ditimbang di udara pada suhu 20°, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Bobot per ml zat cair ditetapkan dengan membagi bobot zat cair di udara yang dinyatakan dalam g, dari sejumlah cairan yang mengisi piknometer pada suhu yang telah ditetapkan dengan kapasitas piknometer yang dinyatakan dalam ml, pada suhu yang sama. Kapasitas piknometer ditetapkan dari bobot di udara dari sejumlah air yang dinyatakan dalam g, yang mengisi piknometer pada suhu tersebut. Bobot 1 liter air pada suhu yang telah ditetapkan bila ditimbang terhadap bobot kuningin di udara dengan kerapatan 0,0012 g per ml seperti tertera dalam tabel berikut. Penyimpangan kerapatan udara dari harga tersebut di atas, yang diambil sebagai harga rata-rata, tidak mempengaruhi hasil penetapan yang dinyatakan dalam FI.

Suhu (°)	Bobot per liter air (g)
20	997,18
25	996,02
30	994,62

PENETAPAN INDEKS BIAS <1001>

Indeks bias suatu zat (n) adalah perbandingan kecepatan cahaya dalam udara dengan kecepatan cahaya dalam zat tersebut. Indeks bias berguna untuk identifikasi zat dan deteksi ketakmurnian.

Walaupun menurut Farmakope suhu pengukuran adalah 25°, tetapi pada banyak monografi indeks bias ditetapkan pada suhu 20°. Suhu pengukuran harus benar-benar diatur dan dipertahankan, karena sangat mempengaruhi indeks bias.

Harga indeks bias dalam Farmakope ini dinyatakan untuk garis D cahaya natrium pada panjang gelombang dublet 589,0 nm dan 589,6 nm. Umumnya alat dirancang untuk digunakan dengan cahaya putih, tetapi dikalibrasi agar memberikan indeks bias untuk garis D cahaya natrium.

Refraktometer Abbe' digunakan untuk mengukur rentang indeks bias dari bahan-bahan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia, berikut harga indeks biasnya. Refraktometer lain dengan ketelitian yang setara atau lebih dapat digunakan.

Untuk mencapai ketelitian teoritis $\pm 0,0001$, perlu dilakukan kalibrasi alat terhadap baku yang disediakan oleh pabriknya dan lakukan pengecekan seringkali terhadap pengendali suhu dan kebersihan alat dengan menetapkan indeks bias air destilasi adalah 1,3330 pada suhu 20° dan 1,3325 pada suhu 25°.

PENETAPAN JARAK DESTILASI <1011>

Untuk penetapan jarak suhu suatu cairan terdestilasi, atau presentase dari bahan yang terdestilasi antara dua suhu tertentu, gunakan *Metode I* atau *Metode II* seperti tertera pada masing-masing monografi. *Batas terendah* dari jarak suhu, adalah suhu yang ditunjukkan oleh termometer pada saat tetesan pertama kondensat meninggalkan ujung kondensor, dan *batas tertinggi* adalah titik kering, yaitu suhu pada saat tetesan terakhir cairan menguap dari titik terendah dalam labu destilasi, tanpa memperhatikan adanya cairan yang tersisa pada dinding labu, atau pada suhu yang teramati saat bagian tertentu yang tertera dalam masing-masing monografi telah terkumpul.

[Catatan Dinginkan semua cairan yang terdestilasi di bawah suhu 80° sampai suhu antara 10° dan 15°, sebelum cuplikan diukur untuk destilasi.]

Metode I

Alat Gunakan alat yang sama seperti ditetapkan pada *Metode II*, kecuali labu destilasi berkapasitas 50 - 60 ml, panjang leher labu 10 - 12 cm dan diameter dalam 14 - 16 mm. Jika digunakan papan asbes yang bagian atasnya berlubang sedemikian rupa hingga, apabila labu diletakkan, bagian labu di bawah permukaan atas asbes mempunyai kapasitas 3 - 4 ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Metode II*, menggunakan 25 ml cairan yang akan diuji.

Metode II

Alat Gunakan alat yang terdiri dari bagian-bagian berikut:

Labu destilasi Labu destilasi alas bundar, terbuat dari kaca tahan panas dengan kapasitas 200 ml dan mempunyai panjang keseluruhan 17 - 19 cm serta diameter dalam leher labu 20 - 22 mm. Lebih kurang pertengahan leher kira-kira 12 cm dari dasar labu ada lengan samping dengan panjang 10 - 12 cm dan diameter dalam 5 mm, yang membentuk sudut 70° - 75° dengan bagian bawah leher.

Pendingin Pendingin kaca yang lurus, panjang 55 - 60 cm dilengkapi jaket air, dengan panjang lebih kurang 40 cm, atau pendingin bentuk lain yang mempunyai kapasitas pendinginan yang setara. Ujung bawah pendingin dapat dibengkokkan sebagai pipa pengalir, atau dapat dihubungkan dengan adaptor bengkok yang bertindak sebagai pipa pengalir.

Papan asbes Dua buah papan asbes bujur sangkar dengan sisi 14 - 16 cm, dan ketebalan 5 - 7 mm, sesuai untuk menahan panas pada bagian bawah labu. Masing-masing papan berlubang di bagian tengah dan kedua papan berbeda hanya pada diameter lubang, satu berdiameter 4 cm dan yang lain 10 cm. Pada penggunaannya papan diletakkan bersusun satu di atas yang lainnya dengan papan yang mempunyai lubang lebih besar di atas, dan diletakkan di atas kaki tiga atau penyangga lain yang sesuai.

Penampung Gelas ukur 100 ml dengan pembagian skala 1 cm.

Termometer Untuk menghindari koreksi batang termometer, disarankan penggunaan termometer yang tercelup sebagian yang mempunyai pembagian skala praktis paling kecil (tidak lebih dari 0,2°). Termometer yang sesuai dari seri nomor 37C sampai dengan 41C, dan 102C sampai dengan 107C (seperti yang tertera pada *Termometer <31>*). Jika ditempatkan pada posisi dengan batang berada di bagian tengah leher dan bagian atas ruang kontraksi (atau pencadangan raksa, jika digunakan termometer seri nomor 37C atau 38C) sama tinggi dengan bagian bawah lubang ke lengan samping.

Sumber panas Api Bunsen kecil atau pemanas elektrik atau mantel listrik yang dapat diatur sama seperti api Bunsen.

Prosedur Pasang alat, dan masukkan 100 ml cairan uji ke dalam labu dengan hati-hati agar cairan tidak masuk ke dalam lengan samping. Sisipkan termometer, lindungi

api dan rangkaian labu terhadap aliran udara luar dan lakukan pemanasan yang diatur sedemikian rupa sehingga waktu 5 hingga 10 menit berlalu sebelum tetesan pertama destilat keluar dari pendingin. Lanjutkan destilasi pada kecepatan 4 - 5 ml destilat per menit; kumpulkan destilat dalam penampung. Catat suhu pada saat tetesan pertama destilat keluar dari pendingin, dan juga saat tetesan terakhir cairan menguap dari dasar labu atau jika presentase yang telah ditetapkan telah terdestilasi. Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, laporkan suhu yang telah disesuaikan dengan tekanan udara dengan melakukan koreksi terhadap batang termometer menggunakan rumus:

$$t = t_0 + [(t_0 10^{-4} + 0,033)(760 - p)]$$

t adalah suhu didih terkoreksi dalam skala *Celsius*; t_0 adalah suhu didih terukur dalam skala *Celsius*; dan p adalah tekanan udara pada saat pengukuran dalam mmHg.

PENETAPAN JARAK LEBUR ATAU SUHU LEBUR <1021>

Dalam Farmakope, jarak lebur atau suhu lebur zat padat didefinisikan sebagai rentang suhu atau suhu pada saat zat padat menyatu dan melebur sempurna, kecuali didefinisikan lain untuk *Metode IV* dan *V* di bawah ini. Setiap alat atau metode yang mampu dan memiliki ketelitian yang setara dapat digunakan. Ketelitian harus sering diperiksa dengan menggunakan satu atau lebih dari enam *Baku Pembanding Suhu Lebur BPFI*, lebih baik digunakan satu baku yang melebur paling dekat dengan suhu lebur senyawa yang ditetapkan seperti tertera pada *Baku Pembanding <11>*.

Enam prosedur untuk penetapan jarak lebur atau suhu lebur yang diberikan berikut ini bervariasi tergantung pada keadaan sifat dasar senyawa yang diuji. Jika tidak dinyatakan dalam monografi, gunakan *Metode III*.

Prosedur yang dikenal sebagai penetapan suhu lebur campuran, untuk jarak lebur suatu zat padat yang diuji dibandingkan dengan campuran bagian yang sama dari zat padat tersebut dan senyawa aslinya, misal: *Baku Pembanding FI* yang sesuai, dapat digunakan untuk konfirmasi uji identifikasi. Kesesuaian dari hasil pengamatan contoh asli dan campuran menunjukkan identitas kimia yang jelas dan dapat dipercaya.

Alat I Contoh alat penetapan jarak lebur yang sesuai terdiri dari wadah gelas untuk tangas cairan transparan, alat pengaduk yang sesuai, termometer yang akurat (seperti tertera pada *Termometer <31>*) dan sumber panas yang terkendali. Cairan dalam tangas dipilih dengan melihat suhu yang dikehendaki, tetapi umumnya digunakan parafin cair dan silikon cair yang baik untuk rentang suhu yang lebih tinggi. Cairan dalam tangas mempunyai kedalaman yang cukup sehingga termometer dapat tercelup dengan pencadangan raksa tetap berada lebih kurang 2 cm di atas dasar tangas. Panas

didapat dari api bebas atau listrik. Pipa kapiler berukuran panjang lebih kurang 10 cm dan diameter dalam 0,8 - 1,2 mm dengan ketebalan dinding 0,2 - 0,3 mm.

Alat II Alat yang dapat digunakan untuk metode I, II, dan III. Sebagai contoh, alat yang sesuai untuk penetapan jarak lebur, alat II terdiri dari potongan logam yang dapat dipanaskan dengan kecepatan yang dapat dikendalikan dan suhu ini dapat diamati melalui sensor. Pada potongan logam terdapat lubang untuk menempatkan kapiler yang berisi zat uji dan dapat untuk mengamati proses peleburan, yang secara khusus terdiri dari seberkas cahaya dan detektor. Sinyal detektor dapat diproses oleh komputer untuk menetapkan dan menunjukkan titik atau jarak lebur, sinyal detektor dapat diplotkan untuk memperoleh estimasi visual dari titik atau jarak lebur.

Metode I (kelas I, alat 1) Gerus senyawa uji menjadi serbuk sangat halus, dan kecuali dinyatakan lain, jika mengandung air hidrat ubah menjadi anhidrat dengan pengeringan pada suhu yang tertera pada monografi, atau, jika senyawa tidak mengandung air hidrat, keringkan di atas bahan pengering yang sesuai selama tidak kurang dari 16 jam.

Isi pipa kapiler kaca yang salah satu ujungnya tertutup, dengan serbuk kering secukupnya hingga membentuk kolom di dasar tabung dengan tinggi 2,5 mm hingga 3,5 mm setelah diisi semampit mungkin dengan cara mengetukkan secukupnya pada permukaan padat.

Panaskan tangas hingga suhu lebih kurang 30° di bawah suhu lebur yang diperkirakan. Angkat termometer dan secepatnya tempelkan tabung kapiler pada termometer dengan membasahi keduanya dengan tetesan cairan dari tangas atau sebaliknya, dan atur hingga tinggi bahan dalam kapiler setinggi pencadang raksa. Tempatkan kembali termometer, dan lanjutkan pemanasan dengan pengadukan tetap secukupnya, hingga menyebabkan suhu naik lebih kurang 3° per menit. Pada saat suhu lebih kurang 3° di bawah dari batas bawah jarak lebur yang diperkirakan, kurangi pemanasan sehingga suhu naik lebih kurang 1° - 2° per menit. Lanjutkan pemanasan sampai melebur sempurna.

Suhu pada saat kolom zat uji yang diamati terlepas sempurna dari dinding kapiler didefinisikan sebagai permulaan melebur, dan suhu pada saat zat uji mencair seluruhnya didefinisikan sebagai akhir peleburan atau "suhu lebur". Kedua suhu tersebut berada dalam batas jarak lebur.

Metode II (kelas Ib, alat 1) Letakkan zat uji dalam wadah tertutup, dinginkan hingga suhu 10° atau lebih rendah selama tidak kurang dari 2 jam. Tanpa diserbukkan sebelumnya, isikan bahan yang sudah dingin ke dalam pipa kapiler seperti pada *Metode I*, kemudian segera letakkan kapiler yang telah diisi ke dalam desikator hampa, keringkan pada tekanan tidak lebih dari 20 mmHg selama 3 jam. Segera keluarkan dari desikator, lebur tutup ujung terbuka kapiler, dan sesegera mungkin lanjutkan penetapan jarak lebur

seperti berikut: Panaskan tangas hingga suhu 10°±1° di bawah rentang lebur yang diperkirakan. Kemudian masukkan kapiler yang berisi zat uji, dan panaskan dengan kenaikan suhu 3°±0,5° per menit hingga melebur sempurna. Catat jarak lebur seperti tertera pada *Metode I*.

Jika ukuran partikel terlalu besar untuk kapiler, dinginkan lebih dulu zat uji seperti di atas, gerus partikel hati-hati dengan tekanan rendah hingga sesuai dengan kapiler dan segera isikan ke dalam kapiler.

Metode III (kelas Ia, alat 1) Siapkan zat uji dan masukkan ke dalam kapiler seperti pada *Metode I*. Panaskan tangas hingga suhu lebih kurang 10° di bawah suhu lebur yang diperkirakan, dan naikan suhu dengan kecepatan 1°±0,5° per menit. Masukkan kapiler seperti *Metode I*, bila suhu mencapai 5° di bawah suhu terendah yang diperkirakan, lanjutkan pemanasan hingga melebur sempurna. Catat jarak lebur seperti pada *Metode I*.

Metode IV (kelas II) Lebur hati-hati senyawa yang akan ditetapkan pada suhu serendah mungkin, masukkan ke dalam pipa kapiler, yang kedua ujungnya terbuka, hingga kedalaman 10 mm. Dinginkan kapiler yang telah berisi zat uji pada suhu 10° atau lebih rendah selama 24 jam, atau tempelkan pada es selama tidak kurang dari 2 jam. Kemudian tempelkan tabung pada termometer dengan cara yang sesuai, atur dalam tangas air sehingga ujung atas dari zat uji 10 mm di bawah permukaan air dan panaskan seperti pada *Metode I* kecuali, sampai 5° dari suhu lebur yang diperkirakan, atur kenaikan suhu 0,5° - 1,0° per menit. Suhu pada saat senyawa yang diamati dalam pipa kapiler menaik adalah suhu lebur.

Metode V (kelas III) Lebur perlahan-lahan sejumlah zat uji, sambil diaduk, hingga mencapai suhu 90° - 92°. Pindahkan sumber panas dan biarkan leburan senyawa mendingin hingga 8° - 10° di atas suhu lebur yang diperkirakan. Dinginkan pencadang raksa (seperti tertera pada *Termometer* <31>) hingga suhu 5°, bersihkan hingga kering, dan sewaktu masih dingin celupkan ke dalam leburan senyawa hingga lebih kurang separuh bagian bawah pencadang terendam. Ambil secepatnya, dan tahan secara vertikal dari panas hingga permukaan zat uji menjadi buram, kemudian celupkan selama 5 menit ke dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 16°.

Lekatkan erat termometer dalam tabung reaksi sehingga ujung terendah 15 mm di atas dasar tabung reaksi. Celupkan tabung reaksi dalam tangas air yang telah diatur pada suhu-lebih kurang 16°, dan naikan suhu tangas 2° per menit hingga suhu 30°, kemudian turunkan hingga suhu 1° per menit, dan catat suhu pada saat tetesan pertama senyawa meleleh lepas dari termometer. Ulangi penetapan dua kali menggunakan senyawa yang baru dilelehkan. Jika variasi tiga kali penetapan kurang dari 1°, gunakan hasil rata-rata ketiga penetapan tersebut sebagai suhu lebur. Jika variasi tiga kali penetapan lebih besar

dari 1°, lakukan dua penetapan tambahan dan gunakan hasil rata-rata dari lima penetapan sebagai suhu lebur.

Metode VI (kelas I, alat 2) Siapkan bahan dan masukkan zat uji ke dalam pipa kapiler sesuai petunjuk untuk metode I. Operasikan alat sesuai dengan petunjuk pabrik. Panaskan potongan logam sampai suhu kira-kira 30° di bawah titik lebur yang diharapkan. Masukkan pipa kapiler ke dalam potongan logam dan lanjutkan pemanasan hingga suhu meningkat kira-kira 1° - 2° per menit sampai melebur sempurna. Suhu dimana sinyal detektor pertama kali meninggalkan nilai awalnya didefinisikan sebagai awal peleburan dan suhu dimana sinyal detektor mencapai nilai akhir dinyatakan sebagai akhir peleburan atau disebut titik lebur. Kedua suhu tersebut merupakan batas-batas dari jarak lebur. Jika terjadi keraguan, hanya jarak lebur atau suhu yang diperoleh pada Metode I (kelas I, alat 1) yang digunakan.

PENETAPAN KADAR AIR <1031>

Sebagian besar bahan yang tercantum dalam farmakope berupa senyawa hidrat atau mengandung air dalam bentuk terserap, karena itu penetapan kadar air penting untuk memenuhi standar farmakope. Umumnya salah satu metode tersebut di bawah ini disebut dalam masing-masing monografi, tergantung dari sifat bahan. Dalam hal tertentu, diperbolehkan memilih salah satu dari tiga metode. Jika bahan mengandung air hidrat dapat digunakan *Metode I (Titrimetri)*, *Metode II (Azeotropi)*, atau *Metode III (Gravimetri)*, seperti tertera pada masing-masing monografi dan persyaratan kadar air tercantum pada subjudul *Air*.

Subjudul *Susut Pengeringan* <1121> digunakan untuk bahan yang pada pemanasan tidak hanya kehilangan air.

METODE I (TITRIMETRI)

Tetapkan air dengan *Metode Ia*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Metode Ia (Titration Langsung)

Prinsip Penetapan kadar air secara titrimetri berdasarkan atas reaksi secara kuantitatif air dengan larutan anhidrat belerang dioksida dan *iodum* dengan adanya dapar yang bereaksi dengan ion hidrogen.

Dalam larutan titrimetri asli, yang dikenal sebagai pereaksi Karl Fisher, belerang dioksida dan *iodum* dilarutkan dalam *piridina P* dan *metanol P*. Zat uji dapat dititrasi dengan *Pereaksi* secara langsung, atau analisis dapat dilakukan dengan titrasi kembali. Stokimetri reaksi tersebut tidak tepat, dan keberulangan penetapan bergantung pada beberapa faktor seperti kadar relatif komponen *Pereaksi*, sifat pelarut iner yang digunakan untuk melarutkan zat uji, dan teknik yang digunakan pada penetapan tertentu. Karena itu, untuk mencapai akurasi

yang diinginkan harus digunakan suatu teknik yang dibakukan secara empirik. Presisi dalam metode ini sebagian besar bergantung pada sejauh mana kelembaban udara dihilangkan dari sistem. Titrasi air biasanya dilakukan menggunakan *metanol mutlak P* sebagai pelarut zat uji; tetapi, pelarut lain yang sesuai dapat digunakan untuk zat uji khusus.

Alat Dapat digunakan alat yang mencegah masuknya kelembaban udara dan penetapan titik akhir yang memadai. Untuk larutan tidak berwarna, yang dititrasi langsung, titik akhir dapat diamati secara visual sebagai perubahan warna kuning kenari menjadi kuning kecoklatan. Kebalikannya diamati pada titrasi kembali zat uji. Tetapi pada umumnya titik akhir ditetapkan secara elektrometrik menggunakan alat dengan sirkuit listrik sederhana yang berfungsi untuk memberikan lebih kurang potensial 200 mV yang digunakan, antara sepasang elektroda platina yang dicelupkan dalam larutan yang akan dititrasi. Pada titik akhir titrasi sedikit pereaksi berlebih menaikkan aliran arus sampai antara 50 dan 150 mikroampere selama 30 detik hingga 30 menit bergantung pada larutan yang dititrasi. Waktu paling pendek terjadi untuk zat yang larut dalam pereaksi. Beberapa jenis titrator otomatis, perubahan arus atau potensial yang tiba-tiba pada titik akhir akan menutup katup solenoid pada buret yang mengendalikan penetesannya. Umumnya alat yang diperoleh dalam perdagangan terdiri atas sistem tertutup yang mempunyai satu atau dua buret otomatis dan labu titrasi tertutup rapat dilengkapi dengan elektrode yang diperlukan dan pengaduk magnetik. Udara dalam sistem dipertahankan kering dengan zat pengering yang sesuai dan labu titrasi dapat dibersihkan dengan aliran nitrogen kering atau arus udara kering.

Pereaksi Buat Pereaksi Karl Fischer sebagai berikut: Tambahkan 125 g *iodum P* ke dalam larutan yang mengandung 670 ml *metanol P* dan 170 ml *piridina P*, dan dinginkan. Masukkan 100 ml *piridina P* ke dalam silinder berskala 250 ml, dan dinginkan dalam tangas es, alirkan belerang dioksida kering sampai volume mencapai 200 ml. Perlahan-lahan tambahkan larutan ini, sambil dikocok, ke dalam campuran larutan *iodum* yang didinginkan. Kocok baik-baik untuk melarutkan *iodum*. Biarkan semalam sebelum dibakukan. Satu ml larutan ini jika dibuat segar setara dengan lebih kurang 5 mg air, tetapi larutan ini terurai secara bertahap; karena itu bakukan dalam waktu 1 jam sebelum digunakan, atau tiap hari jika digunakan terus-menerus. Selama digunakan lindungi dari cahaya. Simpan larutan pereaksi induk dalam wadah bersumbat kaca tertutup rapat, terlindungi dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Dapat digunakan larutan Pereaksi Karl Fischer yang telah distabilkan yang ada dalam perdagangan. Pereaksi yang ada dalam perdagangan yang mengandung pelarut atau bahan dasar selain dari piridina dan/ atau alkohol-alkohol selain metanol dapat juga digunakan. Ini merupakan larutan tunggal atau pereaksi yang dibuat langsung dengan mencampur komponen pereaksi yang

ada dalam dua larutan pereaksi yang berbeda. *Pereaksi* yang diencerkan yang tercantum dalam beberapa monografi harus diencerkan menurut petunjuk pabrik. Baik metanol maupun pelarut lain yang sesuai, seperti etilen glikol monometil eter dapat digunakan sebagai pengencer.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan sejumlah zat uji yang ditimbang atau diukur saksama yang diperkirakan mengandung 10 mg sampai 250 mg air.

Jika zat uji berupa aerosol dengan propelan, masukkan dalam lemari pembeku selama tidak kurang dari 2 jam, buka wadah, dan uji 10,0 ml zat uji yang dicampur baik. Pada titrasi zat uji, tetapkan titik akhir pada suhu 10° atau lebih tinggi.

Jika zat uji berupa kapsul, gunakan sejumlah isi kapsul yang telah dicampur, dari tidak kurang dari 4 kapsul.

Jika zat uji berupa tablet, gunakan serbuk tablet dari tidak kurang dari 4 tablet yang diserbuk sampai halus dalam atmosfer dengan suhu dan kelembaban relatif yang diketahui tidak mempengaruhi hasil.

Jika dalam monografi tercantum bahwa zat uji higroskopis, gunakan alat suntik kering, masukkan sejumlah volume metanol atau pelarut lain yang sesuai, yang diukur saksama ke dalam wadah yang telah ditara, dan kocok untuk melarutkan zat uji. Dengan menggunakan alat suntik yang sama, pindahkan larutan dari wadah, ke dalam labu titrasi yang disiapkan seperti tertera pada *Prosedur*. Ulangi prosedur dengan porsi kedua metanol atau pelarut lain yang sesuai yang diukur saksama, masukkan bilasan ke dalam labu titrasi, dan titrasi segera. Tetapkan kadar air, dalam mg, dari jumlah pelarut dengan jumlah total volume yang sama seperti yang digunakan untuk melarutkan zat uji dan untuk mencuci wadah dan alat suntik, seperti tertera pada *Pembakuan larutan air untuk titrasi kembali* dan kurangkan harga ini dari kadar air, dalam mg, yang diperoleh dalam titrasi zat uji. Keringkan wadah dan sumbat pada suhu 100° selama 3 jam, dinginkan dalam desikator dan timbang. Tetapkan bobot zat uji dari perbedaan bobot dari bobot wadah semula.

Pembakuan pereaksi Masukkan sejumlah *metanol P* atau pelarut lain yang sesuai ke dalam labu titrasi hingga elektrode terendam, dan tambahkan *Pereaksi* secukupnya untuk memberikan warna titik akhir yang spesifik, atau 100±50 mikroamper arus searah pada lebih kurang 200 mV potensial yang digunakan.

Untuk penetapan sejumlah kecil air (kurang dari 1 %), dapat digunakan natrium tartrat sebagai baku pembandingan air yang sesuai. Tambahkan segera 150 mg sampai 350 mg natrium tartrat ($C_4H_4Na_2O_6 \cdot 2H_2O$), yang ditimbang saksama dari perbedaan bobot, dan titrasi sampai titik akhir. Hitung faktor kesetaraan air, *F*, dalam mg air per ml pereaksi, dengan rumus:

$$2 \left(\frac{18,02}{230,08} \right) \left(\frac{W}{V} \right)$$

18,02 dan 230,08 berturut-turut adalah bobot molekul air dan natrium tartrat dihidrat; *W* adalah bobot, dalam mg, natrium tartrat dihidrat; *V* adalah volume, dalam ml, pereaksi yang digunakan pada titrasi kedua.

Untuk ketepatan penetapan sejumlah air (lebih dari 1 %), gunakan *Air Murni* yang diperoleh dari destilasi sebagai baku pembandingan. Tambahkan segera antara 25 dan 250 mg air, yang ditimbang saksama dengan perbedaan bobot, dari pipet timbang atau dari alat suntik atau dari mikropipet yang telah dikalibrasi, jumlah yang digunakan ditentukan oleh kekuatan pereaksi dan ukuran buret, seperti tercantum pada *Peralatan Volumetrik* <21>. Titrasi sampai titik akhir. Hitung faktor kesetaraan air, *F*, dalam mg air per ml pereaksi, dengan rumus:

$$\left(\frac{W}{V} \right)$$

W adalah bobot air dalam mg, dan *V* adalah volume pereaksi yang dibutuhkan dalam ml.

Prosedur Kecuali dinyatakan lain, masukkan 35 ml hingga 40 ml *metanol P* atau pelarut lain yang sesuai ke dalam labu titrasi, dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual untuk menetapkan kelembaban yang mungkin ada (Abaikan volume pereaksi yang digunakan karena tidak termasuk dalam perhitungan). Tambahkan segera *Larutan Uji*, campur dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual. Hitung kadar air dalam zat uji, dalam mg, dengan rumus:

$$S \times F$$

S adalah volume *Pereaksi*, yang digunakan pada titrasi kedua, dalam ml dan *F* adalah faktor kesetaraan air dari *Pereaksi*.

Metode Ib (Titrasi kembali)

Prinsip Lihat keterangan pada *Prinsip* dalam *Metode Ia*. Pada titrasi kembali, sejumlah *Pereaksi* berlebihan ditambahkan pada zat uji, dibiarkan beberapa lama sampai reaksi sempurna dan kelebihan *Pereaksi* dititrasi dengan larutan baku air dalam pelarut seperti metanol. Prosedur titrasi kembali lebih umum digunakan dan menghindarkan kesulitan yang mungkin terjadi pada titrasi langsung suatu zat yang melepaskan air secara perlahan-lahan.

Alat, pereaksi dan larutan uji Gunakan *Metode Ia*.

Pembakuan larutan air untuk titrasi kembali Buat *Larutan air* dengan mengencerkan 2 ml air dalam metanol atau pelarut lain yang sesuai hingga 1000 ml. Bakukan larutan ini dengan mentitrasi 25,0 ml dengan *Pereaksi*, yang sebelumnya telah dibakukan seperti

tertera pada *Pembakuan pereaksi*. Hitung kadar air, dalam mg per ml, *Larutan air* dengan rumus:

$$\frac{V'F}{25}$$

V' adalah volume *Pereaksi* yang digunakan; F adalah faktor kesetaraan air dari *Pereaksi*. Tetapkan kadar air dari *Larutan air* tiap minggu dan bakukan *Pereaksi* secara berkala sesuai penggunaan terhadap *Larutan air*.

Prosedur Bila dalam monografi tercantum kadar air harus ditetapkan dengan *Metode Ib*, masukkan 35 - 40 ml metanol atau pelarut lain yang sesuai ke dalam labu titrasi, dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual. Secara cepat tambahkan *Larutan uji*, campur dan tambahkan sejumlah berlebih *Pereaksi* yang diukur saksama. Biarkan beberapa waktu sampai reaksi sempurna, dan titrasi pereaksi yang tidak digunakan dengan *Larutan air* yang telah dibakukan sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual. Hitung kadar air dalam zat uji, dalam mg, dengan rumus:

$$F(X' - XR)$$

F adalah faktor kesetaraan air dari *Pereaksi*; X' adalah volume *Pereaksi* yang ditambahkan setelah zat uji, dalam ml; X adalah volume dari *Larutan air* yang telah dibakukan untuk menetralkan *Pereaksi* yang tidak digunakan, dalam ml; R adalah rasio $V'/25$ (ml *Pereaksi*/ ml *Larutan air*), yang ditetapkan dari *Pembakuan larutan air untuk titrasi kembali*.

Metode Ic (Titrasi "Coulometri")

Prinsip Reaksi Karl Fischer digunakan dalam penetapan kadar air secara "coulometri". *Iodum* tidak ditambahkan dalam bentuk larutan volumetrik tetapi dihasilkan dalam larutan yang mengandung iodida oleh oksidasi anoda. Sel reaksi umumnya terdiri dari kompartemen besar anoda dan kompartemen kecil katoda yang dipisahkan oleh suatu diafragma. Tipe sel reaksi lainnya yang sesuai (misalnya, tanpa diafragma) dapat juga digunakan. Setiap kompartemen mempunyai elektroda platina yang menyalurkan arus melalui sel. *Iodum* yang dihasilkan pada elektroda anoda, segera bereaksi dengan air yang ada dalam kompartemen tersebut. Ketika seluruh air telah digunakan, *iodum* berlebih yang terjadi menunjukkan titik akhir yang umumnya dideteksi secara elektrometrik. Kelembaban dieliminasi dari sistem dengan pre-elektrolisis. Penggantian larutan Karl Fischer setiap selesai penetapan tidak diperlukan karena penetapan berikutnya dapat dilakukan dalam larutan pereaksi yang sama. Persyaratan pada metode ini, setiap komponen zat uji harus dapat digunakan bersama komponen lain dan tidak mengalami reaksi samping. Contoh biasanya dimasukkan ke dalam bejana sebagai larutan dengan menyuntikkan melalui septum. Gas dapat dimasukkan ke dalam sel melalui pipa inlet gas yang sesuai. Presisi dalam metode ini sebagian besar bergantung pada sejauh

mana kelembaban udara dihilangkan dari sistem. Pemasukan zat padat ke dalam sel tidak disarankan kecuali dilakukan tindakan pencegahan seperti bekerja dalam "glove-box" yang berisi gas iner kering. Pengendalian sistem dapat dimonitor dengan pengukuran jumlah "drift" pada garis dasar. Metode ini khususnya sesuai untuk zat iner secara kimia seperti hidrokarbon, alkohol dan eter. Dibandingkan dengan titrasi Karl Fischer volumetrik, "Coulometri" merupakan metode mikro.

Alat Setiap alat yang tersedia di perdagangan mempunyai sistem yang tertutup kepad dilengkapi dengan elektroda yang diperlukan dan pengaduk magnetik yang sesuai. Mikroprosesor dapat mengendalikan prosedur analitik dan menunjukkan hasil. Kalibrasi alat tidak diperlukan karena arus yang diperlukan dapat diukur secara tepat.

Pereaksi Lihat *Pereaksi* pada *Metode Ia* tanpa *iodum P*.

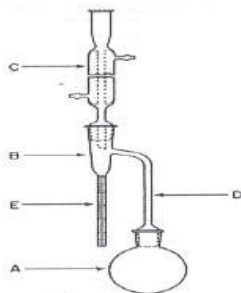
Larutan Uji Jika zat uji berupa zat padat yang larut, timbang saksama sejumlah zat dan larutkan dalam metanol anhidrat atau pelarut lain yang sesuai dalam jumlah yang tepat. Cairan dapat langsung digunakan atau diencerkan secara saksama dalam pelarut anhidrat yang tepat.

Jika zat uji berupa zat padat yang tidak larut, air dapat diekstraksi menggunakan pelarut anhidrat yang sesuai dalam jumlah yang tepat, ditimbang saksama dan disuntikkan ke dalam kompartemen anoda. Sebagai alternatif dapat digunakan teknik penguapan, air dilepas dan diuapkan dengan pemanasan zat uji dalam tabung yang dialiri gas iner kering, kemudian gas ini dimasukkan ke dalam sel.

Prosedur Gunakan alat suntik kering, suntikkan dengan cepat larutan uji yang telah diukur saksama dan diperkirakan mengandung 0,5 - 5 mg air atau sesuai dengan yang disarankan oleh pembuat alat, ke dalam kompartemen anoda, campur dan lakukan titrasi coulometri hingga titik akhir yang dideteksi secara langsung pada alat secara elektrometrik. Baca kadar air larutan uji yang ditunjukkan oleh alat dan hitung persentase yang ada dalam zat. Lakukan penetapan blangko dan buat koreksi jika perlu.

METODE II AZEOTROPI (DESTILASI TOLUENA)

Alat Gunakan sebuah labu kaca *A* 500 ml yang dihubungkan melalui sebuah perangkap *B* kepada pendingin refluks *C* dengan sambungan kaca asah (lihat *Gambar*).



Alat Kelembaban Toluena

Dimensi kritis bagian-bagian peralatan adalah sebagai berikut: Diameter dalam tabung penghubung *D* adalah 9 - 11 mm. Tabung perangkat, dengan panjang 235 - 240 mm. Pendingin, bila dari jenis tabung lurus, panjang lebih kurang 400 mm dan diameter lubang tidak kurang dari 8 mm. Tabung penerima *E* mempunyai kapasitas 5 ml dan bagian silindris, panjang 146 - 156 mm, berskala 0,1 ml, sehingga kesalahan pembacaan tidak lebih besar dari 0,05 ml untuk volume yang ditunjukkan. Sumber panas sebaiknya pemanas listrik dengan pengatur rheostat atau tangas minyak. Bagian atas labu dan tabung penghubung dapat diisolasi dengan asbes.

Bersihkan tabung penerima dan pendingin dengan campuran pencuci asam kromat, bilas sampai bersih dengan air, dan keringkan dalam oven. Siapkan toluena yang akan digunakan dengan mula-mula mengocok dengan sejumlah kecil air, pisahkan kelebihan air dan destilasi toluena.

Prosedur Masukkan ke dalam labu kering sejumlah zat yang ditimbang saksama sampai paling dekat dengan sentigram yang diperkirakan menghasilkan 2 - 4 ml air. Bila zat dalam bentuk pasta, timbang dalam wadah lembaran logam dengan ukuran yang dapat melewati leher labu. Bila zat dapat menimbulkan gejala, tambahkan dalam jumlah cukup pasir yang telah dicuci dan kering untuk menutup dasar labu, atau sejumlah tabung kapiler untuk penentuan suhu lebur dengan panjang lebih kurang 100 mm, yang dileburkan pada bagian ujung atas. Masukkan lebih kurang 200 ml *toluena P* ke dalam labu, hubungkan alat, dan isi tabung penerima *E* dengan toluena yang dituangkan melalui puncak pendingin. Panaskan labu perlahan-lahan selama 15 menit dan bila toluena mulai mendidih, sulung dengan kecepatan lebih kurang 2 tetes per detik sampai sebagian besar air tersuling. Kemudian naikan kecepatan penyulingan hingga lebih kurang 4 tetes per detik. Bila semua air tersuling, bilas bagian dalam tabung kondensor dengan toluena, sambil menyikat tabung kondensor dengan sikat tabung yang dilekatkan pada kawat tembaga dan dijenuhkan dengan toluena. Lanjutkan penyulingan selama 5 menit, lalu hentikan pemanasan dan dinginkan sampai suhu kamar. Bila ada tetesan air menempel pada dinding tabung penerima, lepaskan dengan sikat yang terdiri atas karet yang diikatkan pada kawat tembaga dan dibasahi dengan toluena. Bila air dan toluena memisah sempurna, baca volume air, dan hitung persentase yang ada dalam zat.

METODE III (GRAVIMETRI)

Prosedur untuk Bahan Kimia Lakukan seperti tertera pada masing-masing monografi, siapkan zat seperti tertera pada *Penetapan Susut Pengeringan* <1121>.

Prosedur untuk Bahan Biologis Lakukan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Prosedur untuk Obat Tanaman Masukkan lebih kurang 10 g zat, yang disiapkan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671> dan timbang saksama dalam wadah yang telah ditara. Keringkan pada suhu 105° selama 5 jam, dan timbang. Lanjutkan pengeringan dan timbang pada selang waktu 1 jam sampai perbedaan antara dua penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25%.

PENETAPAN KADAR ETANOL <1041>

Metode I Cara Destilasi

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, lakukan penetapan dengan *Metode I*. Cara ini sesuai untuk penetapan sebagian besar ekstrak cair dan tingtura asalkan kapasitas labu destilasi cukup (umumnya 2 hingga 4 kali volume cairan yang akan dipanaskan) dan kecepatan destilasi diatur sedemikian sehingga diperoleh destilat yang jernih. Destilat yang keruh dapat dijernihkan dengan pengocokan menggunakan *talk P* atau *kalsium karbonat P*, dan saring, setelah itu suhu filtrat diatur dan kandungan etanol ditetapkan dari bobot jenis. Lakukan semua pekerjaan dengan hati-hati untuk mengurangi kehilangan etanol oleh penguapan.

Untuk mencegah buih yang mengganggu dalam cairan selama destilasi, tambahkan asam kuat seperti *asam fosfat P*, *asam sulfat P* atau *asam tanat P* atau cegah dengan penambahan larutan *kalsium klorida P* sedikit berlebih, atau sedikit *parafin P* atau minyak silikon sebelum destilasi.

Cegah gejala selama destilasi dengan penambahan keping-keping berpori dari bahan yang tidak larut seperti *silikon karbida P*, atau manik-manik.

Cara untuk cairan yang diperkirakan mengandung etanol 30% atau kurang Pipet tidak kurang dari 25 ml cairan uji ke dalam alat destilasi yang sesuai, catat suhu pada pemipetan. Tambahkan air volume yang sama, destilasi hingga diperoleh destilat lebih kurang 2 ml lebih kecil dari volume cairan uji yang dipipet. Atur suhu destilat hingga sama dengan suhu pada waktu pemipetan. Tambahkan air secukupnya hingga volume sama dengan volume cairan uji. Destilat jernih atau keruh lemah dan hanya mengandung lebih dari sesepora sisa zat mudah menguap lainnya. Tetapkan bobot jenis cairan pada suhu 25°C seperti tertera pada *Penetapan Bobot Jenis* <981>. Hitung presentase dalam volume, dari C_2H_5OH dalam cairan menggunakan *Tabel Bobot Jenis dan Kadar Etanol*.

Cara untuk cairan yang diperkirakan mengandung etanol lebih dari 30 % Lakukan menurut cara diatas, kecuali gunakan cairan uji yang diencerkan dengan air lebih kurang dua kali volume cairan uji. Kumpulkan destilat hingga lebih kurang 2 ml lebih kecil dari dua kali volume cairan uji yang dipipet, atur suhu sama dengan cairan uji. Tambahkan air secukupnya hingga volume dua kali volume cairan uji yang dipipet, campur dan tetapkan bobot jenis. Kadar C_2H_5OH dalam volume destilat, sama dengan setengah kadar etanol dalam cairan.

Asam Dan Basa Mudah Menguap Pada sediaan yang mengandung basa mudah menguap tambahkan *asam sulfat encer P* hingga sedikit asam, sebelum didestilasi. Jika sediaan mengandung asam mudah menguap, buat sedikit basa dengan *natrium hidroksida LP*.

Gliserin Pada cairan yang mengandung gliserin tambahkan air secukupnya hingga sisa setelah didestilasi mengandung tidak kurang dari 50% air.

Iodium Pada larutan yang mengandung iodium bebas, tambahkan *serbuk zink P*, sebelum didestilasi, atau hilangkan warna dengan penambahan larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 10) secukupnya, dan beberapa tetes *natrium hidroksida LP*.

Zat Mudah Menguap Lainnya Spirit, eliksir, tingtura dan sediaan sejenis yang mengandung sejumlah cukup banyak zat mudah menguap lain selain etanol, seperti minyak atsiri, kloroform, eter, kamfer dan lain-lain memerlukan penanganan khusus sebagai berikut:

Untuk cairan yang diperkirakan mengandung 50% etanol atau kurang Pipet 25 ml cairan uji ke dalam corong pisah, tambahkan air volume sama. Jenuhkan campuran dengan *natrium klorida P*, tambahkan 25 ml *heksana P* dan kocok untuk mengekstraksi zat mudah menguap lain yang mengganggu. Pisahkan lapisan bawah ke dalam corong pisah kedua. Ulangi ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 ml *heksana P*. Ekstraksi kumpulan larutan *heksana P* tiga kali, tiap kali dengan 10 ml larutan jenuh *natrium klorida P*. Destilasi kumpulan larutan garam, tampung destilat hingga sejumlah volume mendekati volume cairan uji semula.

Untuk cairan yang diperkirakan mengandung etanol lebih dari 50%. Encerkan cairan uji dengan air hingga kadar etanol lebih kurang 25% kemudian lanjutkan menurut cara diatas mulai dari "Jenuhkan campuran dengan *natrium klorida P*...".

Jika hanya mengandung sedikit minyak atsiri dan hasil destilasi keruh, perlakuan dengan pelarut *heksana P* seperti di atas tidak dilakukan, destilat dapat dijernihkan dan dapat digunakan untuk penetapan bobot jenis dengan mengocok dengan *heksana P* lebih kurang seperlima bagian volume atau dengan penyaringan melalui lapisan tipis talk.

Metode II Cara Kromatografi Gas

Metode Iia digunakan jika Metode II dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Metode Iia

Alat Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 1,8 m berisi fase diam S3 dengan ukuran partikel 100 hingga 120 mesh. Gunakan *nitrogen P* atau *helium P* sebagai gas pembawa. Sebelum digunakan, kondisikan kolom semalam pada suhu 235°, alirkan gas pembawa dengan laju alir lambat. Suhu kolom dipertahankan pada 120°, injektor dan detektor dipertahankan pada 210°. Atur laju alir gas pembawa dan suhu sehingga baku internal asetone nitril tereluasi dalam waktu 5 hingga 10 menit.

Larutan

Larutan baku internal Encerkan 5,0 ml *asetone nitril P* dengan air hingga 250,0 ml.

Larutan baku persediaan Encerkan 5,0 ml *etanol mutlak P* dengan air hingga 250,0 ml.

Larutan baku Pipet masing-masing 5 ml *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50 ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Encerkan zat uji secara bertahap dengan air hingga kadar etanol lebih kurang 2% v/v.

Larutan uji Pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50 ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing 2 kali sejumlah volume sama (lebih kurang 5 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur perbandingan respons puncak. Hitung persentase etanol v/v dalam contoh dengan rumus:

$$CD \frac{R_U}{R_S}$$

C adalah kadar etanol mutlak, *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji persediaan*. R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak dalam etanol terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Uji kesesuaian sistem Pada kromatogram yang sesuai, faktor resolusi, *R*, tidak kurang dari 2; faktor ikutan puncak etanol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif perbandingan respons puncak etanol dan baku internal pada enam kali penyuntikan *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Metode II b

Alat Kromatograf gas dilengkapi dengan injektor *split* dengan perbandingan *split* 5 : 1, detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 30 m x 0,53 mm dilapisi fase diam G43 setebal 3,0 μ m. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju linier 34,0 cm per detik. Kromatograf di program sebagai berikut: suhu kolom

dipertahankan pada 50° selama 5 menit; kemudian suhu dinaikkan dengan kecepatan 10° per menit hingga mencapai 200° dan dipertahankan selama 4 menit. Pertahankan suhu port injektor pada 210° dan detektor pada 280°.

Larutan

Larutan baku internal Encerkan 5,0 ml asetonitril P dengan air hingga 250,0 ml.

Larutan baku persediaan Encerkan 5,0 ml etanol mutlak P dengan air hingga 250,0 ml.

Larutan baku Pipet masing-masing 5 ml *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50 ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Encerkan zat uji secara bertahap dengan air hingga kadar etanol lebih kurang 2% v/v.

Larutan uji Pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50 ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing 2 kali sejumlah volume sama (0,2 hingga 0,5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur perbandingan respons puncak. Hitung persentase etanol v/v dalam contoh dengan rumus:

$$CD \frac{R_U}{R_S}$$

C adalah kadar etanol baku, *D* adalah faktor pengenceran volume *Larutan uji persediaan*. *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak dalam etanol terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Uji kesesuaian sistem Pada kromatogram yang sesuai, faktor resolusi, *R_s*, antara etanol dan larutan baku internal tidak kurang dari 4; faktor ikutan pada puncak etanol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif perbandingan respons puncak *etanol* dan *baku internal* pada enam kali penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 4,0%.

PENETAPAN KEKENTALAN <1051>

Kekentalan adalah suatu sifat cairan yang berhubungan erat dengan hambatan untuk mengalir. Kekentalan didefinisikan sebagai gaya yang diperlukan untuk menggerakkan secara berkesinambungan suatu permukaan datar melewati permukaan datar lain dalam kondisi mapan tertentu bila ruang diantara permukaan tersebut diisi dengan cairan yang akan ditentukan kekentalannya. Kekentalan adalah tekanan geser dibagi laju tegangan geser. Satuan dasarnya yaitu *poise*; namun oleh karena kekentalan yang diukur umumnya merupakan harga pecahan *poise*, maka lebih mudah digunakan satuan dasar *sentipoise* (1 *poise* = 100 *sentipoise*). Penentuan suhu penting karena kekentalan berubah sesuai suhu;

secara umum kekentalan menurun dengan naiknya suhu. Bila skala kekentalan mutlak diukur dalam *poise* atau *sentipoise*, maka untuk memudahkan umumnya digunakan skala kinematik dalam *stoke* dan *sentistoke* (1 *stoke* = 100 *sentistoke*). Untuk memperoleh kekentalan kinematik dari kekentalan mutlak, kekentalan mutlak dibagi dengan kerapatan cairan pada temperatur yang sama; yaitu kekentalan kinematik = (kekentalan mutlak)/kerapatan. Ukuran satuan kekentalan dalam rentang normal dinyatakan dalam *sentistoke*. Perkiraan kekentalan dalam *sentistoke* pada suhu kamar, untuk eter 0,2; air 1; minyak tanah 2,5; minyak mineral 20 - 70 dan madu, 10.000.

Kekentalan mutlak dapat diukur secara langsung jika dimensi alat pengukur diketahui dengan tepat, tetapi umumnya pengukuran lebih praktis dilakukan dengan mengkalibrasi alat menggunakan cairan yang diketahui kekentalannya, kemudian kekentalan cairan uji ditetapkan dengan membandingkan terhadap kekentalan cairan yang telah diketahui.

Banyak zat, seperti gom, yang digunakan dalam bidang farmasi mempunyai kekentalan yang bervariasi, dan kebanyakan bersifat kurang menghambat aliran pada kecepatan aliran yang lebih tinggi. Pada keadaan ini, dipilih suatu kondisi pengukuran, dan pengukuran yang diperoleh dinyatakan sebagai kekentalan yang terukur. Karena perubahan kondisi pengukuran akan menyebabkan perubahan nilai kekentalan terukur suatu zat, maka dimensi alat dan kondisi pengukuran harus diikuti dengan saksama.

Pengukuran Kekentalan Metode yang umum digunakan untuk pengukuran kekentalan meliputi penetapan waktu yang dibutuhkan oleh sejumlah volume tertentu cairan untuk mengalir melalui kapiler. Banyak jenis viskosimeter tabung kapiler telah dirancang, tetapi viskosimeter Ostwald dan Ubbelohde adalah yang paling sering digunakan. Beberapa tipe dijelaskan dengan petunjuk pemakaian oleh Badan Standardisasi Nasional (BSN). Kekentalan minyak dinyatakan dalam skala arbitrase yang dapat berbeda antara satu negara dengan negara lain, karena penggunaan alat yang berbeda. Alat yang paling banyak digunakan adalah Redwood nomor 1 dan nomor 2, Engler, Saybolt Universal, dan Saybolt Furol. Tiap alat ini menggunakan satuan arbitrase menurut nama masing-masing alat. Suhu baku digunakan untuk memudahkan pemakaian alat. Pada alat Saybolt, pengukuran umumnya dilakukan pada suhu 100°F dan 210°F; alat Redwood dapat digunakan pada beberapa suhu hingga 250°F; dan hasil yang diperoleh dengan alat Engler umumnya pada 20°C dan 50°C. Jenis alat yang relatif mudah dan cepat adalah viskosimeter rotasi, yang menggunakan gasing atau kumparan yang dicelupkan ke dalam zat uji, dan mengukur tahanan gerak dari bagian yang berputar. Tersedia kumparan yang berbeda untuk rentang kekentalan tertentu, dan umumnya dilengkapi dengan beberapa kecepatan rotasi. Alat rotasi lain mempunyai gasing yang statis dan cawan berputar. Viskosimeter Brookfield, Rotouisco dan Stormer merupakan contoh alat gasing berputar dan MacMichael

merupakan contoh alat cawan berputar. Banyak alat rotasi lain dengan rancangan yang lebih canggih dilengkapi dengan alat khusus untuk pembacaan atau pencatatan dan dengan rentang kecepatan rotasi yang lebih luas.

Bila hanya diperlukan jenis alat tertentu, jenis alat ini akan tertera pada masing-masing monografi.

Untuk mengukur kekentalan, suhu zat uji yang diukur harus dikendalikan dengan tepat, karena perubahan suhu yang kecil dapat menyebabkan perubahan kekentalan yang berarti. Untuk pengukuran sediaan farmasi, suhu dipertahankan dalam batas lebih kurang $0,1^{\circ}$.

Prosedur untuk Turunan Selulosa Pengukuran kekentalan larutan metilselulosa jenis kekentalan tinggi merupakan hal khusus, karena larutan ini terlalu kental untuk viskosimeter biasa. Viskosimeter Ubbelohde dapat digunakan untuk mengukur kekentalan larutan metilselulosa.

Kalibrasi Viskosimeter Tipe Kapiler Tentukan konstanta viskosimeter, k , untuk setiap viskosimeter dengan menggunakan minyak yang telah diketahui kekentalannya.

Viskosimeter Tipe Ostwald Isi tabung dengan sejumlah tertentu minyak (atur suhu pada $20,0^{\circ}\pm 0,1^{\circ}$) sebagaimana dinyatakan oleh pabrik. Atur meniskus cairan dalam tabung kapiler hingga garis graduasi teratas dengan bantuan tekanan atau pengisapan. Buka kedua tabung pengisi dan tabung kapiler agar cairan dapat mengalir bebas ke dalam wadah melawan tekanan atmosfer. *[Catatan Kegagalan membuka salah satu tabung akan menyebabkan kesalahan pengamatan.]* Catat waktu, dalam detik, yang diperlukan cairan untuk mengalir dari batas atas hingga batas bawah dalam tabung kapiler.

Viskosimeter Tipe Ubbelohde Masukkan sejumlah minyak ke dalam tabung pengisi, atur suhu pada $20,0^{\circ}\pm 0,1^{\circ}$ dan pindahkan ke tabung kapiler dengan pengisapan perlahan, dan hati-hati untuk mencegah terbentuknya gelembung udara dalam cairan dengan menutup lubang tabung pengisi. Atur meniskus cairan dalam tabung kapiler hingga garis graduasi teratas. Buka lubang udara dan tabung kapiler agar cairan dapat mengalir bebas ke dalam wadah melawan tekanan atmosfer. *[Catatan Kegagalan membuka lubang tabung pengisi sebelum melepas tabung kapiler akan menyebabkan kesalahan pengamatan.]* Catat waktu dalam detik, yang diperlukan cairan untuk mengalir dari batas atas hingga batas bawah dalam tabung kapiler.

Perhitungan

Hitung konstanta viskosimeter, k , dengan rumus:

$$k = \frac{v}{dt}$$

v adalah kekentalan cairan yang diketahui dalam sentipoise; d adalah bobot jenis cairan uji pada $20^{\circ}/20^{\circ}$; t adalah waktu mengalir cairan dalam detik, dari batas atas hingga batas bawah dalam tabung kapiler.

Jika viskosimeter diperbaiki, harus dikalibrasi ulang, karena perbaikan yang kecil seringkali menyebabkan perubahan bermakna pada konstanta, k .

PENETAPAN PARTIKEL LOGAM DALAM SALEP MATA <1061>

Uji berikut dirancang untuk membatasi jumlah dan ukuran partikel logam yang diperbolehkan dalam salep mata.

Prosedur Keluarkan sesempurna mungkin, isi 10 tube, masukkan masing-masing ke dalam cawan Petri terpisah ukuran 60 mm, alas datar, jernih dan bebas goresan. Tutup cawan, panaskan pada suhu 85° selama 2 jam, jika perlu naikkan suhu sedikit lebih tinggi sampai salep meleleh sempurna. Dengan menjaga kemungkinan terjadinya gangguan terhadap massa yang meleleh, biarkan masing-masing mencapai suhu kamar dan membeku.

Angkat tutup, balikkan cawan Petri sehingga berada di bawah mikroskop yang sesuai untuk pembesaran 30 kali yang dilengkapi dengan mikrometer pengukur dan dikalibrasi pada perbesaran yang digunakan. Selain sumber cahaya biasa, arahkan iluminator dari atas salep dengan sudut 45° . Amati partikel logam pada seluruh dasar cawan Petri. Variasikan intensitas iluminator dari atas sehingga memungkinkan partikel logam dapat dikenali dari refleksi karakteristik cahaya.

Hitung jumlah partikel logam yang berukuran $50\text{ }\mu\text{m}$ atau lebih besar pada setiap dimensi: persyaratan dipenuhi jika jumlah partikel dari 10 tube tidak lebih dari 50 partikel dan jika tidak lebih dari 1 tube mengandung 8 partikel. Jika persyaratan tidak dipenuhi, ulangi uji dengan penambahan 20 tube lagi: persyaratan dipenuhi jika jumlah partikel logam yang berukuran $50\text{ }\mu\text{m}$ atau lebih besar pada tiap dimensi dari 30 tube tidak lebih dari 150 partikel dan jika tidak lebih dari 3 tube masing-masing mengandung 8 partikel.

PENETAPAN pH <1071>

Harga pH adalah harga yang diberikan oleh alat potensiometrik (pH meter) yang sesuai, yang telah dibakukan sebagaimana mestinya, yang mampu mengukur harga pH sampai 0,02 unit pH menggunakan elektrode indikator yang peka, elektroda kaca, dan elektrode pembanding yang sesuai.

Alat harus mampu menunjukkan potensial dari pasangan elektrode dan untuk pembakuan pH menggunakan potensial yang dapat diukur oleh sirkuit dengan menggunakan "pembakuan nol", "asimetri", atau "kalibrasi" dan harus mampu mengontrol perubahan dalam milivolt per perubahan unit pada pembacaan pH melalui kendali "suhu" dan/atau kemiringan. Pengukuran dilakukan pada suhu $25^{\circ}\pm 2^{\circ}$, kecuali dinyatakan lain

dalam masing-masing monografi. Skala pH ditetapkan dengan persamaan sebagai berikut:

$$pH = pH_s + \frac{(E - E_s)}{k}$$

E dan E_s berturut-turut adalah potensial terukur dengan sel galvanic berisi larutan uji, dinyatakan sebagai pH dan *Larutan dapar untuk pembakuan* yang tepat, dinyatakan sebagai pHs; harga k adalah perubahan dalam potensial per perubahan unit dalam pH, dan secara teoritis sebesar $\{0,05916 + 0,000198 (t - 25)\}$ volt pada suhu t .

Perlu ditekankan disini bahwa definisi pH, skala pH, dan harga yang ditunjukkan oleh *Larutan dapar untuk pembakuan* ditujukan untuk memperoleh sistem operasional yang praktis, sehingga hasil dapat dibandingkan antar laboratorium. Harga pH yang diukur disini tidak persis sama dengan yang diperoleh dengan definisi klasik, bahwa $pH = - [\log H^+ (\text{dalam air})]$. Jika pH larutan yang diukur mempunyai komposisi yang cukup mirip dengan larutan dapar yang digunakan untuk pembakuan, pH yang diukur mendekati pH teoritis. Meskipun tidak ditegaskan hubungan pengukuran kesesuaian sistem untuk aktivitas ion hidrogen dalam larutan air.

Jika pH meter dibakukan menggunakan larutan dapar dalam air, kemudian digunakan untuk mengukur "pH" larutan atau suspensi dalam pelarut bukan air, maka tetapan pengionan dari asam atau basa, tetapan dielektrik dari medium, potensial sambungan cairan (yang dapat memberikan kesalahan lebih kurang 1 unit pH), dan respons ion hidrogen dari elektrode kaca, semua akan berubah. Oleh karena itu, harga yang diperoleh dengan larutan yang sifatnya hanya mengandung sebagian air, dapat dianggap hanya sebagai harga pH.

Larutan Dapar untuk Pembakuan pH Meter

Larutan dapar untuk pembakuan Buat menurut petunjuk sesuai *Tabel*. Simpan dalam wadah tahan bahan kimia, tertutup rapat, sebaiknya dari kaca Tipe I atau botol polietilen dengan tutup rapat atau tabung yang menyerap karbon dioksida (kaca soda). Larutan segar sebaiknya dibuat dengan dengan interval tidak lebih dari 3 bulan menggunakan air bebas karbon dioksida. *Tabel* berikut menunjukkan pH dari larutan dapar sebagai fungsi dari suhu. Petunjuk ini digunakan untuk pembuatan larutan dapar dengan kadar molal sebagaimana disebutkan. Untuk memudahkan, petunjuk diberikan dengan pengenceran hingga volume 1000 ml g pelarut yang merupakan dasar sistem molalitas dari kadar larutan. Jumlah yang disebutkan tidak dapat secara sederhana diperhitungkan tanpa informasi tambahan.

Kalium tetraoksalat 0,05 m Larutkan 12,61 g $KH_3(C_2O_4)_2 \cdot 2H_2O$ dalam air hingga 1000 ml.

Kalium biftalat 0,05 m Larutkan 10,12 g $KHC_8H_4O_4$, yang telah dikeringkan pada suhu 110° selama 1 jam, dalam air hingga 1000 ml.

Ekuimolal fosfat 0,05 m Larutkan 3,53 g Na_2HPO_4 dan 3,39 g KH_2PO_4 , masing-masing telah dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam, dalam air hingga 1000 ml.

Natrium tetraborat 0,01 m Larutkan 3,80 g $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ dalam air hingga 1000 ml. Lindungi dari penyerapan karbon dioksida.

Kalium hidroksida jenuh pada suhu 25° Kocok kalium hidroksida P berlebih dengan air dan enap tuangkan pada suhu 25° sebelum digunakan. Lindungi dari penyerapan karbon dioksida.

Karena adanya variasi dalam sifat maupun cara kerja pH meter, tidak praktis untuk memberikan petunjuk yang dapat diterapkan secara umum untuk penetapan pH secara potensiometrik. Prinsip umum yang harus diikuti dalam melakukan petunjuk yang terdapat pada masing-masing alat oleh pabrik yang akan diuraikan pada paragraf berikut. Sebelum digunakan, periksa elektrode, dan jembatan garam jika ada. Jika perlu, isi lagi larutan jembatan garam dan perhatikan petunjuk lain yang diberikan oleh pabrik alat atau pabrik elektrode. Untuk pembakuan pH meter, pilih 2 *Larutan dapar untuk pembakuan* yang mempunyai perbedaan pH tidak lebih dari 4 unit dan sedemikian rupa sehingga pH larutan uji diharapkan terletak diantaranya. Isi sel dengan salah satu *Larutan dapar untuk pembakuan* pada suhu yang larutan ujinya akan diukur. Pasang kendali pada suhu larutan, dan atur kontrol kalibrasi untuk membuat pH identik dengan yang tercantum pada *Tabel*. Bilas elektrode dan sel beberapa kali dengan *Larutan dapar untuk pembakuan* yang kedua, kemudian isi sel dengan larutan tersebut pada suhu yang sama dengan larutan uji. pH dari larutan dapar kedua $\pm 0,07$ unit pH dari harga yang tertera dalam *Tabel*. Jika penyimpangan terlihat lebih besar, periksa elektrode dan jika terdapat kesalahan, supaya diganti. Atur "kemiringan" atau "suhu" hingga pH sesuai dengan yang tertera dalam *Tabel*. Ulangi pembakuan hingga kedua *Larutan dapar untuk pembakuan* memberikan harga pH tidak lebih 0,02 unit pH dari harga yang tertera dalam *Tabel*, tanpa pengaturan lebih lanjut dari pengendali. Jika sistem telah berfungsi dengan baik, bilas elektrode dan sel beberapa kali dengan larutan uji, isi sel dengan sedikit larutan uji dan baca harga pH. *Gunakan air bebas karbon dioksida P* untuk pelarutan atau pengenceran larutan uji pada penetapan pH. Pada semua pengukuran pH, diperlukan waktu yang cukup untuk mencapai kestabilan. Jika hanya diperlukan harga pH perkiraan dapat digunakan indikator dan kertas indikator.

Untuk pemilihan dapar dan komposisi *Larutan dapar untuk pembakuan* seperti tertera pada uji dan penetapan kadar dalam kompendia (lihat *Larutan dapar pada Pereaksi, indikator dan Larutan*).

Harga pH Larutan Dapar untuk Pembakuan

Suhu °C	Kalium tetraoksalat 0,05 m	Kalium biftalat 0,05 m	Ekimolal fosfat 0,05 m	Natrium tetraborat 0,01 m	Kalsium hidroksida jenuh pada suhu 25° C
10	1,67	4,00	6,92	9,33	13,00
15	1,67	4,00	6,90	9,28	12,81
20	1,68	4,00	6,88	9,23	12,63
25	1,68	4,01	6,86	9,18	12,45
30	1,68	4,02	6,85	9,14	12,29
35	1,69	4,02	6,84	9,10	12,13
40	1,69	4,04	6,84	9,07	11,98
45	1,70	4,05	6,83	9,04	11,84
50	1,71	4,06	6,83	9,01	11,71
55	1,72	4,08	6,83	8,99	11,57
60	1,72	4,09	6,84	8,96	11,45

MIKROSKOPI OPTIK <1076>

Mikroskopi optik dapat digunakan untuk penetapan sifat partikel, umumnya partikel dengan ukuran 1 µm dan lebih besar. Mikroskopi optik untuk penetapan sifat-sifat partikel dapat digunakan untuk partikel dengan ukuran 1 µm dan lebih besar. Batas kemampuan terendah ditentukan oleh kemampuan pemisahan dari mikroskop untuk menghasilkan gambaran-gambaran terpisah dari benda-benda yang berdekatan. Batas atas kurang terdefinisi dan ditetapkan dengan peningkatan kesulitan penggabungan sifat partikel yang besar. Banyak cara tersedia untuk penetapan sifat-sifat partikel diluar rentang kemampuan mikroskopi optik. Mikroskopi optik khususnya digunakan untuk penetapan partikel yang tidak bulat. Metode ini dapat juga dipakai sebagai dasar untuk kalibrasi yang lebih cepat dan pengembangan metode rutin.

Alat gunakan mikroskop yang stabil dan terlindung dari getaran. Perbesaran mikroskop (untuk perbesaran objek, okuler dan komponen tambahan) harus cukup untuk menetapkan partikel terkecil dalam contoh. Ukuran celah terbesar dari objektif harus dicari untuk tiap rentang perbesaran. Penyaring polarisasi dapat digunakan bersama-sama dengan alat analisa yang sesuai dan lempeng retardasi. Penyaring warna dengan spektra transmisi yang relatif sempit harus digunakan dengan objektif akromatis, lebih baik dengan apokromat, dan dipersyaratkan untuk penafsiran warna yang sesuai pada fotomikrografi. Kondensor mengoreksi sekurang-kurangnya penyimpangan bulat harus digunakan pada meja mikroskop dan dengan lampu. Ukuran celah dari meja kondensor harus sesuai objektif dibawah kondisi penggunaan dan dipengaruhi oleh celah aktual dari diafragma kondensor dan adanya penggunaan minyak imersi. Ketelitian garis sejajar.

Pengaturan Penting untuk dilakukan penyelarasan seluruh elemen sistem optik dan pemfokusan (*focusing*) yang sesuai. Fokus bagian yang akan diperiksa sesuai dengan persyaratan yang direkomendasikan oleh pabrik mikroskop. Kesejajaran aksial kritis direkomendasikan.

Pencahayaan Persyaratan pencahayaan yang baik adalah seragam dan intensitas yang dapat diatur dengan lampu yang di atas bidang pengamatan; lebih baik dengan pencahayaan Kohler. Dengan partikel berwarna, pilih warna penyaring yang digunakan sehingga dapat mengontrol kontras dan rincian bayangan .

Karakterisasi visual Perbesaran dan ukuran celah harus cukup tinggi untuk memungkinkan resolusi bayangan yang cukup sifat dari partikel. Tetapkan perbesaran aktual menggunakan mikrometer yang telah dikalibrasi untuk mengkalibrasi mikrometer okuler. Kesalahan dapat diminimalkan jika perbesaran cukup untuk membentuk bayangan partikel sekurang-kurangnya 10 bagian okuler. Tiap Objektif harus dikalibrasi terpisah. Untuk mengkalibrasi skala okuler, skala mikrometer meja dan skala okuler harus sejajar. Dengan cara ini, dapat dibuat penetapan yang tiap jarak bagian meja okuler. Beberapa perbedaan perbesaran diperlukan untuk menetapkan sifat bahan yang mempunyai distribusi ukuran partikel yang lebar.

Karakterisasi fotografi Jika ukuran partikel ditetapkan dengan metode fotografi, hati-hati untuk memastikan objek terfokus tajam pada emulsi fotografi yang datar. Tetapkan perbesaran aktual dengan pemotretan mikrometer meja yang telah dikalibrasi menggunakan film fotografi dengan kecepatan yang cukup, kemampuan alat optik untuk menghasilkan gambaran-gambaran terpisah dari benda-benda yang berdekatan dan kontras. Penyinaran dan proses harus identik untuk contoh dan penetapan perbesaran. Bayangan fotografi dengan ukuran yang jelas dipengaruhi oleh proses penyinaran, pengembangan, dan pencetakan dan oleh kemampuan mikroskop untuk menghasilkan gambaran-gambaran terpisah dari benda-benda yang berdekatan.

Penyiapan fiksasi Media fiksasi bervariasi tergantung pada sifat fisik contoh. Kontras antara contoh dan media fiksasi cukup tapi tidak berlebihan, diperlukan untuk memastikan dari tepi contoh. Partikel harus ditempatkan pada satu tempat dan terdispersi secara memadai untuk membedakan partikel individu yang

diinginkan. Selanjutnya, partikel harus mewakili distribusi ukuran dalam bahan dan tidak boleh digantikan selama penyiapan fiksasi. Pastikan persyaratan penting ini dipenuhi. Pemilihan media fiksasi harus memperhatikan kelarutan analit.

Karakterisasi sifat hablur - Sifat hablur dari material harus dikarakterisasi untuk menetapkan kesesuaian persyaratan sifat hablur yang dicantumkan pada masing-masing monografi. Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, fiksasi beberapa partikel contoh dalam minyak mineral pada kaca objek bersih. Amati campuran menggunakan mikroskop polarisasi: partikel yang menunjukkan warna pengganggu dan bagian yang tidak terlihat jika perbesaran mikroskop diubah.

Uji Batas Ukuran Partikel secara Mikroskopi

Timbang sejumlah serbuk untuk ditentukan (misalnya 10 – 100 mg) dan suspensikan ke dalam 10 ml dalam media yang sesuai yang tidak melarutkan zat uji, jika perlu tambahkan bahan pembasah. Suspensi partikel yang homogen dipertahankan dengan mensuspensikan partikel ke dalam media yang sama atau mempunyai densitas yang sesuai dan dengan pengadukan yang cukup. Masukkan sejumlah suspensi homogen ke dalam sel penghitung yang sesuai dan amati di bawah mikroskop pada bidang yang sesuai dengan tidak kurang dari 10 µg serbuk yang diamati. Hitung semua partikel yang mempunyai dimensi maksimum lebih besar dari batas ukuran yang tercantum. Batas ukuran dan jumlah partikel yang melebihi yang masih diperbolehkan ditetapkan untuk masing-masing bahan.

Karakteristik ukuran partikel Pengukuran berbagai ukuran partikel dalam kompleksitas tergantung pada bentuk partikel dan jumlah partikel yang dikarakterisasi harus cukup untuk memastikan batas penerimaan ketidaksesuaian pada parameter yang diukur. Informasi tambahan pada pengukuran ukuran partikel, ukuran sampel, dan data analisis tersedia, sebagai contoh dalam ISO 9276. Untuk partikel bulat, ukuran ditetapkan dengan diameter. Untuk partikel tidak beraturan, penetapan ukuran partikelnya bervariasi. Secara umum, untuk partikel yang bentuknya tidak beraturan, karakterisasi ukuran partikel harus mencakup informasi pada tipe juga diameter yang diukur seperti pada partikel bulat. Beberapa pengukuran yang umum digunakan untuk ukuran partikel didefinisikan sebagai berikut (lihat gambar 1)

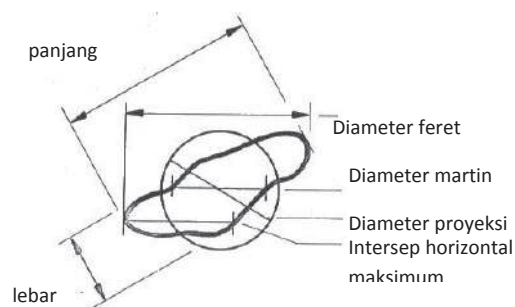
Diameter Feret Jarak antara garis sejajar imajiner yang bersinggungan dengan partikel yang tidak beraturan dan tegak lurus pada skala okuler.

Diameter Martin Diameter partikel pada titik pembagi partikel yang tidak beraturan menjadi dua daerah proyeksi yang sama.

Diameter daerah Proyeksi Diameter lingkaran yang mempunyai daerah proyeksi yang sama dengan partikel.

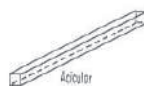
Panjang Dimensi terpanjang dari ujung ke ujung partikel yang sejajar dengan skala okuler.

Lebar Dimensi terpanjang dari partikel diukur pada sudut siku-siku ke panjang.



Karakterisasi Bentuk Partikel Untuk bentuk partikel yang tidak beraturan, karakterisasi ukuran partikel harus mencakup informasi bentuk partikel. Homogenitas serbuk harus diperiksa menggunakan perbesaran yang sesuai. Beberapa definisi berikut umum digunakan untuk menggambarkan bentuk partikel (lihat gambar 2)

Acicular – Bentuk silinder, partikel seperti jarum dengan lebar dan ketebalan yang serupa.



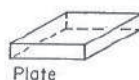
Columnar (kolom) – Partikel panjang, tipis dengan lebar dan ketebalan yang lebih besar dari partikel acicular.



Flake (serpih) – Partikel tipis, rata, yang lebar dan panjangnya serupa.



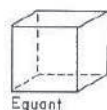
Plate (Lempeng) – Partikel rata, dengan panjang dan lebar yang serupa tetapi lebih tebal dari flake.



Lath (bilah) – Partikel panjang, tipis dan menyerupai pisau.



Equant – Partikel yang panjang, lebar dan ketebalannya serupa; termasuk partikel yang berbentuk kubus dan bulat.



Pengamatan Umum Partikel secara umum adalah unit terpisah yang paling kecil. Partikel bisa berupa tetesan cairan atau setengah padat; hablur tunggal atau polihablur; amorf, atau agglomerat. Partikel dapat digabungkan. Derajat penggabungan ini dapat dideskripsikan sebagai berikut

Lamellar-Tumpukan lempeng

Aggregate-massa partikel yang melekat

Agglomerate/tumpukan-partikel yang bergabung atau menyatu

Conglomerate-Campuran dari dua atau lebih tipe partikel

Spherulite-bola-bola kecil-Kelompok partikel berbentuk radial

Kondisi partikel digambarkan sebagai bentuk :

Drusy-Partikel yang terbungkus partikel sangat kecil.

Edges-Bersudut, bulat, halus tajam, patahan.

Optikal-warna (menggunakan penyaring warna yang seimbang), transparan, jernih tidak tembus cahaya.

Defect-Penghambatan, pemasukan

Karakteristik permukaan digambarkan sebagai berikut:

Cracked/ retak-Terbelah sebagian, patah, atau retak.

Smooth-Bebas dari ketidakberaturan, kekasaran atau tonjolan.

Porous-Memiliki lubang atau berongga.

Rough/kasar-berlubang-lubang, tidak rata, tidak halus.

Pitted/ berlubang-Lekukan kecil.

PENETAPAN ROTASI OPTIK <1081>

Banyak bahan obat bersifat optik aktif dalam pengertian dapat memutar bidang cahaya terpolarisasi yang datang, sehingga bidang cahaya yang ditransmisi membentuk sudut yang terukur terhadap bidang cahaya datang. Sifat ini khas untuk beberapa hablur dan banyak cairan atau larutan obat. Sifat yang dimiliki oleh cairan atau zat terlarut itu umumnya disebabkan oleh keberadaan satu atau lebih pusat asimetri, biasanya atom karbon dengan empat substituen yang berbeda. Jumlah isomer optik adalah 2^n ; n adalah jumlah pusat asimetri. Polarimetri, yaitu pengukuran rotasi optik, dari bahan obat merupakan satu-satunya cara yang mudah untuk membedakan isomer-isomer aktif optik, sehingga merupakan penanda yang penting untuk identitas dan kemurnian.

Senyawa yang memperlihatkan kekuatan memutar bidang optik adalah senyawa *khiral*. Senyawa yang memutar bidang cahaya sesuai arah jarum jam dilihat ke arah sumber cahaya, bersifat *dekstrorotatori* atau *isomer optik* (+). Senyawa yang memutar bidang cahaya berlawanan dengan arah jarum jam disebut *levorotatori* atau *isomer optik* (-). (Simbol *d-* dan *l-* yang sebelumnya digunakan untuk menunjukkan isomer *dekstrorotatori* dan *levorotatori*, tidak lagi digunakan karena mirip dengan *D-* dan *L-* yang mengacu kepada konfigurasi *D*-gliseraldehida. Simbol *R* dan *S*, α dan β juga digunakan untuk mengindikasikan konfigurasi, pengaturan atom atau grup atom di dalam ruang).

Sifat fisikokimia dari senyawa-senyawa *khiral* yang tidak setangkup yang memutar bidang cahaya terpolarisasi ke arah berlawanan dengan besaran yang sama, *enansiomer*, adalah identik, kecuali untuk sifat rotasi optiknya dan reaksinya dengan senyawa *khiral* lainnya. *Enansiomer* sering menunjukkan perbedaan yang mendalam dalam farmakologi dan toksikologi, sesuai dengan fakta bahwa reseptor biologi dan enzim adalah *khiral*. Banyak bahan alam, seperti asam amino, protein, alkaloid, antibiotik, glikosida, dan gula berada dalam

bentuk senyawa *khiral*. Sintesis senyawa tersebut dari senyawa nonkhiral menghasilkan jumlah yang setara yaitu *rasemat*. *Rasemat* tidak menunjukkan rotasi optik, dan sifat fisiknya berbeda dari sifat *enansiomer-enansiomer* penyusunnya. Metode sintesis stereoselektif atau stereospesifik atau pemisahan campuran *rasemat* dapat digunakan untuk mendapatkan isomer optik tunggal.

Pengukuran rotasi optik dilakukan menggunakan polarimeter yang telah dikalibrasi. Persamaan umum yang digunakan dalam polarimetri adalah:

$$[\alpha]_d = \frac{100a}{lc}$$

$[\alpha]$ adalah rotasi jenis pada panjang gelombang λ , t adalah suhu, a adalah rotasi yang diamati dalam satuan derajat ($^\circ$), l adalah panjang tabung polarimeter dalam desimeter, dan c adalah kadar analit dalam g per 100 ml. Dengan demikian, $[\alpha]$ adalah nilai pengukuran dikali 100, dalam derajat ($^\circ$), untuk larutan mengandung 1 g per 100 ml, diukur menggunakan sel dengan panjang 1.0 desimeter dibawah kondisi yang ditetapkan pada panjang gelombang cahaya dan suhu tertentu. Untuk beberapa bahan Farmakope, khususnya cairan seperti minyak esensial, persyaratan rotasi optik dinyatakan dalam istilah rotasi yang diamati, a , ditetapkan dibawah kondisi seperti yang dinyatakan dalam monografi. Rotasi jenis untuk cairan tersebut dapat dihitung sebagai berikut:

$$[\alpha]_d = \frac{a}{ld}$$

d adalah bobot jenis cairan pada suhu pengamatan.

Menurut sejarah, polarimetri dilakukan menggunakan instrumen dimana besarnya rotasi optik diperkirakan melalui penyesuaian visual dari intensitas bidang berbelah. Oleh karenanya, paling sering digunakan garis -D lampu natrium pada panjang gelombang cahaya tampak 589 nm. Rotasi jenis yang ditetapkan pada garis-D dinyatakan dengan simbol:

$$[\alpha]_D^{25} \text{ atau } [\alpha]_D^{20}$$

dan banyak data yang tersedia dinyatakan dalam bentuk ini. Penggunaan panjang gelombang yang lebih rendah, seperti pada lampu merkuri yang dipisahkan menggunakan penyaring dengan transmittan maksimum pada kira-kira 578, 546, 436, 405, dan 365 nm dalam polarimeter fotoelektrik, ternyata lebih menguntungkan dalam hal kepekaan sehingga dapat menurunkan kadar senyawa uji. Secara umum, pengamatan rotasi optik pada panjang gelombang 436 nm adalah dua kalinya dan pada 365 nm adalah tiga kalinya dibandingkan pada 589 nm. Pengurangan kadar zat terlarut yang dibutuhkan untuk penetapan kadang-kadang dicapai dengan konversi senyawa itu menjadi senyawa yang rotasi optiknya lebih tinggi secara signifikan. Rotasi optik juga dipengaruhi

pelarut yang digunakan dalam pengukuran, dan hal ini harus ditetapkan.

Sekarang lazim menggunakan sumber cahaya lain seperti xenon atau tungsten halogen, dengan penyaring yang sesuai, karena hal ini akan memberikan keuntungan biaya, umur alat, dan rentang lebar panjang gelombang emisi, dibanding dengan sumber cahaya tradisional.

Rotasi jenis Acuan *rotasi jenis* di dalam monografi menyatakan bahwa rotasi jenis dihitung dari rotasi optik hasil pengamatan dalam *Larutan Uji*. Kecuali dinyatakan lain, pengukuran rotasi optik dilakukan pada 589 nm pada 25°. Jika digunakan polarimeter fotoelektrik, maka pengukuran tunggal harus dikoreksi terhadap larutan blangko. Jika digunakan polarimeter visual, harus diambil rata-rata tidak kurang dari lima kali penetapan, dan koreksi pembacaan dilakukan dengan larutan blangko menggunakan tabung yang sama. Pada larutan ataupun cairan uji, suhu harus dipertahankan dalam rentang 0,5° dari nilai yang ditetapkan. Sel untuk larutan uji dan blangko harus sama. Perlakuan pada tiap sel harus dipertahankan sama pada setiap kali pembacaan. Tempatkan sel sedemikian rupa sehingga cahaya melewatinya dengan arah yang sama setiap saat. Kecuali dinyatakan lain, rotasi jenis dihitung terhadap zat yang dikeringkan menurut *Penetapan Susut Pengeringan* seperti tertera pada monografi atau dihitung terhadap zat anhidrat bila dilakukan *Penetapan Kadar Air*.

Rotasi optik dari larutan harus ditentukan dalam waktu 30 menit setelah pembuatan. Dalam hal senyawa diketahui mengalami rasemisasi atau mutarotasi, perhatian harus diberikan untuk membakukan waktu antara penambahan zat terlarut ke dalam pelarut dan penempatan larutan ke dalam tabung polarimeter.

Sudut rotasi (*rotation angular*) Acuan sudut rotasi dalam monografi, kecuali dinyatakan lain, adalah rotasi optik dari cairan yang ditetapkan menggunakan tabung 1,0 dm pada 589 nm dan suhu 25°, dan dikoreksi terhadap pembacaan menggunakan tabung kosong dan kering.

PENETAPAN SIFAT HABLUR <1091>

Pengujian ini digunakan untuk memenuhi persyaratan sifat hablur yang tertera pada masing-masing monografi bahan obat.

Prosedur Prosedur uji seperti tertera pada *Mikroskop Optik* <1076>

PENETAPAN SUHU BEKU <1101>

Suhu pada saat zat cair berubah menjadi padat pada pendinginan merupakan indeks yang berguna untuk kemurnian jika panas dibebaskan pada saat pemadatan, asalkan cemar yang ada hanya terlarut dalam cairan dan tidak dalam padatan. Zat murni memiliki suhu beku yang lebih pasti dan jelas, tetapi campuran zat pada

umumnya membeku pada suatu rentang suhu. Untuk banyak campuran, suhu beku yang ditetapkan dengan metode empirik secara saksama, merupakan indeks kemurnian yang berguna. Metode penetapan suhu beku berikut ini dapat digunakan untuk zat yang melebur antara -20° dan +150°, rentang suhu termometer yang biasa digunakan dalam tangas. Suhu beku adalah titik maksimum (atau bila tidak ada maksimum, titik infleksi) pada kurva suhu-waktu.

Alat Pasang alat seperti pada gambar, wadah untuk zat adalah tabung reaksi 100 mm x 25 mm, dilengkapi dengan termometer yang sesuai dengan rentang suhu pendek yang digantungkan di tengah dan pengaduk kawat dengan panjang sekitar 30 cm, dibengkokkan pada ujung bawah menjadi lingkaran horisontal disekeliling termometer.

Wadah untuk zat disangga dengan gabus dalam tabung silinder yang sesuai dan kedap air dengan diameter dalam lebih kurang 50 mm dan panjang 11 cm. Tabung silinder disangga dalam tangas yang sesuai sedemikian hingga tidak kurang dari lapisan setebal 37 mm disekeliling sisi dan dasar tabung silinder. Tangas luar dilengkapi dengan termometer yang sesuai.

Prosedur Gunakan termometer yang mempunyai rentang suhu tidak melebihi 30° dengan pembagian skala 0,1° dan telah dikalibrasi, tetapi tidak digunakan pada pencelupan 76 mm. Satu seri termometer yang sesuai, mencakup rentang suhu dari -20° hingga +150° tersedia sebagai Termometer seri 89C hingga 96C seperti tertera pada *Termometer* <31>. Leburkan zat jika merupakan padatan, pada suhu tidak lebih dari 20° di atas suhu beku yang diperkirakan, dan tuangkan ke dalam tabung reaksi hingga tinggi antara 50 - 57 mm. Pasang alat dengan pencadangan raksa termometer dalam tabung uji tercelup setengah antara ujung atas dan dasar zat dalam tabung reaksi. Isi tangas hingga lebih kurang 12 mm dari ujung atas tabung dengan cairan yang sesuai pada suhu 4° - 5° di bawah suhu beku yang diperkirakan.

Untuk senyawa yang berbentuk cair pada suhu kamar, lakukan penetapan menggunakan suhu tangas lebih kurang 15° di bawah suhu beku yang diperkirakan.

Jika zat uji telah didinginkan sampai lebih kurang 5° di atas suhu beku yang diperkirakan, atur tangas hingga suhu 7° - 8° di bawah suhu beku yang diperkirakan. Aduk zat secara sinambung selama sisa waktu penetapan dengan menggerakkan lingkaran kawat pengaduk naik-turun antara bagian atas dan bawah zat uji pada kecepatan tetap 20 putaran sempurna per menit.

Jika contoh yang diuji berupa kapsul, gunakan sejumlah campuran isi tidak kurang dari 4 kapsul.

Jika contoh yang diuji berupa tablet, gunakan sejumlah serbuk tablet tidak kurang dari 4 tablet yang diserbukhaluskan.

Jika dalam monografi susut pengeringan ditetapkan dengan analisis termogravimetri, gunakan timbangan analitik yang peka.

Jika dalam monografi ditetapkan pengeringan dalam hampa udara di atas zat pengering, gunakan sebuah desikator vakum atau pistol pengering vakum atau alat pengering vakum lain yang sesuai.

Jika pengeringan dilakukan dalam desikator; lakukan penanganan khusus untuk menjamin zat pengering tetap efektif dengan cara menggantinya sesering mungkin.

Jika dalam monografi ditetapkan pemanasan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, gunakan botol atau tabung dengan sumbat kapiler berdiameter $225 \pm 25 \mu\text{m}$ dan atur bejana pemanas pada tekanan 5 mmHg atau kurang. Pada akhir pemanasan, biarkan udara kering mengalir ke dalam bejana pemanas, angkat botol bersumbat kapiler, biarkan dingin dalam desikator sebelum ditimbang.

PENETAPAN VOLUME INJEKSI DALAM WADAH <1131>

Pilih salah satu atau lebih wadah, bila volume 10 ml atau lebih, 3 wadah atau lebih bila volume lebih dari 3 ml dan kurang dari 10 ml, atau 5 wadah atau lebih bila volume 3 ml atau kurang. Ambil isi tiap wadah dengan alat suntik hipodermik kering berukuran tidak lebih dari tiga kali volume yang akan diukur dan dilengkapi dengan jarum suntik nomor 21, panjang tidak kurang dari 2,5 cm. keluarkan gelembung udara dari dalam jarum dan alat suntik dan pindahkan isi dalam alat suntik, tanpa mengosongkan bagian jarum, ke dalam gelas ukur kering volume tertentu yang telah dibakukan sehingga volume yang diukur memenuhi sekurang-kurangnya 40% volume dari kapasitas tertera (garis-garis penunjuk volume gelas ukur menunjuk volume yang ditampung, bukan yang dituang). Cara lain, isi alat suntik dapat dipindahkan ke dalam gelas piala kering yang telah ditara, volume dalam ml diperoleh dari hasil perhitungan berat dalam g dibagi bobot jenis cairan. Isi dari dua atau tiga wadah 1 ml atau 2 ml dapat digabungkan untuk pengukuran dengan menggunakan jarum suntik kering terpisah untuk mengambil isi tiap wadah. Isi dari wadah 10 ml atau lebih dapat ditentukan dengan membuka wadah, memindahkan isi secara langsung ke dalam gelas ukur atau gelas piala yang telah ditara.

Volume tidak kurang dari volume yang tertera pada wadah bila diuji satu per satu, atau bila wadah volume 1 ml dan 2 ml, tidak kurang dari jumlah volume wadah yang tertera pada etiket bila isi digabung.

Volume tertera dalam penandaan	Kelebihan Volume yang Dianjurkan	
	Untuk Cairan Encer	Untuk Cairan Kental
0,5 ml	0,10 ml	0,12 ml
1,0 ml	0,10 ml	0,15 ml
2,0 ml	0,15 ml	0,25 ml
5,0 ml	0,30 ml	0,50 ml
10,0 ml	0,50 ml	0,70 ml
20,0 ml	0,60 ml	0,90 ml
30,0 ml	0,80 ml	1,20 ml
50,0 ml atau lebih	2%	3%

Bila dalam wadah dosis ganda berisi beberapa dosis volume tertera, lakukan penentuan seperti di atas dengan sejumlah alat suntik terpisah sejumlah dosis tertera. Volume tiap alat suntik yang diambil tidak kurang dari dosis yang tertera.

Untuk injeksi mengandung minyak, bila perlu hangatkan wadah dan segera kocok baik-baik sebelum memisahkan isi. Dinginkan hingga suhu 25° sebelum pengukuran volume.

PENGAYAK DAN DERAJAT HALUS SERBUK <1141>

Pengayak dan derajat halus serbuk dalam Farmakope dinyatakan dalam uraian yang dikaitkan dengan nomor yang ditetapkan untuk pengayak baku, seperti tertera pada *Tabel 1*.

Sebagai pertimbangan praktis, pengayak terutama dimaksudkan untuk pengukuran derajat halus serbuk, untuk sebagian besar keperluan farmasi; walaupun penggunaannya tidak meluas untuk keperluan pengukuran rentang ukuran partikel yang bertujuan meningkatkan penyerapan obat dalam saluran cerna. Untuk pengukuran partikel dengan ukuran nominal kurang dari $100 \mu\text{m}$, alat lain selain pengayak mungkin lebih berguna.

Efisiensi dan kecepatan pemisahan partikel oleh pengayak beragam berbanding terbalik dengan jumlah partikel termuat. Efektivitas pemisahan menurun dengan cepat, jika kedalaman muatan melebihi lapisan dari 6 - 8 partikel.

Pengayak untuk Pengujian secara Farmakope adalah anyaman kawat, bukan tenunan; kecuali untuk ukuran *nomor 230, nomor 270, nomor 325 dan nomor 400*, anyaman terbuat dari kuningan, perunggu, baja tahan karat, atau kawat lain yang sesuai, dan tidak dilapisi atau disepuh. *Tabel 2* memberikan ukuran rata-rata lubang pengayak baku anyaman kawat.

Serbuk Simplisia Nabati dan Simplisia Hewani

Dalam penetapan derajat halus serbuk simplisia nabati dan simplisia hewani, tidak ada bagian dari obat yang dibuang selama penggilingan atau pengayakan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Metode Penetapan Keseragaman Derajat Halus Untuk penetapan keseragaman derajat halus serbuk obat dan bahan kimia, cara berikut boleh dilakukan, menggunakan pengayak baku yang memenuhi persyaratan tersebut di atas. Hindari penggoyangan lebih lama, yang akan menyebabkan peningkatan derajat halus serbuk selama penetapan.

Untuk serbuk sangat kasar, kasar dan setengah kasar Masukkan 25 - 100 g serbuk uji pada pengayak baku yang sesuai. yang mempunyai panci penampung dan tutup yang sesuai. Goyang pengayak dengan arah putaran horizontal dan ketukkan secara vertikal pada permukaan yang keras selama tidak kurang dari 20 menit atau sampai pengayakan praktis sempurna. Timbang saksama jumlah yang tertinggal pada pengayak dan dalam panci penampung.

Untuk serbuk halus atau sangat halus Lakukan penepatan seperti pada *serbuk kasar* kecuali contoh tidak lebih dari 25 g dan pengayak yang digunakan digoyang selama tidak kurang dari 30 menit atau sampai pengayakan praktis sempurna.

Untuk serbuk berminyak atau serbuk lain yang cenderung menggumpal dan dapat menyumbat lubang, sikat pengayak secara berkala dengan hati-hati selama penetapan. Hancurkan gumpalan yang terbentuk selama pengayakan. Derajat halus serbuk obat dan bahan kimia dapat juga ditetapkan dengan cara melewatkan pada pengayak yang dapat digoyang secara mekanik yang memberikan gerakan berputar dan ketukan seperti pada pengayak yang menggunakan tangan, tetapi dengan gerakan mekanik yang seragam, mengikuti petunjuk dari pabrik pembuat pengayak.

Tabel 1

Klasifikasi Serbuk Berdasarkan Derajat Halus

Klasifikasi Serbuk	Simplisia Nabati dan Simplisia Hewani			Bahan Kimia		
	Nomor Nominal Serbuk	Batas Derajat Halus ²		Nomor Nominal Serbuk	Batas Derajat Halus ²	
		%	Nomor Pengayak		%	Nomor Pengayak
Sangat Kasar	8	20	60			
Kasar	20	40	60	20	60	40
Setengah Kasar	40	40	80	40	60	60
Halus	60	40	100	80	60	120
Sangat Halus	80	100	80	120	100	120

- Keterangan :
1. Semua partikel serbuk melewati pengayak dengan nomor nominal tertentu.
 2. Batas persentase yang melewati pengayak dengan ukuran yang telah ditentukan.

Tabel 2 Lubang Pengayak Baku

Penandaan pengayak	
Nomor nominal	ukuran lubang pengayak
2	9,5 mm
3,5	5,6 mm
4	4,75 mm
8	2,36 mm
10	2,00 mm
14	1,40 mm
16	1,18 mm
18	1,00 mm
20	850 µm
25	710 µm
30	600 µm
35	500 µm
40	425 µm
45	355 µm
50	300 µm
60	250 µm
70	212 µm
80	180 µm
100	150 µm
120	125 µm
200	75 µm
230	63 µm
270	53 µm
325	45 µm
400	38 µm

PERMEABILITAS UAP AIR <1151>

I. Plester

Jika plester dinyatakan dapat ditembus uap air, permeabilitasnya tidak kurang dari 500 g per m² selama 24 jam bila dilakukan dengan cara sebagai berikut.

Alat Kotak terbuat dari bahan yang sesuai, tidak bersifat korosif, dengan ukuran luar lebih kurang 95 mm x 25 mm x 20 mm, bobot kosong tidak lebih dari 60 g, tertutup rapat kecuali pada bagian terbuka yang berbentuk empat persegi panjang dengan ukuran 80 mm x 10 mm pada bagian atas. Kotak tidak tembus air atau uap air, kecuali pada bagian terbuka tadi yang akan ditutup dengan bahan uji.

Metode Letakkan nampan berisi lebih kurang 1 kg kalsium klorida anhidrat P pada dasar lemari lembab dan dipanaskan dengan pemanas listrik, dilengkapi dengan alat sirkulasi udara yang efisien dan suhu dipertahankan pada 36° - 38°. Masukkan lebih kurang 2 g kapas ke dalam masing-masing 5 kotak dengan spesifikasi seperti tersebut di atas. Tuangkan lebih kurang 20 ml air ke dalam tiap kotak, tutup bagian terbuka dengan bahan uji yang ditekan ke bawah tanpa diregangkan sehingga bagian terbuka kotak tersegell sempurna. Pastikan bahwa kapas basah tidak menempel pada permukaan bawah bahan uji. Lebar bahan uji paling sedikit 5 mm lebih besar dari ukuran bagian kotak yang terbuka.

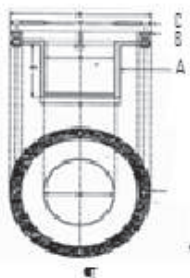
Timbang kotak-kotak yang disegel tersebut sampai skala mg, dan simpan dalam lemari selama 18 jam (dengan simpangan waktu lebih kurang 15 menit). Keluarkan kotak dari dalam lemari, dinginkan dalam atmosfer yang dikondisikan selama 1 jam, timbang kembali hingga skala mg.

Dari bobot yang hilang dan luas tiap bagian terbuka kotak, hitung permeabilitas uap air dalam g per m² selama 24 jam.

Hitung hasil rata-rata dari 5 pengujian.

II. Pembalut Busa

Alat Bejana berbentuk silinder dengan penutup yang terpisah terbuat dari bahan yang sesuai, tidak bersifat korosif dengan ukuran luar sesuai *Gambar* di bawah, tertutup rapat kecuali pada bagian terbuka berbentuk bulat dengan diameter 40 mm, pada bagian atas. Penutup mempunyai diameter yang sama dihubungkan dengan 4 baut yang terpisah. Cincin karet silikon yang rata dengan tebal antara 2,4 mm sampai 2,6 mm dengan pusat penutup berbentuk bulat dengan diameter 54 mm sampai 56 mm disisipkan antara penutup dan bejana. Bejana sama sekali tidak tembus air atau uap air, kecuali pada bagian terbuka yang akan ditutupi bahan uji.



Alat Penetapan Permeabilitas Uap Air
ukuran dalam mm

Keterangan gambar:

- A. Tempat penyimpanan air
- B. Cincin karet
- C. Penutup

Metode Masukkan lebih kurang 20 ml air ke dalam masing-masing 5 bejana dengan spesifikasi seperti tersebut di atas. Bahan uji berbentuk cakram bulat dengan diameter 54 - 56 mm, letakkan di tengah-tengah permukaan atas bejana. Tempatkan pengikat cincin karet sekelilingnya dan jepit penutup menggunakan 4 buah baut.

Letakkan nampan berisi lebih kurang 1 kg *silika gel P* yang bersifat indikator, yang disebarkan sehingga membentuk lapisan setebal 3 cm, pada dasar lemari pemanas listrik dilengkapi dengan alat sirkulasi udara yang efisien pada suhu yang dipertahankan pada 36° - 38°. Timbang bobot bejana yang disegel tersebut sampai skala mg.

Simpan dalam lemari selama 24 jam. Keluarkan bejana, biarkan dingin dalam atmosfer terkondisi selama

1 jam, timbang kembali hingga skala mg. Dari bobot rata-rata yang hilang dan luas permukaan pembalut busa sebagai penutup, hitung permeabilitas uap air dalam g per m² selama 24 jam.

POLAROGRAFI <1161>

Polarografi adalah suatu metode analisis elektrokimia berdasarkan pengukuran arus listrik hasil elektrolisis suatu larutan pada mikroelektrode yang dapat terpolarisasi, sebagai fungsi tegangan yang digunakan. Polarogram yang diperoleh (lihat *Gambar 1*) dengan cara pengukuran ini dapat memberikan data kualitatif dan kuantitatif zat-zat yang dapat direduksi atau dioksidasi secara elektrokimia. Kadar normal yang digunakan dalam analisis antara 10⁻² molar dan 10⁻⁵ molar.

Pada polarografi arus searah sebagai mikroelektrode adalah elektrode raksa tetes yang terdiri dari tetes-tetes kecil raksa yang seragam yang terbentuk terus menerus yang mengalir dari ujung sebuah tabung kapiler yang dihubungkan dengan pencadangan raksa. Pada umumnya sebagai elektrode pembanding digunakan elektrode kalomel jenuh dengan permukaan yang luas. Pada waktu tegangan sel dinaikkan, hanya mengalir arus sisa yang sangat kecil hingga saat zat yang ditetapakan kadarnya mengalami reduksi atau oksidasi. Kemudian secara bertahap arus akan bertambah besar, kemudian pertambahannya hampir sebanding dengan naiknya tegangan, dan secara bertahap mencapai suatu harga batas sebagaimana yang ditunjukkan pada *Gambar 1*. Pada saat awal kenaikan dari suatu gelombang polarografi, kenaikan arus aliran menyebabkan penurunan kadar jenis elektroaktif pada permukaan elektrode. Apabila tegangan dan arus meningkat, kadar dari zat yang reaktif berkurang terus sampai mencapai suatu harga minimum pada permukaan elektrode. Besarnya arus kemudian dibatasi oleh laju difusi zat yang bereaksi dari larutan ke permukaan mikroelektrode. Kenaikan arus yang terakhir disebabkan oleh reaksi elektrolit penyangga. Kadar elektrolit yang besar ini bersifat inert dalam rentang daerah tegangan yang digunakan dalam analisis, dan mencegah agar zat yang reaktif tidak mencapai elektrode dengan cara migrasi elektrik, sehingga dapat dipastikan bahwa arus batas diatur oleh difusi.

Oleh karena dalam hal elektrode tetes raksa, permukaan elektrode terus-menerus diperbaharui secara siklik, kuat arus bertambah dari suatu harga yang kecil pada waktu tetesan mulai terbentuk, sampai suatu harga maksimum ketika tetesan tersebut itu jatuh. Dengan menggunakan suatu alat perekam yang sesuai untuk mengukur besarnya arus, diperoleh kurva bergerigi gergaji yang khas. Arus batas merupakan jumlah arus sisa dan arus difusi. Dengan jalan mengurangi arus batas dengan arus sisa diperoleh tinggi gelombang.

Persamaan Ilkovic Hubungan linier antara arus difusi (*i_d*) dan kadar elektroaktif ditunjukkan oleh persamaan Ilkovic:

$$i_d = 708nD^{1/2}Cm^{2/3}t^{1/6}$$

i_d adalah arus maksimum dalam mikroAmpere; n adalah jumlah elektron yang diperlukan tiap molekul zat yang elektroaktif; D adalah koefisien difusi dalam cm^2 per detik; C adalah kadar yang dinyatakan dalam milimolar per liter; m adalah laju aliran raksa dari elektrode tetes raksa dalam mg per detik; t adalah waktu tetes dalam detik.

Polarograf modern dilengkapi dengan alat perekam yang mampu merekam kuat arus pada bagian akhir tetesan; sehingga, osilasi maksimum adalah ukuran dari kuat arus. Apabila kuat arus diukur hanya pada akhir tetesan, cara ini dinamakan polarografi arus searah dengan pengambilan contoh. Dalam hal ini, hanya arus maksimum yang direkam dan osilasi yang disebabkan oleh pertumbuhan tetesan tidak diamati.

Untuk instrumen yang dilengkapi dengan galvanometer sebagai pengukur arus atau perekam dengan mode peredam, gelombang bergerigi gergaji sebanding dengan osilasi di sekitar arus rata-rata. Dalam hal yang terakhir ini, rata-rata osilasi menyatakan kuatnya arus. Untuk polarogram yang diperoleh dengan cara ini, i_d dalam persamaan Ilkovic merupakan arus rata-rata dalam mikroAmpere yang diamati selama terbentuknya tetesan, jika koefisien 708 diganti dengan 607.

Pengaturan Arus Difusi Persamaan Ilkovic menunjukkan variabel-variabel yang harus diatur agar arus difusi berbanding lurus dengan kadar zat yang elektroaktif. Pada suhu 25° koefisien difusi larutan ion dan molekul organik dalam air akan naik 1% sampai 2% untuk setiap derajat kenaikan suhu, sehingga suhu sel polarograf harus dipertahankan dalam batas lebih kurang $0,5^\circ$. Jumlah m dan t tergantung ukuran kapiler dan tinggi kolom raksa di atas elektrode. Meskipun hasil yang diperoleh dengan menggunakan kapiler yang berbeda dapat dibandingkan, jika harga $m^{2/3}t^{1/6}$ diketahui, sebaiknya digunakan kapiler yang sama yang memberikan tetes raksa yang konstan untuk satu seri penetapan. Arus difusi sebanding dengan akar pangkat dua dari tinggi kolom raksa. Pencadang raksa dengan diameter lebih dari 4 cm dapat mencegah penurunan permukaan raksa yang bermakna pada waktu melakukan satu seri penetapan.

Kapiler yang dipergunakan untuk elektrode raksa tetes berdiameter - dalam lebih kurang 0,04 mm dan panjangnya 6 - 15 cm. Tinggi kolom raksa, diukur dari ujung kapiler sampai ke permukaan raksa dalam pencadang, berkisar antara 40 cm sampai 80 cm. Panjang yang tepat dari kapiler dan tinggi kolom raksa disesuaikan agar memberikan waktu tetes antara 3 - 5 detik pada keadaan sirkuit terbuka dengan kapiler tercelup dalam larutan uji.

Dikenal juga alat yang dapat mengatur waktu tetes, mulai kurang dari satu detik hingga beberapa detik. Oleh karena rincian dalam suatu polarogram terkait dengan jumlah tetesan yang terbentuk selama terjadinya perubahan potensial tertentu, waktu tetesan yang

sedemikian singkat itu memungkinkan perekaman polarogram secara lebih cepat.

Arus yang mengalir melalui larutan uji selama perekaman polarogram adalah dalam batas mikroAmpere. Jadi aliran arus menghasilkan perubahan kadar dalam larutan yang dapat diabaikan dan beberapa polarogram dapat dibuat dengan larutan uji yang sama, tanpa menunjukkan perbedaan yang berarti.

Potensial Gelombang-paruh Potensial gelombang-paruh ($E_{1/2}$) terdapat pada titik tengah antara arus sisa dan dataran arus batas. Potensial ini merupakan ciri khas dari zat elektroaktif dan tidak tergantung pada kadar atau kapiler yang digunakan untuk memperoleh gelombang tersebut. Potensial ini tergantung dari komposisi larutan dan dapat berubah jika pH berubah atau sistem pelarut atau ada penambahan zat pembentuk kompleks. Jadi potensial gelombang paruh merupakan kriteria untuk identifikasi kualitatif suatu zat.

Potensial elektrode tetes raksa sama dengan tegangan yang digunakan diukur terhadap elektrode pembanding, setelah dikoreksi dengan selisih tegangan iR (potensial yang diperlukan untuk mengalirkan arus i melalui larutan dengan tahanan R). Untuk larutan bebas air yang umumnya mempunyai tahanan yang tinggi, koreksi ini menjadi penting sekali, jika diperlukan potensial yang tepat bagi elektrode tetes raksa. Dalam analisis kuantitatif tidak diperlukan koreksi potensial gelombang-paruh. Kecuali dinyatakan lain, pengukuran potensial dilakukan terhadap elektrode kalomel jenuh.

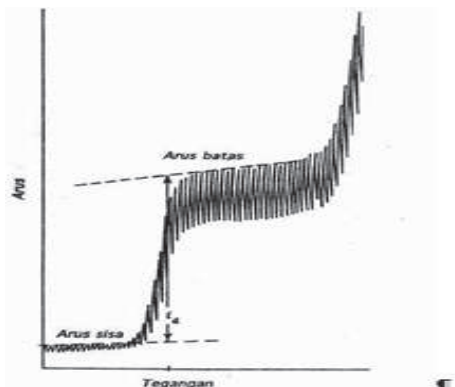
Menghilangkan Oksigen Terlarut Pada elektrode tetes raksa, oksigen tereduksi dalam dua tingkat, mula-mula terjadi hidrogen peroksida kemudian terjadi air. Jika polarogram dibuat pada daerah potensial yang lebih negatif dari lebih kurang 0 volt terhadap elektrode kalomel jenuh, oksigen harus dihilangkan dari larutan zat yang harus diuji. Oksigen dapat dihilangkan dengan mengalirkan gas nitrogen bebas oksigen ke dalam larutan selama 10 menit sampai 15 menit tepat sebelum perekaman gelombang. Untuk mencegah penguapan pelarut, sebelum dialirkan ke dalam larutan uji, nitrogen dialirkan lebih dulu ke dalam sebagian larutan uji yang telah dipisahkan.

Selama perekaman polarogram, larutan harus tenang dan tidak ada getaran, agar dapat dipastikan bahwa arus yang mengalir disebabkan oleh difusi. Oleh karena itu, nitrogen tidak lagi dialirkan ke dalam larutan, melainkan diarahkan ke atas permukaan larutan, sebelum perekaman polarogram.

Dalam media yang alkalis, dapat ditambahkan *natrium bisulfit P* untuk menghilangkan oksigen, asalkan pereaksi tersebut tidak bereaksi dengan komponen sistem lainnya.

Pengukuran Tinggi Gelombang Bila polarogram digunakan untuk analisis kuantitatif, perlu dilakukan pengukuran tinggi gelombang. Oleh karena merupakan ukuran bagi besarnya arus difusi, tinggi gelombang diukur secara vertikal. Untuk mengurangi arus sisa, bagian kurva yang mendahului gelombang

diekstrapolasikan hingga melampaui bagian menaik dari gelombang. Untuk gelombang yang baik bentuknya, garis ekstrapolasi sejajar dengan dataran arus batas dan pengukuran dapat dilakukan dengan pasti. Untuk gelombang yang kurang baik bentuknya, dapat digunakan prosedur berikut ini, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Arus sisa dan arus batas kedua-duanya diekstrapolasikan dengan garis lurus seperti ditunjukkan pada *Gambar 1*. Sebagai tinggi gelombang diambil jarak vertikal antara kedua garis tersebut yang diukur pada potensial gelombang-paruh.

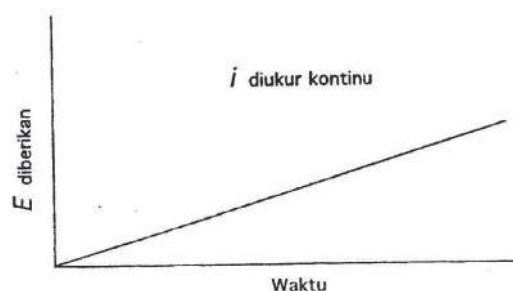


Gambar 1 Polarogram yang menunjukkan perubahan aliran arus dengan meningkatnya potensial yang digunakan terhadap elektrode tetes raksa

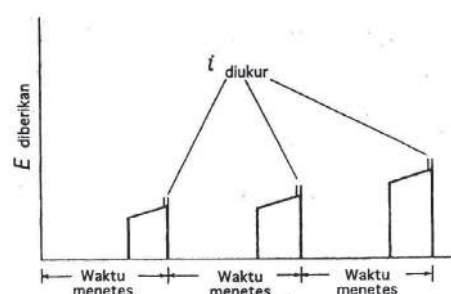
Prosedur [Perhatian Uap raksa sangat beracun, dan logam raksa mempunyai tekanan uap yang nyata pada suhu kamar. Ruang kerja harus dibuat sedemikian rupa hingga setiap tumpahan atau ceceran tetes raksa dapat dibersihkan dengan sempurna secara mudah. Bersihkan sehabis pemakaian setiap alat dengan saksama. Upayakan agar ruang kerja mendapat ventilasi yang secukupnya dan bersihkan hati-hati raksa yang tertumpah.] Sejumlah volume enceran terakhir zat yang ditetapkan kadarnya dipindahkan ke dalam sel polarograf yang dicelup dalam tangas air bersuhu $25^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Alirkan nitrogen P ke dalam larutan selama 10 - 15 menit untuk menghilangkan oksigen yang terlarut. Biarkan raksa mulai menetes dari kapiler, celupkan kapiler ke dalam larutan uji dan atur tinggi pencadangan raksa. Pindahkan aliran nitrogen ke atas permukaan larutan, dan rekam polarogram pada daerah potensial yang dinyatakan pada masing-masing monografi, menggunakan alat perekam atau galvanometer yang peka untuk mendapatkan gelombang yang sesuai. Ukur tinggi gelombang, kecuali dinyatakan lain dalam monografi, bandingkan dengan tinggi gelombang yang diperoleh dengan *Baku Pembanding FI* yang diukur pada kondisi yang sama.

Polarografi Pulsa Pada polarografi arus searah yang konvensional arus diukur secara terus menerus selama pemberian tegangan yang bertambah tinggi secara linier (lihat *Gambar 2*). Arus ini terdiri atas dua unsur. Unsur pertama, arus difusi (Faraday), dihasilkan oleh zat yang mengalami reduksi atau oksidasi pada elektrode kerja, dan berbanding lurus dengan kadar zat tersebut. Unsur kedua, merupakan arus kapasitatif (pemberian muatan

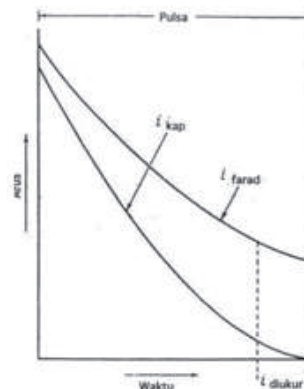
pada lapisan ganda elektrokimia). Perubahan dalam arus tersebut selama perubahan ukuran tetes raksa menghasilkan osilasi dalam polarogram arus searah yang khas.



Gambar 2 Polarografi Arus Searah



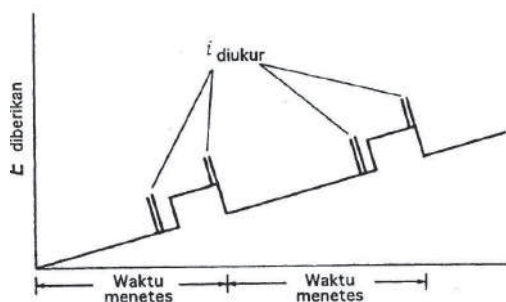
Gambar 3 Polarografi Pulsa



Gambar 4 Kurva Arus terhadap Waktu (Polarografi Pulsa).

Pada polarografi pulsa normal, diberikan pulsa tegangan pada elektrode raksa mendekati jatuhnya tetesan, dengan mempertahankan tetesan pada tegangan awal selama periode pertumbuhannya (lihat *Gambar 3*). Tiap tetesan berikutnya diberi pulsa yang sedikit lebih tinggi, dengan memilih laju pertambahan yang dikehendaki. Kuat arus diukur pada akhir pulsa, pada waktu arus kapasitatif mendekati nol, sehingga pada dasarnya arus Faradaylah yang terukur (lihat *Gambar 4*). Dapat ditambahkan, karena pemberian pulsa hanya untuk waktu yang pendek, pengosongan lapisan difusi tidaklah sejauh pada polarografi arus searah dan diperoleh kuat arus yang lebih besar untuk kadar yang setara. Kadar sampai 10^{-6} M dapat diukur, berarti peningkatan

sensitivitas 10 kali dibandingkan dengan polarografi arus searah. Harga arus batas pun lebih mudah diukur, karena gelombangnya bebas dari osilasi.



Gambar 5 Polarografi Pulsa Diferensial

Polarografi pulsa diferensial merupakan suatu teknik, yang memberikan pulsa yang tetap tingginya menjelang tetesan jatuh, bertumpu di atas tegangan searah yang bertambah secara linier (lihat Gambar 5). Kuat arus diukur tepat pada saat sebelum pemberian pulsa dan sekali lagi pada akhir pulsa. Selisih kedua arus tersebut diukur dan disampaikan pada alat perekam. Sinyal diferensial semacam itu menghasilkan kurva yang merupakan pendekatan bagi turunan suatu gelombang polarografi serta memberikan suatu puncak. Potensial puncak besarnya setara dengan:

$$E_{1/2} - \frac{\Delta E}{2}$$

ΔE adalah tinggi pulsa. Tinggi puncak berbanding lurus dengan kadar pada laju pertambahan tegangan yang konstan dan tinggi pulsa konstan. Teknik ini sangat peka (tingkat kadar 10^{-7} M dapat diukur) serta memungkinkan resolusi yang lebih baik di antara gelombang-gelombang yang berdekatan.

Voltammetri Striping Anode Voltammetri Striping Anode merupakan suatu teknik elektrokimia, yang mengkonsentrasikan (mereduksi) jumlah sesepora zat dalam larutan pada suatu elektrode dan kemudian dioksidasi kembali ke dalam larutan dengan pemberian tegangan pada anode. Pengukuran kuat arus yang mengalir sebagai fungsi tegangan serta laju perubahan tegangan memberikan informasi kualitatif dan kuantitatif pada zat-zat semacam itu. Tahap pemekatan itu memungkinkan analisis pada tingkat kadar 10^{-7} - 10^{-9} M.

Peralatan dasar mencakup generator peningkat tegangan; sirkuit pengukur arus; sebuah sel dengan elektrode kerja, elektrode pembanding dan elektrode berlawanan; dan sebuah alat perekam atau alat pembaca lainnya. Peralatan dengan kemampuan polarografi arus searah atau pulsa, cukup memadai untuk aplikasi striping. Elektrode kerja yang biasa digunakan adalah elektrode tetes raksa gantung, sekalipun elektrode lapisan tipis raksa dapat dipakai. Untuk analisis logam misalnya perak, platina dan emas, yang potensial oksidasinya lebih

positif daripada raksa, serta raksa sendiri, perlu digunakan elektrode padat seperti platina, emas atau karbon. Sebagai elektrode pembanding digunakan elektrode kalomel jenuh atau elektrode perak-perak klorida, kecuali untuk analisis raksa atau perak. Sebagai elektrode berlawanan biasa digunakan kawat platina.

Zat uji yang mengandung elektrolit yang sesuai dipipet ke dalam sel. Oksigen terlarut dihilangkan dengan mengalirkan nitrogen melalui sel selama 5 - 10 menit.

Pada umumnya, digunakan tegangan elektrolisis setara dengan 200 mV sampai 300 mV lebih negatif dari pada potensial gelombang paruh zat uji (sekali pun potensial ini harus ditentukan secara eksperimen), dengan pengadukan selama 1 - 10 menit. Agar diperoleh keberulangan hasil yang baik, kondisi yang konstan perlu dipertahankan (waktu deposisi, laju pengadukan, suhu, volume zat uji, dan ukuran tetes, jika digunakan elektrode tetes raksa gantung).

Sesudah deposisi, pengadukan dihentikan, larutan dan elektrode dibiarkan setimbang untuk waktu yang pendek. Kemudian dilakukan perubahan potensial anode secara cepat (10 mV/detik atau lebih besar pada polarografi arus searah dan 5 mV/detik pada polarografi pulsa diferensial). Seperti halnya pada polarografi, kuat arus batas sebanding dengan kadar zat (tinggi gelombang pada polarografi arus searah dan pulsa; tinggi puncak pada polarografi pulsa diferensial), sedangkan potensial gelombang-paruh (polarografi arus searah, pulsa) atau potensial puncak (polarografi pulsa diferensial) menyatakan identitas zat. Pemilihan elektrolit penyangga perlu dilakukan secara hati-hati agar supaya diperoleh hasil yang memuaskan. Analisis kuantitatif biasanya dapat dilakukan dengan metode tambahan baku atau metode kalibrasi.

Teknik ini sesuai untuk analisis sesepora logam runutan, akan tetapi terbatas penggunaannya untuk penentuan zat organik, oleh karena banyak reaksinya tidak reversibel. Pada analisis zat seperti klorida, dapat digunakan voltammetri striping katode. Teknik ini sama dengan voltammetri striping anode, kecuali bahwa bahan tersebut dideposisikan pada anode, kemudian dilakukan striping dengan jalan memberikan perubahan tegangan yang cepat pada katode.

RADIOAKTIVITAS <1171>

Radiofarmaka perlu penanganan dan pengujian khusus agar diperoleh hasil yang benar, dan bahaya terhadap personil sekecil mungkin. Semua pengerjaan harus dilaksanakan oleh atau dibawah pengawasan personil yang terlatih dan mempunyai pengetahuan dalam penanganan zat radioaktif.

Fasilitas untuk produksi, penggunaan serta penyimpanan radiofarmaka secara umum harus mengikuti perizinan yang dikeluarkan oleh Badan Atom Nasional (BATAN), yang pelaksanaan pengawasannya didelegasikan kepada Biro Pengawasan Tenaga Atom (BPTA).

Selain harus mengikuti peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan, setiap produsen dan pemakai harus memiliki izin dari BATAN dan mengikuti semua peraturan mengenai pengangkutan maupun pemakaian radioaktif.

Definisi, pertimbangan khusus dan prosedur yang berkaitan dengan monografi untuk sediaan yang bersifat radioaktif dibahas dalam bab ini.

PERTIMBANGAN UMUM Hukum Dasar Peluruhan

Peluruhan zat radioaktif dinyatakan dengan rumus:

$$N_t = N_0 e^{-\lambda t}$$

N_t adalah jumlah atom zat radioaktif setelah waktu t ; N_0 adalah jumlah atom radioaktif pada $t = 0$ dan λ adalah tetapan peluruhan atau transformasi, yang nilainya tertentu untuk setiap jenis radionuklida. Waktu paruh ($T_{1/2}$) adalah waktu yang diperlukan oleh radioaktif tertentu untuk meluruh sehingga radioaktivitasnya tinggal separuh dari nilai radioaktivitas awal. Hubungan antara $T_{1/2}$ dengan tetapan peluruhan dinyatakan dengan persamaan:

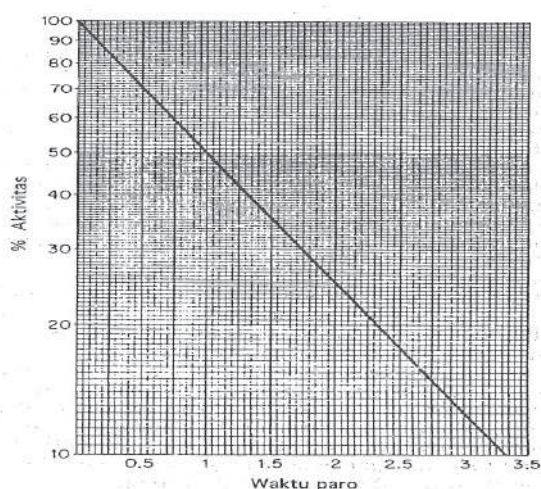
$$T_{1/2} = \frac{0,69315}{\lambda}$$

Aktivitas suatu radioaktif (A) sebanding dengan jumlah atom zat radioaktif tersebut, dinyatakan dengan persamaan:

$$A = \lambda N$$

Jumlah atom zat radioaktif pada waktu t dapat dihitung, sehingga jumlah massa zat radioaktif dapat ditentukan.

Aktivitas suatu zat radioaktif murni sebagai fungsi waktu dapat diperoleh dari persamaan eksponensial atau dari tabel peluruhan, atau dari grafik peluruhan (*Gambar 1*) yang didasarkan pada waktu paruh.



Gambar 1 Grafik peluruhan zat radioaktif

Aktivitas suatu zat radioaktif dinyatakan sebagai jumlah transformasi nuklir per satuan waktu. Satuan dasar radioaktivitas, *curie* (Ci), didefinisikan sebagai $3,700 \times 10^{10}$ transformasi nuklir per detik. *Milicurie* (mCi) dan *mikrocurie* (μ Ci) merupakan satuan yang sering digunakan. Jumlah transformasi nuklir per satuan waktu adalah jumlah laju peluruhan dari semua tipe disintegrasi radionuklida induk. Sebelum aktivitas radionuklida suatu zat yang diukur dinyatakan dalam Curie, perlu diketahui kelimpahan emisi radiasi yang diukur.

Geometri

Validitas kalibrasi relatif dan pengukuran radionuklida tergantung pada keberulangan dari hubungan sumber radioaktif terhadap detektor dan keadaan sekelilingnya. Harus dibuat pendukung yang sesuai untuk konfigurasi sumber.

Latar Belakang

Sinar kosmik, radioaktivitas sisa yang ada pada detektor dan bahan pelindung, serta radiasi dari sumber radioaktif di sekitar alat pengukur yang tidak cukup terlindung, semua ini dapat memberikan kontribusi pada laju cacahan latar belakang. Semua pengukuran radioaktivitas harus dilakukan koreksi dengan cara mengurangi laju cacahan cuplikan zat radioaktif dengan laju cacahan latar belakang.

Statistik Pencacahan

Pada proses peluruhan radioaktif berlangsung secara acak, maka kejadian yg dicacah merupakan urutan acak dalam waktu. Oleh karena itu, pencacahan dalam waktu yang terbatas hanya menghasilkan perkiraan terhadap laju cacahan yang sebenarnya. Ketelitian perkiraan ini, berkaitan dengan fluktuasi statistik, tergantung pada jumlah cacahan yang terkumpul pada suatu pengukuran dan dapat dinyatakan dengan simpangan baku (σ). Perkiraan untuk σ adalah $\sqrt{n}$; n adalah jumlah cacahan yang terkumpul pada suatu pengukuran. Kemungkinan suatu pengukuran tunggal terletak antara $\pm 100/\sqrt{n}\%$ dari rata-rata sejumlah besar pengukuran adalah 0,68. Berarti bila dilakukan banyak pengukuran pada cuplikan n cacahan, maka sekitar 2/3 dari pengamatan akan terletak pada antara $100/\sqrt{n}\%$ dari nilai rata-rata cacahan dan sisanya terletak di luar rentang tersebut.

Karena sifat acak dari peluruhan radioaktif, maka pengulangan pencacahan suatu sumber radioaktif dengan geometri yang tetap pada alat pencacah akan menghasilkan nilai laju cacahan yang mengikuti frekuensi distribusi normal. Penyimpangan nilai dari distribusi normal memenuhi uji χ^2 . Oleh karena itu uji χ^2 sering digunakan untuk menentukan keandalan dan kebenaran operasi suatu sistem alat pencacah. Pada pemilihan alat dan kondisi untuk menetapkan sumber radioaktif nilai e^2/B harus maksimum (e = efisiensi pencacahan = laju cacahan yang diamati/laju peluruhan dan B = laju cacahan latar belakang).

Kehilangan Pencacahan

Interval waktu minimum yang diperlukan alat pencacah untuk memisahkan 2 pulsa sinyal yang berturutan dinamakan waktu mati. Waktu mati ini berbeda-beda dari orde mikrodetik untuk pencacahan sintilasi, dan proporsional ratusan mikrodetik untuk pencacah “*Geiger Müller*”. Sinyal nuklir yang terjadi dalam waktu mati pencacah tidak akan tercatat. Untuk memperoleh laju cacahan yang terkoreksi, R , dari laju cacahan yang diamati, r , dengan rumus:

$$R = \frac{r}{1 - r_{\tau}}$$

τ adalah waktu mati. Koreksi selanjutnya menunjukkan waktu mati yang tidak berlanjut. Jadi untuk validitas nilai r_{τ} tidak boleh melebihi 0,1. Laju cacahan yang diamati; r dalam rumus ini tidak perlu dikurangi dengan laju cacahan latar belakang.

Baku Kalibrasi

Lakukan semua penetapan radioaktivitas menggunakan sistem pengukuran yang terkalibrasi dengan baku radioaktif yang telah disertifikasi dengan benar. Baku kalibrasi tersebut dapat dibeli langsung dari Badan Tenaga Atom Nasional atau dari sumber lain melalui keikutsertaan dalam program pengukuran kolaborasi.

Pembawa

Jumlah massa atom atau molekul radioaktif untuk sumber radioaktif tertentu, berbanding langsung dengan radioaktivitas radionuklida yang bersangkutan dan waktu paruhnya, dan jumlah yang ada dalam radiofarmaka umumnya terlalu kecil untuk diukur dengan cara kimia atau fisika biasa. Misalnya, massa ^{131}I mempunyai 100 mCi adalah $8 \times 10^{-7}\text{g}$. karena jumlah zat sekecil itu mempunyai sifat menyimpang secara kimia, maka biasanya ditambahkan zat pembawa dalam bentuk isotop non radioaktif nuklida yang sama selama proses, agar mudah ditangani. Dalam banyak hal, adsorpsi dapat dihindari dengan penambahan kadar ion hidrogen dalam larutan. Jumlah zat yang ditambahkan tersebut sedemikian kecil, agar tidak terjadi efek fisiologis. Istilah bebas zat pembawa hanya untuk sediaan radioaktif yang tidak mengandung isotop non radioaktif dari radionuklida yang bersangkutan. Ini berarti bahwa radiofarmaka yang dibuat melalui reaksi (n, γ) dianggap tidak “bebas zat pembawa”.

Kadar radioaktif adalah radioaktivitas per satuan volume atau per satuan bobot media atau pembawa yang mengandung zat radioaktif, baik bersifat bebas zat pembawa maupun yang mengandung zat pembawa. Sedangkan aktifitas jenis digunakan untuk menyatakan radioaktivitas radionuklida per gram unsurnya.

Kemurnian Radiokimia

Kemurnian radiokimia suatu sediaan radiofarmaka menunjukkan fraksi radionuklida yang berada dalam bentuk kimia yang dimaksud. Cemar radiokimia dalam sediaan radiofarmaka dapat disebabkan oleh adanya penguraian dan berasal dari prosedur pembuatan yang tidak benar. Radiasi dapat menyebabkan penguraian air, yaitu komponen utama sediaan radiofarmaka, yang menghasilkan atom hidrogen reaktif dan radikal hidroksil, elektron terhidrasi, hidrogen, ion hidrogen dan hidrogen peroksida yang reaktif. Hidrogen peroksida reaktif terbentuk karena adanya radikal oksigen yang dihasilkan dari peruraian radiolisis dari oksigen terlarut. Stabilitas sediaan radioaktif umumnya meningkat bila oksigen dihilangkan. Radiasi juga dapat mempengaruhi sediaan radiofarmaka itu sendiri, membentuk ion, radikal dan keadaan tereksitasi. Zat ini dapat bereaksi satu sama lain dan atau dengan spesi aktif yang terbentuk dari air. Penguraian akibat radiasi dapat dikurangi dengan menggunakan bahan kimia yang dapat bertindak sebagai penangkap elektron atau radikal. Elektron yang terperangkap dalam padatan menyebabkan hilangnya warna akibat terbentuknya pusat dan menjadi gelapnya wadah kaca radiofarmaka merupakan suatu hal yang spesifik.

Kemurnian radiokimia sediaan radiofarmaka dapat ditentukan dengan kromatografi kolom, kertas dan lapis tipis atau dengan teknik pemisahan analisis lain yang sesuai, seperti tertera pada masing-masing monografi.

Kemurnian Radionuklida

Kemurnian radionuklida sediaan radiofarmaka menunjukkan fraksi radioaktivitas yang berasal dari radionuklida yang dimaksud dalam radioaktivitas total yang diukur. Kemurnian radionuklida ini penting dalam perkiraan dosis radiasi yang diterima oleh pasien bila sediaan tersebut diberikan. Cemar radionuklida dapat berasal dari cemar yang ada pada sasaran, perbedaan penampang lintang, nilai berbagai kompetisi produksi dan fungsi eksitasi pada energi partikel penembak pada waktu produksi.

Definisi dan Istilah

Tanggal pembuatan adalah tanggal selesainya proses produksi.

Tanggal penetapan adalah tanggal (dan waktu, jika perlu) yang sesungguhnya saat pengukuran radioaktivitas dilakukan.

Tanggal kalibrasi adalah tanggal dan waktu yang ditetapkan, yang merupakan awal perhitungan radioaktivitas untuk memudahkan pengguna.

Tanggal kedaluarsa adalah tanggal yang ditetapkan sebagai batas waktu penggunaan produk. Rentang kedaluarsa (adalah rentang waktu antara tanggal pembuatan dan tanggal kedaluarsa), didasarkan pada sifat radioaktivitas produk dan hasil penelitian kestabilan bentuk produk akhir.

Penandaan

Penandaan pada masing-masing monografi radiofarmaka mencantumkan: Tanggal kedaluarsa, tanggal kalibrasi dan pernyataan “Awat Bahan Radioaktif”. Etiket memberi petunjuk bahwa dalam perhitungan dosis perlu dilakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif dari waktu paruh radionuklida. Untuk larutan injeksi harus memenuhi persyaratan *Penandaan* dalam *Injeksi*, dan untuk produk hayati selain harus memenuhi persyaratan *Penandaan* dalam *Injeksi*, etiket pada wadah akhir untuk setiap produk biologik mencantumkan: judul atau nama sebenarnya (nama produk yang diizinkan oleh peraturan yang berlaku); nama, alamat, dan nomor izin produsen; nomor lot; tanggal kedaluarsa; dan dosis individual yang dianjurkan untuk wadah dengan dosis - ganda. Etiket kemasan mencantumkan seluruh keterangan diatas, dengan menambahkan: pengawet yang digunakan dan jumlahnya; jumlah wadah, bila lebih dari 1; jumlah produk di dalam wadah; suhu penyimpanan yang dianjurkan; bila perlu, pernyataan bahan pembekuan harus dihindari; dan keterangan lain yang sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

IDENTIFIKASI DAN PENETAPAN KADAR RADIONUKLIDA

Peralatan

BEJANA PENGION

Bejana Pengion adalah suatu alat dengan medan listrik melalui sejumlah volume gas yang dimaksudkan untuk mengumpulkan ion-ion yang dihasilkan oleh medan radiasi. Ion positif dan elektron negatif bergerak sepanjang garis gaya medan listrik dan dikumpulkan pada elektrode dan kemudian menghasilkan suatu arus ionisasi. Dalam bejana pengion bentuk sumur yang didesain dengan baik, arus ionisasi tidak boleh terlalu bergantung pada letak zat radioaktif, dan nilai arus per satuan aktivitas, yang disebut faktor kalibrasi, adalah khas untuk setiap radionuklida yang memancarkan sinar gamma.

Arus ionisasi yang dihasilkan dalam bejana pengion berkaitan dengan energi rata-rata radiasi yang dipancarkan dan sebanding dengan insensitas radiasi. Bila sumber baku dengan laju peluruhan diketahui, digunakan untuk kalibrasi efisiensi, maka bejana pengion kemudian dapat digunakan untuk penetapan aktivitas antara beberapa mikrocurie sampai ratusan milicurie atau lebih. Batas atas aktivitas yang dapat diukur dalam bejana pengion biasanya tidak jelas dan dapat dibatasi oleh pertimbangan kejenuhan, rentang ampliflier, dan desain bejana pengion sendiri. Data yang menyertai suatu alat tertentu, harus dikaji ulang untuk meyakinkan rentang energi dan intensitas yang dapat digunakan dengan baik pada alat tersebut.

Keberulangan sekitar 5% atau kurang dapat diperoleh dalam waktu lebih kurang 10 detik, bila digunakan bejana pengion bentuk sumur. Alat pengukur

radioaktivitas sediaan radiofarmaka yang menggunakan bejana pengion bentuk sumur dikenal dengan nama kalibrator dosis, yang paling banyak digunakan.

Walaupun faktor kalibrasi untuk setiap radionuklida dapat diinterpolasi dari kurva respons energi dari bejana pengion, terdapat sejumlah kemungkinan kesalahan bila prosedur tersebut dilaksanakan. Untuk itu disarankan agar semua kalibrasi bejana pengion dilakukan dengan menggunakan baku acuan yang otentik untuk masing-masing radionuklida, sebagaimana diterangkan berikut ini.

Kalibrasi suatu kalibrator dosis harus dijaga dengan menghubungkan hasil pengukuran respons suatu baku dengan baku yang mempunyai waktu paruh panjang, seperti radium 226 yang berada dalam kesetimbangan dengan nuklida anaknya. Alat harus diuji setiap hari dengan ^{226}Ra atau sumber lain untuk menguji kestabilan jangka panjang. Pengujian ini termasuk kinerja pembacaan baku pada semua pengaturan radionuklida yang digunakan. Untuk memperoleh aktivitas (A_x) dari radionuklida yang sedang diukur, gunakan persamaan:

$$A_x = \frac{R_c R}{R_n}$$

R_n adalah pembacaan baru untuk radium atau sumber lain; R_c adalah pembacaan sumber yang sama yang diperoleh pada awal prosedur kalibrasi; R adalah pembacaan radionuklida. Koreksi terhadap peluruhan radioaktif harus dilakukan terhadap sumber acuan. Penggunaan prosedur ini harus mengurangi sejauh mungkin setiap efek akibat penyimpangan respons terhadap alat.

Radioaktivitas ^{226}Ra atau sumber lain yang digunakan untuk prosedur tersebut diatas dianjurkan 75 - 150 μCi . Disarankan juga agar keberulangan dan/atau stabilitas dari alat yang mempunyai rentang pembacaan ganda diuji untuk semua rentang pembacaan dengan menggunakan baku yang sesuai.

Ukuran dan sumber radioaktif dapat mempengaruhi respons pada kalibrator dosis, dan sering perlu dilakukan koreksi untuk pengukuran cuplikan yang besar.

DETEKTOR SINTILASI DAN SEMIKONDUKTOR

Bila semua atau sebagian energi radiasi sinar beta atau sinar gamma dilepaskan dalam sintilator, maka dihasilkan foton dengan intensitas sebanding dengan jumlah energi yang dilepaskan. Pulsa-pulsa ini dideteksi oleh tabung foto pelipat ganda elektron dan diubah menjadi pulsa listrik, kemudian dianalisis dengan penganalisa tinggi pulsa menghasilkan spektrum tinggi pulsa yang berkaitan dengan spektrum energi dari radiasi yang dipancarkan oleh sumber. Pada umumnya, spektrum tinggi pulsa sintilasi partikel sinar beta, hampir mendekati spektrum energi sinar beta yang sebenarnya, asalkan sumber partikel sinar beta dibuat sedemikian sehingga absorpsi sendiri sekecil mungkin. Spektrum sinar beta dapat diperoleh dengan menggunakan *kalsium fluorida P* atau *antrasena P* sebagai sintilator, sedangkan sinargamma

biasanya diperoleh dengan hablur *natrium iodida P* yang diaktifkan dengan *talium P* atau detektor semikonduktor germanium-litium volume besar. Spektrum partikel bermuatan juga dapat diperoleh dengan menggunakan detektor semi konduktor silikon dan/atau pencacah proporsional gas. Detektor semi konduktor pada dasarnya adalah bejana pengion bentuk padat, tetapi energi yang diperlukan untuk menimbulkan pasangan elektron lubang atau untuk meningkatkan elektron dari pita valensi ke pita konduksi dalam semikonduktor adalah lebih kurang sepersepuluh dari energi yang dibutuhkan untuk menghasilkan pasangan ion dalam bejana pengion yang berisi gas atau pencacah proporsional, dan jauh lebih kecil dari energi yang diperlukan untuk menghasilkan foton dalam hablur sintilasi NaI(Tl). Dalam spektrofotometri sinar gamma, detektor Ge(Li) dapat menghasilkan daya pisah energi sebesar 0,33% untuk energi sinar gamma 1,33 MeV dari ^{60}Co , sedangkan hablur NaI(Tl) 3 inci x 3 inci dapat memberikan daya pisah energi 5,9% untuk energi sinar gamma yang sama. Daya pisah energi merupakan ukuran kemampuan untuk membedakan adanya dua sinar gamma yang energinya berdekatan, dan secara konvensional dinyatakan dengan lebar penuh puncak foton pada setengah tinggi, dinyatakan dalam persen energi foto puncak.

Spektrum sinar gamma menunjukkan satu atau lebih foto puncak yang tajam dan khas atau puncak energi penuh sebagai hasil serapan total dalam detektor dari seluruh energi radiasi gamma sumber radioaktif; puncak-puncak ini sangat berguna untuk tujuan identifikasi. Puncak-puncak sekunder juga diamati sebagai akibat hamburan balik, radiasi anihilasi, penjumlahan koinsidensi, fluoresensi sinar-X, dan sebagainya, diikuti oleh pita lebar yang disebut puncak Compton, yang timbul dari hamburan foton dalam detektor dan dari bahan sekitarnya. Karena respons foto puncak berbeda-beda tergantung dari energi sinar gamma, maka kalibrasi spektrometri sinar gamma harus dilakukan dengan radionuklida baku yang mempunyai energi sinar gamma dan laju emisi yang telah diketahui. Bentuk spektrum sinar gamma tergantung dari bentuk dan ukuran detektor serta jenis bahan pelindung yang digunakan.

Dalam konfirmasi identifikasi radionuklida dengan spektrometri sinar gamma, perlu dibuat perbandingan antara spektrum dari cuplikan dengan spektrum dari radionuklida yang sama yang kemurniannya telah diketahui menggunakan *parameter alat dan geometri cuplikan* yang sama. Bila radionuklida memancarkan memancarkan sinar-X atau gamma koinsiden, maka sifat khas distribusi tinggi pulsa sering berubah secara drastis, karena adanya efek penjumlahan radiasi koinsiden tersebut dalam detektor karena efisiensi detektor bertambah tinggi (misalnya dengan mendekatkan sumber pada detektor). Efek ini khususnya dapat terlihat pada Iodum 125. Penggunaan spektrometri sinar gamma ini terutama sangat bermanfaat dalam identifikasi radio nuklida dan penentuan cemaran radionuklida.

Jika konfirmasi identitas suatu radionuklida dengan membandingkan langsung dengan spektrum baku radionuklida yang sama tidak mungkin dilakukan, maka

identifikasi radionuklida yang bersangkutan harus dilakukan dengan cara berikut ini. Cuplikan radionuklida yang akan diidentifikasi memenuhi dua atau lebih parameter peluruhan nuklir berikut, dan memenuhi pada rentang $\pm 10\%$: (1) waktu paruh; (2) energi tiap sinar gamma atau X yang dipancarkan; (3) kelimpahan masing-masing sinar yang dipancarkan dan (4) Energi maksimum (E_{maks}) untuk radionuklida yang luruh dengan pancaran partikel sinar β . Pengukuran-pengukuran tersebut diatas dilakukan pada bagian *Identifikasi* dan *Penetapan kadar* pada bab ini. Apabila dua atau lebih parameter yang diukur telah sama dengan data peluruhan nuklir yang telah dipublikasikan, maka radionuklida yang diidentifikasi sesuai dengan yang diharapkan.

Pencacah Sintilasi Cairan

Radionuklida yang memancarkan sinar alfa dan sinar beta dapat ditentukan dengan sistem detektor sintilasi cairan. Dalam sintilasi cairan, energi radiasi diubah menjadi kuantum cahaya yang biasanya dideteksi dengan dua tabung foto pelipat ganda yang diatur sedemikian hingga hanya akan mencacah radiasi koinsiden. Sintilasi cairan adalah larutan yang terdiri dari pelarut, zat terlarut primer dan sekunder dan zat tambahan. Partikel bermuatan melepaskan energinya dalam pelarut dan sebagian energi ini diubah menjadi fluoresensi dalam zat terlarut primer. Fungsi zat terlarut sekunder adalah untuk menggeser radiasi fluoresensi sehingga mempunyai panjang gelombang yang lebih panjang dan dapat dideteksi secara lebih efisien oleh tabung foto pelipat ganda. Pelarut yang sering digunakan adalah *toluena P* dan p-xilena; zat terlarut primer adalah 2,5-difeniloksazol (PPO) dan 2-(4'-tert-butilfenil)-5-(-4-bifenilil)-1,3,4-oksadiazol (butil-PBD); dan sebagai zat terlarut sekunder yang sering digunakan 2,2'-p-fenilenabis[4-metil-5-feniloksazol](dimetil-POPOP) dan p-bis(o-metil strilil)benzena (bis-MSB). Untuk mempertahankan agar tetap dapat tergabungkan dan tercampurkan dengan cuplikan berair yang akan ditetapkan, beberapa zat ditambahkan seperti surfaktan dan zat pembantu kelarutan juga ditambahkan pada sintilator. Agar penentuan radioaktivitas cuplikan dapat teliti, penyiapan cuplikan harus dilakukan dengan hati-hati agar benar-benar homogen. Adanya cemaran atau warna dalam larutan dapat menyebabkan penurunan keluaran foton sintilator. Penurunan yang demikian dikenal sebagai pemadaman. Pengukuran radioaktivitas yang tepat memerlukan koreksi terhadap laju cacahan yang hilang akibat pemadaman.

Laju peluruhan suatu sumber partikel sinar beta dapat ditentukan dengan suatu cara dengan laju cacahan integral dari cuplikan diukur sebagai fungsi dari penyimpangan diskriminasi tinggi pulsa dan laju emisi diperoleh dengan ekstrapolasi hingga penyimpangan nol. Pemancar partikel sinar alfa dengan energi tinggi dapat pula diukur dengan cara ini.

Identifikasi

Radionuklida dapat diidentifikasi dari cara peluruhannya, waktu paruhnya dan energi dari emisi nuklirnya.

Waktu paruh radioaktif dengan mudah dapat ditentukan dengan pencacahan berturut-turut sumber radionuklida pada rentang waktu tertentu yang lebih panjang dibandingkan dengan waktu paruh radionuklida tersebut. Respons yang dihasilkan oleh alat pencacah digunakan untuk mengukur peluruhan radionuklida yang mempunyai waktu paruh panjang, harus dipantau menggunakan sumber acuan baku yang mempunyai waktu paruh yang lebih panjang lagi untuk menilai dan mengkompensasi kesalahan yang ditimbulkan karena perubahan elektronik. Dalam hal radionuklida yang berumur pendek, bila rentang waktu pencacahan merupakan fraksi yang bermakna daripada waktu paruh radionuklida yang bersangkutan, maka laju cacahan yang dicatat harus dikoreksi pada waktu saat pencacahan dimulai, sesuai dengan rumus sebagai berikut:

$$R_t = \frac{r\lambda t}{1 - e^{-\lambda t}}$$

R_t adalah laju cacahan pada awal rentang waktu pencacahan; r adalah laju cacahan yang diamati; t adalah rentang waktu pencacahan; λ adalah tetapan peluruhan radionuklida; e adalah dasar logaritma natural. Bila t kecil dibandingkan dengan waktu paruh radionuklida, sehingga $\lambda t < 0,05$, maka $(1 - e^{-\lambda t})$ mendekati nilai λt ; maka koreksi seperti tersebut diatas tidak diperlukan.

Energi emisi nuklir inti sering ditentukan dengan rentang maksimum daya tembus radiasi dalam bahan (untuk partikel sinar alfa dan sinar beta) dan dengan puncak energi penuh atau foto puncak dalam spektrum sinar gamma (untuk partikel sinar X dan sinar gamma). Karena partikel sinar beta dipancarkan dengan spektrum energi kontinu, maka energi sinar beta maksimum, E_{maks} merupakan indeks yang khas untuk setiap radionuklida pemancar sinar beta. Selain rentang maksimum daya tembus dan spektrum energi partikel sinar beta, maka koefisien serapan, bila diperoleh dari kondisi pencacahan yang berulang, dapat menjadi indeks yang handal untuk identifikasi pemancar sinar beta.

Serapan partikel sinar beta dalam bahan, hampir bersifat eksponensial, dan grafik logaritma laju cacahan partikel sinar beta sebagai fungsi ketebalan penyerap, dikenal dengan kurva serapan. Bagian awal dari kurva serapan menunjukkan garis lurus, dari bagian ini koefisien serapan dapat ditentukan. Rentang maksimum daya tembus, ditentukan dengan menggunakan penyerap yang ketebalannya beragam, dan spektrum energi diukur dengan spektrometri sintilasi sinar beta.

Serapan sinar gamma dalam bahan sangat eksponensial, tetapi nilai ketebalan paruh pada penipisan sangat tidak berguna untuk tujuan karakterisasi radionuklida. Sinar gamma dari setiap transisi isomerik selalu berenergi tunggal, dan energinya dapat diukur langsung dengan spektrometri sinar gamma. Karena daya

pisah energinya tinggi, maka detektor padatan [Ge(Li)] jauh lebih unggul daripada detektor sintilasi padatan [NaI(Tl)] dalam spektrometri sinar gamma.

Aktivitas larutan radiofarmaka umumnya dalam satuan milicurie per ml. Larutan demikian biasanya harus diencerkan beberapa kali sebelum diukur. Pelarut yang digunakan harus dapat bercampur dengan sediaan radiofarmaka, ditinjau dari faktor-faktor misalnya pH dan daya redoks, sehingga tidak akan terjadi hidrolisis atau perubahan tingkat oksidasi selama pengenceran, yang dapat mengakibatkan penyerapan dan pemisahan radionuklida dari larutan.

RADIONUKLIDA PEMANCAR SINAR BETA

Prosedur penetapan koefisien serapan massa

Totolkan dan keringkan cuplikan larutan fosfor 32 di atas lapisan plastik tipis untuk mengurangi terjadinya hamburan balik, dan letakkan di bawah alat pencacah yang sesuai. Tentukan laju cacahan secara berturut-turut, menggunakan tidak kurang dari 6 ketebalan aluminium yang berbeda-beda masing-masing antara 20 mg/cm² dan 50 mg/cm², dan satu penyerap yang tunggal yang lebih tebal dari 800 mg/cm² digunakan untuk mengukur cacahan latar belakang. (Penyerap disisipkan diantara cuplikan yang diuji dan pencacah, tetapi ditempatkan lebih dekat ke jendela pencacah untuk mengurangi hamburan). Laju cacahan bersih partikel sinar beta diperoleh setelah pengurangan laju cacahan cuplikan dengan laju cacahan yang diperoleh menggunakan penyerap yang mempunyai ketebalan 800 mg/cm² atau lebih. Buat grafik logaritma dengan laju cacahan bersih partikel sinar beta sebagai fungsi dari ketebalan total penyerap. Ketebalan total penyerap adalah ketebalan penyerap aluminium ditambah ketebalan permukaan jendela pencacah (sesuai dengan yang dinyatakan oleh produsen) ditambah ketebalan ekuivalen udara (jarak cuplikan dalam centimeter, dari permukaan pencacah dikalikan dengan 1,205 mg/cm³ pada suhu 20° dan 76 cmHg), semua dinyatakan dalam mg/cm². Garis yang dihasilkan mendekati garis lurus.

Pilih dua ketebalan total penyerap yang berbeda 20 mg/cm² atau lebih dan terletak pada garis lurus, dan hitung koefisien serapan massa μ dengan persamaan:

$$\begin{aligned} \mu &= \frac{1}{t_2 - t_1} \ln \left(\frac{N_{t1}}{N_{t2}} \right) \\ &= \frac{2,303}{t_2 - t_1} (\log N_{t1} - \log N_{t2}) \end{aligned}$$

t_1 dan t_2 adalah ketebalan total penyerap dalam mg/cm², t_2 untuk penyerap yang lebih tebal; N_{t1} dan N_{t2} adalah laju cacahan bersih partikel sinar beta dengan masing-masing ketebalan penyerap t_1 dan t_2 .

Untuk karakterisasi radionuklida, koefisien serapan massa harus terletak pada $\pm 5\%$ dari nilai yang diperoleh dari cuplikan murni radionuklida yang sama, dan

ditentukan pada kondisi dan geometri pencacahan yang sama.

Metode lain untuk identifikasi Metode lain untuk identifikasi pemancar sinar beta juga didasarkan pada penetapan E_{maks} . Hal ini dapat dilakukan dengan beberapa cara misalnya: (1) menggunakan hubungan rentang penyerap dan energi dari partikel sinar beta dalam penyerap; atau (2) penetapan E_{maks} dari spektrum partikel sinar beta yang diperoleh pada spektrometer sinar beta yang energinya terkalibrasi menggunakan sumber radionuklida yang tipis (seperti tertera pada *Detektor Sintilasi dan Semikonduktor* dalam bab ini).

RADIONUKLIDA PEMANCAR SINAR GAMMA

Spektrum sinar gamma suatu radionuklida sangat berguna dalam identifikasi radionuklida pemancar sinar gamma. Puncak energi penuh atau foto puncak diidentifikasi dengan energi transisi sinar gamma, yang diberikan pada skema peluruhan radionuklida tersebut.

Dalam identifikasi dan penentuan kemurnian radionuklida, spektrum sinar gamma suatu zat radioaktif dapat diperoleh baik dengan menggunakan detektor hablur NaI (Tl) atau detektor semikonduktor Ge(Li). Detektor Ge(Li) mempunyai daya pisah energi lebih besar dari NaI(Tl) dan lebih banyak digunakan untuk tujuan analisis. Bentuk spektrum yang diperoleh harus sama dengan spektrum dari radionuklida yang murni, bila ditentukan dengan geometri dan sistem deteksi yang sama. Spektrum sinar gamma dari sediaan radiofarmaka harus hanya mengandung foto puncak yang dapat diidentifikasi dengan energi transisi sinar gamma yang diperoleh dari skema peluruhan untuk radionuklida tersebut. Untuk efisiensi geometri yang rendah, maka luas puncak setelah dikoreksi dengan efisiensi detektor, sebanding dengan kelimpahan atau laju emisi masing-masing sinar gamma dalam radionuklida tersebut.

CEMARAN RADIONUKLIDA

Karena bersifat sangat racun, maka cemaran nuklida pemancar sinar alfa harus dibatasi dengan ketat dalam sediaan radiofarmaka. Prosedur untuk identifikasi radionuklida pemancar sinar beta dan sinar gamma seperti yang diberikan di atas dapat digunakan untuk mendeteksi cemaran sinar gamma dan umumnya sinar beta.

Aktivitas partikel sinar alfa dalam sediaan radiofarmaka dapat diukur dengan menggunakan alat pencacah proporsional tanpa jendela atau detektor sintilasi menggunakan fosfor zink-sulfida yang teraktivasi dengan perak atau dengan teknik pencacahan sintilasi cair.

Ionisasi kuat yang disebabkan oleh partikel sinar alfa memungkinkan untuk melakukan pengukuran radionuklida pemancar sinar alfa yang mengandung nuklida pemancar sinar beta dan sinar gamma dalam jumlah besar, dengan menggunakan teknik yang sesuai untuk membedakan amplitudo pulsa. Dalam pencacahan proporsional, daerah tegangan kerja untuk pencacahan

partikel sinar alfa, disebut *massa stabil* sinar alfa, lebih rendah dari *massa stabil* sinar beta, untuk pencacahan radiasi sinar beta dan sinar gamma. Tegangan *massa stabil* sinar alfa dan sinar beta dengan pencacah gas P-10 masing-masing adalah 900 - 1300 volt dan 1600 - 2000 volt.

Bila fosfor zink-sulfida yang diaktifkan dengan perak digunakan untuk deteksi partikel sinar alfa, maka partikel sinar alfa dapat dibedakan dari radiasi pengganggu lain dari perbedaan tinggi pulsa. Diperlukan tindakan yang hati-hati untuk mengurangi serapan diri pada sumber saat penyiapannya untuk pencacahan sinar alfa.

Penetapan Kadar

RADIONUKLIDA PEMANCAR SINAR BETA

Prosedur Laju peluruhan (A) suatu cuplikan pemancar partikel sinar beta diperoleh dengan pencacahan cuplikan yang diketahui jumlahnya dengan geometri tertentu menggunakan rumus:

$$A = \frac{R}{\epsilon \times f_r \times f_b \times f_s}$$

A adalah efisiensi pencacahan dari alat pencacah; f_r adalah faktor koreksi terhadap waktu mati alat pencacah; f_b adalah faktor koreksi terhadap hamburan balik; f_s adalah faktor koreksi terhadap serapan diri. Laju cacahan untuk penyerap nol didapat dengan ekstrapolasi bagian linier awal kurva penyerapan hingga ketebalan penyerap nol, dengan mempertimbangkan ketebalan tutup cuplikan (mg/cm^2), jendela alat pencacah, dan jarak udara antara cuplikan dengan jendela alat pencacah. Efisiensi alat pencacah, A , ditentukan dengan menggunakan baku sekunder berumur panjang yang mempunyai karakteristik spektrum yang sama. $\text{RaD} + \text{E}$ sering digunakan untuk kalibrasi efisiensi alat-alat pencacah untuk fosfor 32. Dengan menggunakan kondisi pengukuran yang sama untuk cuplikan dan baku (dan ekstrapolasi ke penyerap nol), perbandingan nilai-nilai dari f_r , f_b dan f_s untuk baku dan cuplikan mendekati sama.

Rumus tersebut di atas juga berlaku bila pencacah telah dikalibrasi dengan radionuklida baku yang sama dengan radionuklida yang akan ditentukan. Tetapi dalam hal ini ekstrapolasi ke ketebalan penyerap nol untuk cuplikan dan baku tidak diperlukan, karena kedua koreksi serapan dapat dihilangkan untuk suatu geometri tertentu. Cara lain yang sering digunakan untuk penentuan laju peluruhan suatu radionuklida pemancar sinar beta adalah pencacahan dengan sintilasi cair, yang juga menggunakan ekstrapolasi laju cacahan cuplikan hingga penyimpangan tinggi pulsa nol.

RADIONUKLIDA PEMANCAR SINAR GAMMA

Ada 3 cara yang dapat digunakan untuk penetapan radionuklida pemancar sinar gamma. Pemilihan cara yang akan digunakan ditentukan oleh tersedianya baku kalibrasi radionuklida yang akan ditentukan, dan kemurnian radionuklidanya sendiri.

Perbandingan langsung dengan baku kalibrasi diperlukan bila tersedia baku kalibrasi dari radionuklida yang akan ditetapkan, dan bila batas atas kesalahan dalam penetapan radioaktivitas yang timbul karena cemaran radionuklida telah ditetapkan kurang dari 3%. Bila baku kalibrasi yang diperlukan tidak tersedia secara rutin, misalnya karena umurnya pendek, tetapi telah tersedia pada waktu sebelumnya dan dipakai untuk penetapan efisiensi sistem pencacah, maka gunakan sistem pencacah yang telah terkalibrasi asalkan kandungan cemaran radionuklida dalam cuplikan memenuhi persyaratan yang dinyatakan pada cara perbandingan langsung. Bila kedua cara di atas tidak terpenuhi, gunakan cara penetapan radioaktivitas dari kurva kalibrasi.

Kecuali pada cara pertama, kestabilan sistem pencacah yang digunakan perlu dipantau. Hal ini dapat dilakukan dengan dengan cara pengujian harian menggunakan sumber yang mempunyai umur panjang dan pengujian mingguan dengan setidaknya 3 sumber yang mempunyai energi emisi sinar gamma yang lebar (seperti ^{57}Co , ^{137}Cs dan ^{60}Co). Bila ditentukan penyimpangan dengan pengukuran-pengukuran tersebut, maka perlu dilakukan kalibrasi ulang atau perbaikan alat atau perbaikan alat dan kalibrasi ulang secara menyeluruh sistem pencacah sebelum digunakan lebih lanjut.

Penetapan cara perbandingan langsung dengan baku kalibrasi Suatu sistem pengukuran yang selektif pada energi (misalnya penganalisis tinggi pulsa) tidak diperlukan dalam prosedur ini. Gunakan bejana pengion atau sistem pencacah integral dengan detektor NaI (TI). Faktor geometri yang konsisten untuk setiap cuplikan sangat diperlukan agar diperoleh hasil pengukuran yang tepat. Jika dilakukan berhati-hati ketepatan metode ini mendekati ketepatan laju peluruhan baku kalibrasi yang diketahui.

Tentukan laju cacahan sistem detektor untuk baku kalibrasi dari radionuklida yang akan ditetapkan (gunakan aktivitas yang cukup agar memberikan pengukuran statistik yang baik, tetapi tidak terlalu besar agar tidak timbul masalah waktu mati), dan dengan pemilihan baku demikian hingga mendapatkan ketepatan yang optimum untuk sistem yang digunakan. Ukur secara teliti sejumlah larutan cuplikan (encerkan bila perlu), masukkan ke dalam wadah yang sama dengan wadah yang digunakan untuk baku, dan ukur cacahan cuplikan selama waktu dan kondisi geometri yang sama dengan yang digunakan untuk baku. Jika perbedaan waktu pengukuran antara cuplikan dan baku lebih dari 12 jam, uji kestabilan sistem pengukuran dalam waktu 8 jam setelah pengukuran cuplikan menggunakan sumber yang berumur panjang. Rekam respons alat pencacah terhadap sumber yang juga digunakan pada waktu kalibrasi, dan bila respons melebihi $\pm 3\%$ dari respons semula, maka perlu dilakukan kalibrasi ulang. Lakukan koreksi pada kedua penetapan radioaktivitas terhadap cacahan latar belakang dan hitung radioaktivitas dalam μCi per ml, dengan rumus:

$$SD\left(\frac{g}{b}\right)$$

S adalah kekuatan baku dalam μCi ; D adalah faktor pengenceran; g dan b berturut-turut adalah laju cacahan hasil pengukuran untuk cuplikan dan baku.

Penetapan cara sistem pencacah integral yang terkalibrasi Sama dengan prosedur yang diberikan pada penetapan cara perbandingan langsung, kecuali bahwa efisiensi sistem detektor ditentukan dan direkam untuk setiap radionuklida yang akan ditetapkan, dan tidak hanya dengan merekam laju cacahan baku. Jadi, efisiensi untuk radionuklida tertentu, ϵ_x , ditentukan dengan $\epsilon_x = b_x/s_x$; b_x adalah laju cacahan yang telah dikoreksi terhadap cacahan latar belakang dan waktu mati, untuk baku kalibrasi radionuklida, x ; dan s_x adalah aktivitas baku kalibrasi yang telah disertifikasi, dengan transformasi perdetik. Radioaktivitas ditentukan dengan rumus:

$$A_x = \left(\frac{Dg_x}{\epsilon_x} \right)$$

D adalah faktor pengenceran; g_x adalah laju cacahan cuplikan (dikoreksi terhadap cacahan latar belakang dan waktu mati); ϵ_x adalah efisiensi untuk radionuklida yang bersangkutan.

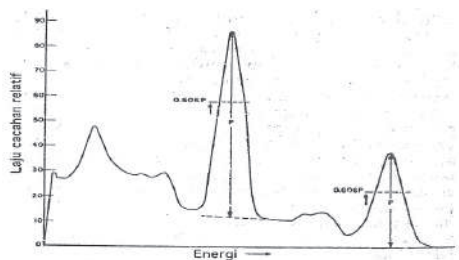
Penetapan aktivitas dari suatu kurva kalibrasi Kemampuan dalam pengukuran intensitas absolut sinar gamma bisa dicapai dengan menggunakan analisis tinggi pulsa pada saluran ganda. Efisiensi deteksi foto puncak dari sistem detektor dapat ditentukan sebagai fungsi energi sinar gamma dengan menggunakan suatu seri laju baku pemancar sinar gamma, dan laju emisi sinar gamma suatu radionuklida yang tidak terdapat dalam seri baku bisa ditentukan dengan cara interpolasi dari kurva efisiensi tersebut. Namun demikian, harus diperhatikan bahwa kurva efisiensi sistem detektor harus mencakup seluruh daerah energi yang diperlukan dengan menggunakan sejumlah titik kalibrasi yang cukup sepanjang sumbu energi foto puncak.

Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi Spektrometer sinar gamma digunakan untuk identifikasi radionuklida pemancar sinar X atau sinar gamma pada peluruhannya. Persyaratan untuk suatu sistem pencacah yang sesuai untuk identifikasi dan penetapan radionuklida yang digunakan dalam radiofarmaka adalah: (a) Daya pisah detektor didasarkan pada foto puncak 662 keV dari $^{137}\text{Cs} - ^{137m}\text{Ba}$ harus 8,0% atau lebih baik; (b) Detektor harus dilengkapi dengan pemegang cuplikan yang didesain agar geometrinya tetap untuk menjamin keberulangan geometri pencacahan dan (c) Penganalisis tinggi pulsa harus mempunyai saluran yang cukup agar dapat menggambarkan secara jelas foto puncak yang diamati.

Prosedur Persyaratan minimal untuk memelihara kalibrasi peralatan harus terdiri dari pengujian mingguan dengan sumber acuan yang sesuai dan kalibrasi ulang secara keseluruhan setiap setengah tahun. Jika pada pengujian mingguan terjadi penyimpangan lebih dari 4,0% dari nilai yang ditentukan pada waktu kalibrasi, maka perlu dilakukan kalibrasi ulang secara menyeluruh pada saat itu.

Cara ini terdiri dari tiga tahap yaitu integrasi foto puncak, penentuan kurva efisiensi foto puncak dan perhitungan aktivitas cuplikan.

Integrasi Foto Puncak Cara untuk penentuan luas puncak menggunakan pendekatan Gaussian untuk menetapkan foto puncak. Bagian yang tetap dari jumlah total cacahan foto puncak dapat diperoleh dengan mengambil lebar puncak, a , pada bagian tertentu dari maksimum, dimana bentuk puncak secara eksperimen telah mendekati Gaussian dan dikalikan dengan laju cacahan pada saluran dari puncak, P , setelah laju cacahan puncak dikoreksi terhadap kontribusi laju cacahan puncak dikoreksi terhadap kontribusi Compton dan latar belakang. Cacahan latar belakang biasanya dapat ditentukan dengan interpolasi linier. Hal ini digambarkan pada Gambar 2

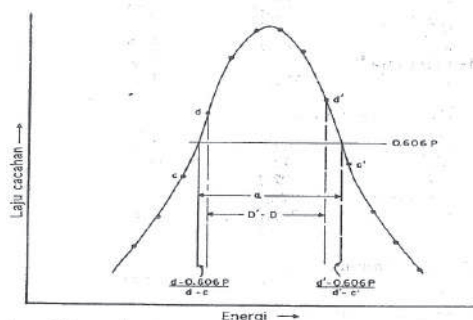


Gambar 2 Spektrum sinar gamma yang menunjukkan pemilihan laju cacahan saluran puncak, P , setelah dikoreksi terhadap kontribusi Compton dan latar belakang

Bentuk kurva foto puncak paling mendekati garis lurus pada $0,606 P$ dan kontribusi sebagian saluran-saluran lain terhadap a dapat diperkirakan secara teliti dengan cara interpolasi. Hitung a dengan persamaan:

$$a = D' - D + \frac{d - 0,606 P}{d - c} + \frac{d' - 0,606 P}{d' - c'}$$

c dan d dan juga c' dan d' berturut-turut adalah laju cacahan saluran tunggal pada kedua sisi dari $0,606 P$; D dan D' adalah nomor-nomor saluran (lokasi) berturut-turut d dan d' . Lokasi variabel yang diperlukan pada foto puncak dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3 Lokasi variabel yang diperlukan untuk penetapan lebar puncak, a , pada $0,606 P$

Dari nilai laju cacahan yang telah diketahui pada saluran dari foto puncak, P , dan lebar puncak pada $0,606 P$; a , adalah fraksi luas foto puncak yang terkalibrasi yang dapat diperoleh dari hasil kali $a \times P(aP)$.

Tahap-tahap perhitungan yang diperlukan untuk menggunakan cara di atas adalah sebagai berikut:

- (1) Kurangi foto puncak yang akan diukur dengan kontribusi Compton dan latar belakang.
- (2) Tentukan laju cacahan saluran puncak (laju cacahan saluran maksimum setelah dikurangi Compton dan latar belakang), P .
- (3) Kalikan P dengan $0,606$, dan tentukan garis horizontal yang sesuai dengan lebar puncak, a .
- (4) Tentukan lebar puncak a , dengan memasukkan nilai-nilai variabel (diperoleh dengan cara yang ditunjukkan pada Gambar 3) ke dalam persamaan untuk a .
- (5) Bagian luas puncak terkalibrasi yang diinginkan sama dengan $a \times P$ atau $F = aP$ dimana F adalah bagian luas puncak yang sebanding dengan laju pancaran sumber radioaktif.

Metode ini merupakan cara yang cepat dan tepat untuk penetapan laju emisi sinar gamma dari sumber, sambil terutama menghindarkan perkiraan subjektif pada bentuk puncak-puncak ikutan.

Kesalahan yang disebabkan oleh penggunaan laju cacah saluran maksimum, dari penggunaan maksimum teoritis atau laju saluran puncak, adalah sekitar $1,0\%$ jika $a = 6$ atau lebih besar.

KALIBRASI EFISIENSI FOTO PUNCAK

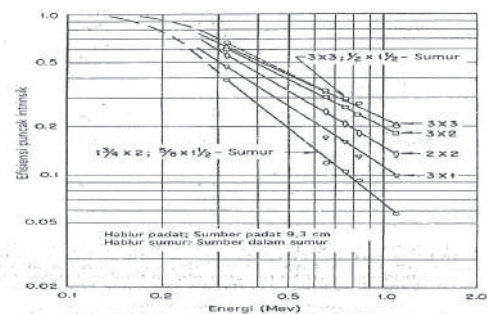
Radionuklida-radionuklida seperti yang tercantum dalam Tabel disertai beberapa data peluruhan nuklirnya, tersedia sebagai baku pembanding. Sejumlah yang cukup sumber baku pembanding radioaktif harus dipilih untuk mendapatkan kurva kalibrasi yang mencakup daerah yang diinginkan. Jika mungkin, sumber baku radionuklida-radionuklida yang dianalisis termasuk di dalamnya. Hitung laju emisi sinar gamma dengan persamaan:

$$r = A_s b$$

A_s adalah aktivitas, dalam peluruhan per detik baku yang digunakan; b adalah jumlah sinar gamma tiap peluruhan pada energi tersebut.

Ukur dengan tepat sejumlah larutan baku tiap radionuklida dalam wadah yang sama dan tentukan fraksi luas foto puncak (F) masing-masing baku.

Menggunakan persamaan $\epsilon_p = F/\gamma$, hitung efisiensi foto puncak ϵ_p dan gambar grafik dalam bentuk log-log antara ϵ_p terhadap energi sinar gamma dapat dilihat pada Gambar 4



Gambar 4 Kurva Kalibrasi Efisiensi Foto Puncak untuk berbagai Detektor Na(Tl)

Tabel sifat-sifat Nuklir^(1,2)

Emisi dasar foton	Energi (keV)	Foton per100 peluruhan	Emisi dasar foton	Energi (keV)	Foton per100 peluruhan
¹²⁹ I ($T_{1/2} = 1,57 \times 10^7$ tahun)			Bobot rata-rata ⁽⁴⁾	(34,1)	(81,3)
$K_{\alpha 1}^{(3)}$	29,8	37,0	γ^1	165,8	80,0
$K_{\alpha 2}$	29,5	29,0	²⁰³ Hg ($T_{1/2} = 46,6$ hari)		
K_{β}	33,6	13,2	ΣX_L	10,3	5,6
γ^1	39,6	7,52	$K_{\alpha 1}$	72,87	6,27
Bobot rata-rata ⁽⁴⁾	(31,3)	(77,80)	$K_{\alpha 2}$	70,83	3,72
²⁴¹ Am ($T_{1/2} = 432,2$ tahun)			K_{β}	82,6	2,79
ΣX_L	13,9	38,2	Bobot rata-rata ⁽⁴⁾	(74,6)	(12,8)
γ^1	26,4	2,5	γ^1	279,2	81,5
γ^2	59,5	35,9	¹¹³ Sn- ^{113m} In ($T_{1/2} = 115,1$ hari)		
¹⁰⁹ Cd ($T_{1/2} = 464$ hari)			ΣX_L	3,3	9,0
$K_{\alpha 1}$	22,2	55,1	$K_{\alpha 1}$	24,2	51,5
$K_{\alpha 2}$	22,0	29,1	$K_{\alpha 2}$	24,0	27,5
K_{β}	24,9	17,8	K_{β}	27,3	17,3
Bobot rata-rata ⁽⁴⁾	(22,6)	(102,0)	Bobot rata-rata ⁽⁴⁾	(24,7)	(96,7)
γ^1	88,0	3,72	γ^1	255,1	1,9
¹⁹⁵ Au ($T_{1/2} = 183$ hari)			γ^2	391,7	64,6
$K_{\alpha 1}$	66,83	50	⁸⁵ Kr ($T_{1/2} = 10,72$ tahun)		
$K_{\alpha 2}$	65,12	29,0	γ^1	514,0	0,43
K_{β}	75,7	21,7	¹³⁷ Cs- ^{137m} Ba ($T_{1/2} = 30,0$ tahun)		
Bobot rata-rata ⁽⁴⁾	(68,25)	(100,7)	$K_{\alpha 1}$	32,2	3,90
γ^1	30,88	0,83	$K_{\alpha 2}$	31,8	2,11
γ^2	98,86	10,9	K_{β}	36,4	1,42
γ^3	129,7	0,89	Bobot rata-rata ⁽⁴⁾	(32,9)	(7,43)
⁵⁷ Co ($T_{1/2} = 270,9$ hari)			γ^1	661,6	89,9
ΣX_k	6,5	56,0	⁹⁴ Nb ($T_{1/2} = 2 \times 10^4$ tahun)		
γ^1	14,4	9,5	γ^1	702	100,0
γ^2	122,1	85,6	γ^2	871	100,0
γ^3	136,4	10,6	²² Na ($T_{1/2} = 2,60$ tahun)		
Bobot rata-rata ($\gamma^2 + \gamma^3$) ⁽⁴⁾	(125,0)	(96,2)	H ν	511	179,78 ⁽⁵⁾
¹³⁹ Ce ($T_{1/2} = 137,7$ hari)			γ^1	1274,5	99,95
$K_{\alpha 1}$	33,4	42,6	⁶⁰ Co ($T_{1/2} = 5,27$ tahun)		
$K_{\alpha 2}$	33,0	23,1	γ^1	1173,2 ⁽⁶⁾	99,88
K_{β}	37,8	15,6	γ^2	1332,5 ⁽⁶⁾	99,98

1) Untuk tujuan pengukuran sinar gamma atau sinar X radiasi fluoresensi dari perisai timbal (khususnya, sinar X timbal $K_{\alpha} \sim 76$ keV) dapat mempengaruhi hasil kuantitatif. Untuk mengatur efek ini atau menekan radiasi dapat dilakukan dengan cara melapisi timbal yang terpapar dengan lembaran kadmium setebal antara 0,06 inci dan 0,08 inci; kemudian lapisi kadmium dengan tembaga setebal antara 0,02 inci dan 0,04 inci.

2) Yang biasanya disertakan hanyalah emisi foton yang mempunyai limpahan lebih besar atau sama dengan 1%.

3) Notasi K mengacu pada emisi sinar-X

4) Energi rata-rata dan intensitas total yang diukur dari kelompok foton-foton tidak dapat dipisahkan oleh detektor NaI (T1).

5) Untuk intensitas foton ini agar digunakan, seluruh positron yang diemisi harus dihilangkan dari bahan sumber.

6) Riam

PENETAPAN AKTIVITAS CUPLIKAN

Dengan cara yang sama seperti pada pembuatan kurva kalibrasi, tentukan luas fotopuncak utama (F) pada cuplikan atau alikot yang diukur saksama dengan volume dan wadah yang sama seperti pada baku. Dari kurva kalibrasi, tentukan harga ϵ_p untuk radionuklida yang diukur. Dengan menggunakan persamaan:

$$\gamma = \left(\frac{F}{\epsilon_p} \right)$$

hitung laju emisi sinar gamma (γ). Hitung aktivitas (A) dari contoh dalam satuan peluruhan per detik dengan persamaan:

$$A = \left(\frac{\gamma}{b} \right) D$$

b adalah jumlah sinar gamma tiap pelarutan; D adalah faktor pengenceran.

Untuk mendapatkan aktivitas dalam satuan μCi atau mCi , bagi A berturut-turut dengan $3,7 \times 10^4$ atau $3,7 \times 10^7$. Hubungan di atas berlaku juga untuk aktifitas dari kapsul atau cuplikan yang tidak diencerkan; dalam hal ini faktor pengenceran; D adalah sama.

SPEKTROFOTOMETRI DAN HAMBURAN CAHAYA <1191>

PENGUKURAN ULTRA VIOLET, CAHAYA TAMPAK, INFRAMERAH, SERAPAN ATOM, FLUORESENSI, TURBIDIMETRI, NEFELOMETRI DAN RAMAN

Spektrofotometri serapan merupakan pengukuran suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Teknik yang sering digunakan dalam analisis farmasi meliputi spektroskopi serapan ultra violet, cahaya tampak, inframerah dan serapan atom. Pengukuran spektrofotometri di dalam daerah cahaya tampak, semula disebut *kolorimetri*, tetapi istilah "kolorimetri" lebih tepat digunakan untuk persepsi tentang warna.

Spektrofotometri fluoresensi merupakan pengukuran emisi cahaya dari suatu zat kimia selama diberi paparan ultra violet, cahaya tampak atau radiasi elektromagnetik lainnya. Pada umumnya cahaya yang diemisikan oleh larutan yang berfluoresensi mempunyai intensitas maksimum pada panjang gelombang yang biasanya 20 - 30 nm lebih panjang dari panjang gelombang radiasi eksitasi.

Hamburan cahaya menyangkut pengukuran cahaya yang dihamburkan akibat tidak homogenya densitas optik submikroskopis dari larutan dan berguna dalam penentuan bobot molekul rata-rata sistem polidisersi dengan jangkauan bobot molekul dari 1000 sampai

beberapa ratus juta. Dua teknik yang sering digunakan dalam analisa farmasi adalah *turbidimetri* dan *nefelometri*.

Spektroskopi Raman (hamburan cahaya tidak elastis) merupakan proses hamburan cahaya yang contoh ujinya disinari dengan cahaya monokromatik kuat (biasanya cahaya laser) dan cahaya yang dihamburkan dari contoh tersebut dianalisis pergeseran frekuensinya.

Jangkauan panjang gelombang yang tersedia untuk pengukuran membentang dari panjang gelombang pendek ultra violet sampai ke inframerah. Untuk mempermudah acuan, daerah spektrum ini pada garis besarnya dibagi dalam daerah ultra violet (190 - 380 nm), daerah cahaya tampak (380 - 780 nm), daerah inframerah dekat (780 - 3000 nm) dan daerah inframerah (2,5 - 40 μm atau 4000 - 250 cm^{-1}).

Kegunaan Komparatif Daerah Spektrum

Untuk sebagian besar bahan farmasi pengukuran spektrum dalam daerah ultra violet dan cahaya tampak dapat dilakukan dengan ketelitian dan kepekaan yang lebih baik daripada dalam daerah inframerah dekat dan inframerah. Apabila larutan diamati dalam sel 1 cm dengan kadar lebih kurang 10 μg per ml contoh, sering menghasilkan serapan sebesar 0,2 - 0,8 di daerah ultra violet atau cahaya tampak. Di daerah inframerah dan inframerah dekat, diperlukan kadar berturut-turut sebesar 1 - 10 mg per ml dan sampai 100 mg per ml, untuk menghasilkan serapan yang memadai; untuk daerah spektrum ini biasanya dipakai sel dengan panjang 0,01 - 3 mm.

Spektrum ultra violet dan cahaya tampak suatu zat pada umumnya tidak mempunyai derajat spesifikasi yang tinggi. Walaupun demikian, spektrum tersebut sesuai untuk pemeriksaan kuantitatif dan untuk berbagai zat, spektrum tersebut bermanfaat sebagai tambahan untuk identifikasi.

Spektroskopi inframerah dekat, makin sering digunakan dalam analisis farmasi terutama untuk identifikasi cepat dengan jumlah contoh yang banyak dan juga untuk penetapan kadar air.

Daerah inframerah dekat terutama sesuai untuk penetapan gugus -OH dan -NH, seperti air dalam alkohol, -OH dalam lingkungan amina, alkohol dalam hidrokarbon, dan amina primer dan sekunder dalam lingkungan amina tersier.

Spektrum inframerah bersifat khas untuk suatu senyawa kimia tertentu, dengan pengecualian isomer optik yang mempunyai spektrum identik. Namun polimorfisme kadang-kadang dapat menyebabkan perbedaan dalam spektrum inframerah suatu senyawa tertentu dalam keadaan padat. Seringkali perbedaan kecil dalam struktur menghasilkan perbedaan yang signifikan dalam spektra. Karena banyaknya maksimum yang terdapat dalam spektra serapan inframerah, kadang-kadang dimungkinkan untuk melakukan pengukuran kuantitatif masing-masing komponen dari suatu campuran yang komposisi kualitatifnya diketahui tanpa pemisahan terlebih dahulu.

Spektrum Raman dan spektrum inframerah memberikan data yang serupa, walaupun intensitas spektranya ditentukan oleh sifat molekul yang berlainan. Spektroskopi raman dan inframerah memperlihatkan kepekaan relatif yang berbeda untuk gugus fungsional yang berbeda, misalnya spektroskopi raman terutama sensitif terhadap ikatan rangkap C-S dan C-C, dan beberapa senyawa aromatik lebih mudah diidentifikasi melalui spektra raman. Air mempunyai intensitas spektrum serapan inframerah yang sangat tinggi, tetapi spektrum ramannya sangat lemah. Oleh sebab itu, air hanya mempunyai daerah inframerah terbatas yang dapat digunakan untuk menguji zat terlarut dalam cairan mengandung air, sedangkan spektrum raman dari air hampir transparan seluruhnya dan berguna untuk identifikasi zat yang terlarut. Dua keterbatasan utama spektroskopi raman adalah kadar minimum spesimen yang dapat dideteksi biasanya 10^{-2} hingga 10^{-1} M dan bahwa cecairan yang terdapat dalam berbagai zat dapat berfluoresensi serta mengganggu deteksi sinyal Raman yang terhamburkan.

Pengukuran reflektansi optikal memberikan informasi spektral yang serupa dengan yang diperoleh pada pengukuran transmisi. Oleh karena pengukuran reflektansi hanya memeriksa komposisi permukaan contoh tersebut, kesulitan yang berkaitan dengan ketebalan optik serta sifat hamburan cahaya dari zat tersebut tereliminasi. Dengan demikian, sering kali pengukuran reflektansi dapat dilakukan dengan lebih sederhana pada bahan yang serapannya intensif. Suatu teknik yang biasa digunakan untuk pengukuran reflektansi inframerah dinamakan reflektansi total teratenuasi (RTA), juga dikenal sebagai reflektansi internal ganda (RIG). Dalam teknik RTA, berkas spektrofotometri inframerah dilewatkan melalui bahan jendela inframerah yang sesuai (misal KRS-5, suatu campuran etetik TIBr-TII), yang dipotong pada sudut sedemikian sehingga berkas inframerah memasuki permukaan pertama (depan) jendela, tetapi terefleksi secara total apabila berkas itu jatuh pada permukaan kedua (belakang) (artinya sudut jatuh radiasi pada permukaan yang kedua dari jendela melampaui sudut kritis untuk bahan tersebut). Dengan konstruksi jendela yang tepat, memungkinkan untuk memperoleh banyak refleksi internal dari berkas inframerah sebelum berkas ditransmisikan keluar jendela. Jika contoh ditempatkan melekat erat pada jendela sepanjang sisi yang merefleksi cahaya inframerah secara total, maka intensitas radiasi yang direfleksikan berkurang pada tiap panjang gelombang (frekuensi) yang diserap oleh contoh. Dengan demikian bila dibandingkan dengan pengukuran reflektansi sederhana, teknik RTA menghasilkan spektrum reflektansi yang bertambah intensitasnya sebanyak jumlah reflektansi berkas inframerah dalam jendela. Teknik RTA memberikan kepekaan yang baik, akan tetapi keberulangannya tidak baik dan bukan merupakan teknik kuantitatif yang dapat diandalkan, kecuali bila digunakan baku internal yang dicampurkan dengan baik sekali dengan setiap contoh uji.

Spektrofotometri fluoresensi sering kali lebih sensitif daripada spektrofotometri serapan. Dalam pengukuran serapan, transmittan contoh dibandingkan dengan transmisi blanko; dan pada kadar rendah, larutan keduanya memberikan sinyal yang tinggi. Sebaliknya, pada spektrofotometri fluoresensi blanko pelarut memberikan luaran yang rendah, sehingga radiasi latar belakang tidak mengganggu penetapan pada kadar rendah menjadi berkurang. Hanya ada sedikit senyawa yang dapat ditetapkan dengan baik sekali pada kadar dibawah 10^{-5} M dengan serapan cahaya, namun tidak luar biasa untuk menggunakan kadar dari 10^{-7} M hingga 10^{-8} M dalam spektrofotometri fluoresensi.

Teori dan Istilah

Daya dari suatu berkas radiasi akan berkurang sehubungan dengan jarak yang ditempuhnya melalui medium penyerap. Daya tersebut juga akan berkurang sehubungan dengan kadar molekul atau ion yang terserap dalam medium tersebut. Kedua faktor tersebut menentukan proporsi dari kejadian total energi yang timbul. Penurunan daya radiasi monokromatis yang melalui medium penyerap yang homogen dinyatakan secara kuantitatif oleh Hukum Beer, $\log_{10} (1/T) = A = abc$; istilah tersebut didefinisikan sebagai berikut:

Serapan [Simbol: A] Logaritma dasar 10 dari kebalikan transmittans (T). [Catatan *Istilah yang digunakan sebelumnya meliputi densitas optik; absorpsi dan ekstingsi.*]

Daya serap [Simbol: a] adalah hasil bagi serapan (A) dibagi dengan hasil perkalian kadar yang dinyatakan dalam g per liter zat (c) dan panjang sel dalam cm (b).

[Catatan *Jangan dirancukan dengan indeks absorpsi; ekstingsi spesifik atau koefisien ekstingsi*]

Daya serap molar [Simbol: c] Hasil bagi serapan (A) dengan hasil perkalian kadar zat, dinyatakan dalam mol per liter, dengan panjang serapan dalam cm. [Catatan: *Istilah yang digunakan sebelumnya meliputi indeks serapan molar, koefisien ekstingsi molar dan koefisien serapan molar.*]

Untuk sebagian besar sistem yang digunakan dalam spektrofotometri serapan, daya serap suatu zat merupakan konstanta yang tidak tergantung pada intensitas radiasi datang, panjang sel bagian dalam dan kadar, dengan demikian kadar dapat ditetapkan secara fotometri.

Hukum Beer tidak menunjukkan adanya pengaruh suhu, panjang gelombang atau jenis pelarut. Untuk sebagian besar analisis pengaruh variasi suhu yang normal dapat diabaikan.

Penyimpangan dari Hukum Beer dapat disebabkan oleh variabel kimia atau instrumen. Kegagalan Hukum Beer dapat disebabkan oleh perubahan kadar molekul terlarut sebagai akibat penggabungan antar molekul terlarut atau penggabungan antara molekul terlarut dan molekul pelarut, atau disosiasi atau ionisasi. Penyimpangan lain dapat disebabkan oleh pengaruh instrumen seperti radiasi polikromatis, pengaruh lebar celah atau cahaya yang menyimpang.

Bahkan pada suhu tertentu dalam pelarut tertentu, daya serap tidak benar-benar konstan. Walaupun demikian dalam hal contoh hanya mempunyai satu komponen yang menyerap, tidak perlu sistem serapan tersebut memenuhi Hukum Beer untuk digunakan dalam analisa kuantitatif. Kadar yang tidak diketahui dapat diperoleh dengan membandingkan dengan suatu kurva baku yang ditetapkan secara eksperimental.

Meskipun dalam pengertian yang eksak, Hukum Beer tidak berlaku dalam spektrofotometri serapan atom karena kurang pastinya panjang sel dan kadar, proses penyerapan yang terjadi dalam nyala api pada kondisi aspirasi yang berulang kembali, pada prinsipnya mengikuti Hukum Beer tersebut. Khususnya logaritma negatif dari transmitansi atau serapan berbanding lurus dengan koefisien absorpsi, jadi berbanding lurus dengan banyaknya atom yang menyerap. Atas dasar ini, kurva kalibrasi dapat dibuat untuk evaluasi nilai serapan yang tidak diketahui dalam arti kadar zat dalam larutan.

Spektrum serapan Suatu penampilan dalam bentuk grafik dari serapan atau fungsi dari serapan terhadap panjang gelombang atau suatu fungsi dari panjang gelombang.

Transmitansi [Simbol: T] Hasil bagi daya radiasi yang ditransmisikan oleh contoh dengan daya radiasi yang jatuh pada contoh tersebut. [Catatan Istilah yang digunakan sebelumnya termasuk *transmitansi* dan *transmisi*.]

Intensitas fluoresensi [Simbol: I] Suatu pernyataan empiris dari aktivitas fluoresensi, biasanya diberikan dalam unit berubah-ubah yang sebanding dengan respon detektor. **Spektrum emisi fluoresensi** merupakan suatu penyajian grafik dari distribusi spektrum radiasi yang diemisikan oleh suatu zat yang diaktifkan, yang menunjukkan intensitas radiasi yang diemisikan sebagai ordinat dan panjang gelombang sebagai absis. **Spektrum eksitasi fluoresensi** merupakan penyajian grafik dari spektrum aktivasi yang menunjukkan intensitas radiasi yang diemisikan oleh zat yang diaktifkan sebagai ordinat dan panjang gelombang radiasi yang mengaktifkan sebagai absis. Seperti dalam spektrofotometri serapan, daerah penting spektrum elektromagnetik yang dicakup oleh fluoresensi senyawa organik adalah daerah ultra violet, cahaya tampak, dan inframerah dekat, yaitu daerah dari 250 - 800 nm. Setelah molekul menyerap radiasi, energi dapat hilang sebagai panas atau dibebaskan dalam bentuk radiasi dengan panjang gelombang yang sama atau lebih panjang dari radiasi yang diserap. Baik serapan maupun emisi radiasi keduanya disebabkan oleh transisi elektron diantara tingkat energi atau orbital yang berbeda dari molekul. Terdapat penundaan waktu antara serapan dan emisi cahaya; interval waktu ini, yang menyatakan panjangnya waktu keadaan tereksitasi tersebut berlangsung, telah diukur lamanya lebih kurang 10^{-9} detik hingga 10^{-8} detik untuk sebagian besar larutan organik yang berfluoresensi. Umur fluoresensi yang pendek tersebut membedakan tipe luminesensi dari fosforesensi yang umumnya panjang, dari 10^{-3} detik sampai beberapa menit.

Turbidansi [Simbol: S] Efek hamburan cahaya dari partikel yang tersuspensi. Jumlah zat yang tersuspensi dapat diukur dengan mengamati cahaya yang ditransmisikan (turbidimetri) atau yang dihamburkan (nefelometri).

Turbiditas [Simbol: τ] Pada pengukuran hamburan cahaya, turbiditas merupakan ukuran bagi berkurangnya intensitas berkas datang per unit panjang suatu suspensi tertentu.

Aktivitas hamburan Raman. Sifat molekul (dalam unit cm^4 per g) yang menentukan intensitas pita Raman yang diamati untuk suatu contoh berorientasi acak. Aktivitas hamburan ditentukan dari derivatif kemampuan polarisasi molekul terhadap gerak molekul yang menimbulkan pita pergeseran Raman. Pada umumnya, intensitas pita Raman berbanding lurus dengan kadar analit.

Penggunaan Baku Pembanding

Dengan beberapa pengecualian, pengujian dan penetapan kadar secara spektrofotometri pada Farmakope memerlukan *Baku Pembanding FI*. Hal ini untuk memastikan bahwa pengukuran dilakukan pada kondisi yang sama untuk contoh uji dan zat pembanding. Kondisi tersebut mencakup penetapan panjang gelombang, pengaturan lebar celah, penempatan sel dan koreksi sel serta aras transmitannya. Perlu dicatat bahwa sel yang menunjukkan transmitansi yang identik pada panjang gelombang tertentu dapat sangat berbeda transmitansinya pada panjang gelombang yang lain. Harus ditetapkan dan dilakukan koreksi sel yang tepat apabila diperlukan.

Pernyataan “sediaan yang serupa” dan “larutan yang serupa” seperti yang digunakan dalam pengujian dan penetapan kadar secara spektrofotometri, menunjukkan bahwa bahan pembanding tersebut adalah *Baku Pembanding FI*, yang disiapkan dan diamati dengan cara yang praktis sama dengan yang digunakan untuk contoh uji. Biasanya dalam membuat larutan Baku Pembanding yang ditentukan, larutan disiapkan dengan kadar lebih kurang (sampai 10%) seperti yang diinginkan dan serapan jenis dihitung berdasarkan jumlah tepat yang ditimbang; jika tidak digunakan bahan Baku Pembanding yang telah dikeringkan sebelumnya, serapan jenis dihitung terhadap zat anhidrat.

Pernyataan “tetapkan secara bersamaan” dan “ukur bersamaan” seperti yang digunakan dalam pengujian dan penetapan kadar secara spektrofotometri, memberikan petunjuk bahwa serapan larutan zat uji dan larutan zat pembanding, yang ditetapkan terhadap blangko, harus diukur berturut-turut dengan segera.

PERALATAN

Tersedia beberapa jenis spektrofotometer. Pada dasarnya, umumnya jenis spektrofotometer melewati energi radiasi monokromatis ke contoh dalam bentuk yang sesuai, dan mengukur intensitas dari fraksi yang ditransmisikan, kecuali pada spektrofotometer IR. Spektrofotometer Fourier Transform Infrared (FTIR)

menggunakan teknik interferometri dimana radiasi polikromatis melewati analitis ke dalam detektor berdasarkan intensitas dan waktu. Spektrofotometer UV, cahaya tampak dan IR dispersif terdiri dari sumber energi, alat dispersi (misal prisma atau *grating*), celah untuk seleksi pita panjang gelombang, sel atau wadah untuk zat uji, detektor energi radiasi, dilengkapi dengan amplifier dan alat pengukur. Pada spektrofotometer dioda array, energi dari sumber melewati zat uji dan kemudian didispersikan melalui *grating* ke dalam beberapa ratus dioda peka cahaya yang masing-masing membentuk sinyal foton pada rentang panjang gelombang yang kecil, sinyal tersebut kemudian dikomputerisasi dengan cepat pada rentang terpilih yang mempresentasikan spektrum lengkap. Sistem FTIR menggunakan interferometer menggantikan alat dispersi dan komputer digital untuk memproses data spektra. Beberapa instrumen dioperasikan secara manual, sedangkan yang lainnya dioperasikan dengan otomatis dan merekam secara berkesinambungan. Alat yang digabungkan dengan komputer mempunyai kemampuan untuk menambah dan menyimpan spektra menampilkan perbandingan spektra, dan menunjukkan perbedaan dengan spektroskopi (penyelesaian dengan penggunaan metode pengurangan absorbansi digital).

Alat-alat tersebut dapat digunakan pada daerah spektrum cahaya tampak; cahaya tampak dan ultra violet (UV); cahaya tampak, UV dan inframerah (IR) dekat; dan pada daerah IR spektrum. Pemilihan jenis analisis spektrofotometri dan alat yang digunakan tergantung pada berbagai faktor seperti komposisi dan jumlah contoh uji yang tersedia, derajat akurasi, sensitivitas, dan selektifitas yang dikehendaki, dan perlakuan terhadap contoh uji.

Alat yang digunakan pada spektrofotometer serapan atom mempunyai beberapa kemampuan khusus. Untuk tiap elemen yang ditetapkan sumber yang spesifik mengemisikan garis spektra untuk diserap harus dipilih. Sumber biasanya adalah lampu hollow katoda, suatu katoda yang dirancang untuk mengemisikan radiasi yang dikehendaki pada kondisi tereksitasi. Saat radiasi diserap oleh elemen contoh uji, biasanya pada panjang gelombang yang sama dengan garis emisinya, elemen pada lampu hollow katoda sama dengan elemen yang ditetapkan. Alat dilengkapi dengan aspirator untuk membawa contoh uji ke dalam nyala, yang biasanya dihasilkan dari udara-asetilena, udara-hidrogen atau untuk kondisi refraktori, nitrogen oksida-asetilena. Nyala berpengaruh pada pemanasan bejana uji. Detektor digunakan untuk membaca sinyal dari bejana uji. Gangguan radiasi dari nyala selama pembakaran dapat dihindarkan dengan penggunaan sinyal yang terputus-putus dari lampu sumber pada frekuensi yang ditentukan. Detektor harus berada pada frekuensi alternatif supaya sinyal langsung yang berasal dari nyala diabaikan. Sistem deteksi, hanya membaca perubahan sinyal dari sumber hollow katoda, yang berbanding langsung dengan jumlah atom yang ditetapkan dari contoh uji. Untuk kebutuhan pemeriksaan obat, dipersyaratkan alat yang dapat membaca unit serapan secara langsung. Alat yang

membaca persen transmittan, persen serapan atau konsentrasi dapat digunakan jika rumus perhitungan yang tertera pada masing-masing monografi disesuaikan sehingga memberikan hasil kuantitatif. Persen serapan atau persen transmittan diubah menjadi serapan, A , dengan rumus sebagai berikut:

$$A = 2 - \log_{10} (100 - \% \text{ serapan})$$

atau

$$A = 2 - \log_{10} (\% \text{ transmittan})$$

Pembacaan alat dengan pengukur meter, pencacah digital, perekam atau printer, tergantung dari jenis alat yang digunakan. Alat cahaya tunggal atau cahaya ganda yang tersedia dipasaran keduanya dapat digunakan.

Pengukuran intensitas fluoresensi dapat dilakukan dengan suatu *fluorometer penyangkai* sederhana. Alat semacam itu terdiri dari sumber radiasi; penyangkai primer, bejana uji, penyangkai sekunder dan sistem deteksi fluoresensi. Pada jenis fluorometer ini, detektor ditempatkan di atas sebuah sumbu yang membentuk sudut 90° dengan berkas eksitasi. Geometri sudut siku ini memungkinkan radiasi eksitasi menembus contoh uji tanpa mengkontaminasi sinyal luaran yang diterima oleh detektor fluoresensi. Akan tetapi tidak dapat dihindarkan detektor menerima sejumlah radiasi eksitasi sebagai akibat sifat menghamburkan yang ada pada larutan itu sendiri atau adanya debu atau padatan lainnya. Penyangkai digunakan untuk menghilangkan sisa hamburan tersebut. Penyangkai utama menyeleksi radiasi dengan panjang gelombang pendek yang sanggup mengeksitasi contoh uji, sedangkan penyangkai kedua biasanya merupakan suatu penyangkai yang lebih halus sehingga melewatkan fluoresensi dengan panjang gelombang yang lebih panjang tetapi menahan hamburan eksitasi.

Pada umumnya fluorometer menggunakan tabung-tabung pengganda cahaya sebagai detektor, tersedia banyak tipe dan masing-masing mempunyai sifat khusus yaitu daerah spektra dengan kepekaan maksimum, keuntungan dan derau elektrik. Cahaya yang diteruskan diperkuat dan dibaca pada sebuah meter atau rekorder.

Spektrofluorometer berbeda dengan *fluorometer penyangkai*, dimana penyangkai diganti dengan monokromator dari prisma atau *grating*. Untuk penggunaan analitis, spektrofluorometer lebih unggul dari *fluorometer penyangkai* dalam pemilihan panjang gelombang; fleksibilitas dan kemudahan, dalam hal yang sama spektrofotometer lebih unggul dari fotometer penyangkai.

Banyak tersedia sumber radiasi, lampu merkuri relatif stabil dan memancarkan energi terutama pada panjang gelombang terpisah. Lampu tungsten memberikan energi terus menerus pada daerah cahaya tampak. Lampu xenon bertekanan tinggi sering digunakan pada spektrofluorometer karena merupakan sumber dengan intensitas tinggi yang dapat mengemisikan energi secara terus-menerus dari ultra violet sampai inframerah.

Pada spektrofotometer, monokromator dilengkapi dengan celah. Celah yang sempit menghasilkan resolusi tinggi dan kemurnian spektra, sedangkan celah yang besar mengorbankan hal tersebut untuk kepekaan yang tinggi. Pemilihan ukuran celah berdasarkan pemisahan diantara panjang gelombang eksitasi dan emisi, begitu juga tingkat kepekaan yang dibutuhkan.

Sel contoh yang digunakan pada pengukuran fluorosensi berupa tabung bulat atau persegi panjang sama seperti pada penggunaan spektrofotometri serapan, kecuali keempat sisi vertikalnya dipoles. Ukuran contoh uji biasanya 2 - 3 ml, tetapi beberapa alat dapat menggunakan sel kecil dengan volume 100 - 300 μL atau dengan pemegang pipa kapiler yang dapat menampung jumlah lebih kecil contoh uji.

Alat hamburan cahaya yang tersedia umumnya terdiri dari lampu merkuri, dengan penyaring untuk cahaya hijau atau biru kuat, sebuah alat pengatur paparan cahaya, seperangkat penyaring netral yang sudah diketahui transmittannya, dan pengganda cahaya yang peka yang ditempatkan pada lengan yang dapat mengitari sel larutan dan dapat diatur pada suatu sudut dari -135° hingga 0° hingga $+135^\circ$ oleh sebuah piringan di luar kotak penyimpanan yang kedap cahaya. Sel larutan bentuknya bermacam-macam, misalnya persegi untuk mengukur hamburan 90° , semioktagonal untuk hamburan 45° , 90° dan 135° , dan silindris untuk hamburan pada semua sudut. Oleh karena penetapan bobot molekul memerlukan pengukuran secara tepat perbedaan indeks refraksi diantara larutan dan pelarut $[(n-n_0)/C]$, maka diperlukan alat kedua, sebuah refraktometer diferensial, untuk mengukur perbedaan yang kecil tersebut.

Spektrometri raman terdiri dari komponen utama sebagai berikut: sumber cahaya radiasi monokromatis (berbagai sinar laser); optik untuk mengumpulkan hamburan cahaya pada contoh uji; monokromator ganda untuk mendispersikan hamburan cahaya dan menghilangkan intensitas kejadian; sistem penguatan dan detektor cahaya yang sesuai. Pengukuran raman sederhana pada sebagian besar contoh uji dengan mengukur titik lebur menggunakan kapiler secara langsung. Karena sumber laser dapat difokuskan secara tepat, hanya membutuhkan beberapa mikroliter contoh uji.

PROSEDUR

SPEKTROFOTOMETRI SERAPAN

Petunjuk operasional rinci dari spektrofotometer diberikan oleh pabrik. Untuk mendapatkan hasil yang absah, operator harus memahami keterbatasan, sumber kesalahan potensial dan variasi alat. Petunjuk penggunaan untuk pemeliharaan, pembersihan, dan kalibrasi alat serta teknik penanganan sel serapan harus diikuti sesuai petunjuk operasi. Hal-hal berikut ini penting untuk diperhatikan.

Periksa instrumen untuk ketepatan kalibrasi. Jika digunakan sumber radiasi yang berkesinambungan, harus diperhatikan panjang gelombang dan skala

fotometrianya; jika digunakan sumber garis spektra, yang harus diperiksa hanya skala fotometrik. Sejumlah sumber energi radiasi yang mempunyai garis spektra yang sesuai intensitasnya, mempunyai ruang yang cukup pada rentang spektra yang dipilih. Sumber spektra kalibrasi tunggal untuk UV dan cahaya tampak yang terbaik adalah lampu merkuri-kuarsa, menggunakan panjang gelombang 253,7; 302,25; 313,16; 334,15; 365,48; 404,66 dan 435,83 nm. Merkuri-kaca juga digunakan diatas 300 nm. Panjang gelombang 486,13 dan 656,28 nm dapat juga digunakan untuk lampu hidrogen. Skala panjang gelombang dapat dikalibrasi dengan kaca penyaring yang sesuai, yang digunakan pada pita serapan daerah UV dan cahaya tampak. Kaca baku yang mengandung didinium (campuran proseodimium dan neodimium) banyak digunakan meskipun kaca yang mengandung holmium lebih baik. Larutan baku holmium oksida telah menggantikan penggunaan kaca holmium. Skala panjang gelombang spektrofotometer IR dekat dan IR diperiksa menggunakan pita serapan dari film polistirena, karbondioksida, uap air atau gas amonia.

Untuk memeriksa skala fotometrik dapat digunakan, sejumlah penyaring anorganik baku yang sama baiknya dengan larutan baku yang diketahui transmittannya seperti kalium bikromat.

Pengukuran serapan kuantitatif biasanya menggunakan larutan zat pada sel penahan cairan. Karena pelarut dan jendela sel keduanya menyerap cahaya, harus dilakukan koreksi pada pengukuran serapan. Sel pembanding untuk spektrofotometer UV dan cahaya tampak yang tidak memerlukan sel koreksi tersedia di pasaran. Pada spektrofotometer IR, koreksi untuk perbedaan sel harus dilakukan. Pada beberapa kasus, sepasang sel diisi dengan pelarut yang dipilih dan ditentukan perbedaan serapannya pada panjang gelombang yang dipilih. Sel yang digunakan untuk larutan uji adalah yang menunjukkan serapan lebih besar dan pengukuran serapan harus dikoreksi dengan mengurangkan perbedaan sel.

Pada FTIR yang terkomputerisasi koreksi tidak diperlukan karena dapat digunakan sel yang sama untuk blangko dan larutan uji. Tetapi, harus dipastikan bahwa transmisi sel konstan.

Perbandingan contoh uji dengan baku pembanding menggunakan puncak serapan spektra sangat baik untuk zat yang dikehendaki. Penetapan kadar menggunakan spektrofotometri biasanya menggunakan panjang gelombang untuk puncak serapan spektra zat yang diuji. Spektrofotometer yang berbeda menunjukkan perbedaan yang kecil pada puncak panjang gelombang yang nyata. Untuk hasil yang baik membutuhkan pembandingan pada panjang gelombang serapan maksimum. Jika perbedaan lebih dari ± 1 nm dari panjang gelombang yang tertera pada monografi, maka perlu dilakukan rekalisasi.

Larutan uji

Untuk penetapan menggunakan spektrofotometer UV atau cahaya tampak, umumnya contoh uji dilarutkan ke dalam suatu pelarut. Jika tidak dinyatakan lain dalam

monografi, penetapan dilakukan pada suhu ruang menggunakan panjang lumen 1 cm. Sebagian besar pelarut sesuai untuk rentang ini, termasuk air, alkohol, kloroform, hidrokarbon rantai pendek, eter dan pelarut asam dan basa kuat. Harus diperhatikan agar pelarut yang digunakan bebas dari kontaminan yang memberikan serapan pada daerah spektra yang digunakan. Biasanya disarankan menggunakan pelarut metanol atau alkohol bebas air, atau alkohol yang didenaturasi dengan penambahan metanol tetapi tidak mengandung benzena atau cemaran pengganggu lainnya. Pelarut dengan kualitas khusus untuk spektrofotometri yang terjamin bebas kontaminasi banyak tersedia dipasaran dari berbagai pabrik. Beberapa pelarut organik kualitas analisa lain mungkin mengandung cemaran dalam jumlah kecil yang menyerap kuat pada daerah UV. Lot baru dari pelarut ini harus di periksa dan penggunaan lot yang sama pelarut tersebut untuk penyiapan larutan uji dan larutan baku serta blangko harus dilakukan secara hati-hati.

Tidak ada pelarut dengan ketebalan yang cukup transparan secara sempurna pada semua daerah spektra IR dekat dan spektra IR. Karbon tetraklorida (ketebalan 5 mm) praktis transparan hingga $6\text{ }\mu\text{m}$ (1666 cm^{-1}). Karbon disulfida (ketebalan 1 mm) sesuai sebagai pelarut hingga $40\text{ }\mu\text{m}$ (250 cm^{-1}) dengan pengecualian pada daerah $4,2\text{ }\mu\text{m}$ sampai $5,0\text{ }\mu\text{m}$ (2381 cm^{-1} sampai 2000 cm^{-1}) dan $5,5\text{ }\mu\text{m}$ sampai $7,5\text{ }\mu\text{m}$ (1819 cm^{-1} sampai 1333 cm^{-1}), dimana karbon disulfida mempunyai serapan yang kuat. Pelarut lain mempunyai daerah transparan yang relatif sempit. Untuk spektrofotometri IR, penambahan kualifikasi untuk pelarut yang sesuai adalah harus tidak memberikan pengaruh pada zat, biasanya digunakan natrium klorida sebagai sel. Contoh uji disiapkan dengan mendispersikan serbuk halus zat padat contoh pada minyak mineral atau dengan mencampur homogen sebelumnya dengan garam halida alkali yang telah dikeringkan sebelumnya (biasanya digunakan kalium bromida). Campuran dengan garam halida alkali ditetapkan langsung atau dengan cakram atau pelet transparan dengan cara mengempa campuran pada cetakan. Kondisi pengeringan untuk kalium bromida adalah 105° dengan vakum selama 12 jam, walaupun tersedia kalium bromida yang tidak membutuhkan pengeringan. Mikroskopi inframerah atau dispersi minyak mineral lebih disukai bila ketidakproporsionalan antara halida alkali dan contoh uji. Contoh uji untuk mikroskopi inframerah disiapkan dengan ketipisan yang tepat, dan untuk dispersi dalam minyak mineral zat uji disuspensikan sebagai lapisan tipis. Untuk spektrometri raman, banyak pelarut yang sesuai, dan sel kaca zat uji yang normal (tidak berfluoresensi) dapat digunakan. Daerah spektra IR elektromagnetik $0,8 - 400\text{ }\mu\text{m}$. Dari $800 - 2500\text{ nm}$ ($0,8 - 2,5\text{ }\mu\text{m}$) umumnya dianggap sebagai daerah IR dekat, $2,5$ sampai $25\text{ }\mu\text{m}$ ($4000 - 400\text{ cm}^{-1}$) pada daerah IR tengah, dan 25 sampai $400\text{ }\mu\text{m}$ umumnya dianggap sebagai daerah IR jauh. Jika tidak dinyatakan lain pada monografi, daerah 3800 sampai 650 cm^{-1} ($2,6 - 15\text{ }\mu\text{m}$) digunakan untuk memastikan pemenuhan spesifikasi monografi serapan IR.

Jika nilai panjang gelombang IR diberikan pada masing-masing monografi, huruf s,m,w menunjukkan serapan kuat, serapan sedang dan serapan lemah, sh adalah pundak, bd adalah pita, dan v adalah banyak. Nilai bervariasi dari $0,1\text{ }\mu\text{m}$ atau 10 cm^{-1} , tergantung pada jenis alat yang digunakan. Polimorfisme memberikan peningkatan variasi pada spektra IR dari sejumlah senyawa dalam bentuk padat. Pada pengujian dengan serapan IR, jika terdapat perbedaan antara spektra IR dari analit dengan baku, larutkan sejumlah bagian yang sama zat uji dan baku ke dalam sejumlah volume yang sama pelarut yang sesuai, uapkan larutan sampai kering pada wadah yang serupa dengan kondisi yang identik, dan ulangi pengujian menggunakan residu yang diperoleh.

Spektroskopi IR dekat saat ini sangat disukai karena pengujian yang mudah. Zat uji dianalisis dalam bentuk serbuk atau dengan teknik reflektansi menggunakan sedikit atau tanpa perlakuan. Pemenuhan spesifikasi laboratorium dapat ditentukan dengan membandingkan spektra dengan spektra sebelumnya yang diperoleh dari baku pembanding. Beberapa bahan obat menunjukkan daya serap yang rendah pada daerah spektra ini yang dapat menimbulkan radiasi IR dekat yang berpenetrasi ke dalam zat uji lebih dalam dari pada radiasi ultra violet, cahaya tampak dan IR. Spektrofotometri IR dekat dapat digunakan untuk mengamati modifikasi matriks, dan dengan kalibrasi yang baik dapat digunakan untuk analisis kuantitatif.

Pada spektrofotometri serapan atom, sifat pelarut dan konsentrasi zat padat harus menjadi pertimbangan khusus. Pelarut yang ideal adalah yang memberi gangguan minimal baik pada serapan maupun emisi dan menghasilkan atom netral pada nyala. Jika terdapat perbedaan yang signifikan antara tegangan permukaan atau viskositas dari larutan uji dan larutan baku, larutan diaspirasi atau diatomisasi pada kecepatan yang berbeda yang menyebabkan perbedaan yang signifikan dari sinyal yang dihasilkan. Konsentrasi asam dari larutan juga berpengaruh pada proses penyerapan. Pelarut yang digunakan pada penyiapan zat uji dan baku harus sama atau sebisa mungkin serupa dan larutan hasil harus dapat dengan mudah diaspirasi melalui tabung zat uji dari pembakar aspirator. Karena zat yang tidak larut dalam larutan memberikan peningkatan gangguan. Kandungan total zat padat yang tidak larut pada semua larutan sedapat mungkin dibawah 2%.

Perhitungan

Penggunaan spektrofotometri serapan dalam penetapan kadar dan pengujian umum mempersyaratkan penggunaan baku pembanding. Beberapa pengukuran, terutama pada penetapan kadar, rumus yang ada digunakan untuk menghitung hasil yang diinginkan. Bilangan konstanta biasanya termasuk dalam rumus. Penurunan rumus berikut menunjukkan pendekatan logika pada penetapan konstanta yang terdapat pada rumus penetapan kadar yang tertera pada beberapa monografi.

Hubungan hukum Beer absah untuk larutan baku (S) dan larutan uji (U)

$$(1) A_s = abC_s$$

$$(2) A_u = abC_u$$

A_s adalah serapan larutan baku, C_s adalah konsentrasi larutan baku, A_u adalah serapan larutan uji dan C_u adalah konsentrasi larutan uji. Jika C_s dan C_u ditunjukkan dengan unit yang sama dan serapan dari kedua larutan diukur menggunakan sel pembanding mempunyai dimensi yang sama, daya serap, a dan ketebalan sel, b , sama, maka kedua rumus dapat digabung, untuk menetapkan C_u

$$(3) C_u = C_s \frac{A_u}{A_s}$$

Jumlah contoh uji bentuk padat yang digunakan untuk analisis biasanya dinyatakan dalam mg. Petunjuk pengenceran diberikan pada penetapan kadar dan konsentrasi enceran larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan, biasanya dinyatakan dalam μg per ml. Jumlah dalam mg contoh uji dari senyawa obat atau bentuk sediaan padat untuk analisis, mengikuti volume (V_u) dalam L, konsentrasi (C_u) yang didapat dari jumlah zat uji yang terkandung dalam bobot (W_u) dalam mg dari senyawa obat [*Catatan C_u dinyatakan dalam μg per ml atau mg per L*]

$$(4) W_u = V_u C_u$$

Bentuk rumus yang ditunjukkan pada penetapan kadar dalam monografi zat padat dapat diturunkan dengan mengganti C_u pada rumus (3) ke dalam rumus (4). Pada rangkuman digunakan rumus (4) dengan pertimbangan keperluan konversi beberapa unit untuk mencapai kesamaan pada rumus (5), Lakukan perhitungan faktor konstanta (V_u) hingga diperoleh rumus akhir

$$(5) W_u = V_u C_s \frac{A_u}{A_s}$$

Penurunan yang sama digunakan pada rumus yang tertera pada monografi untuk zat cair yang penetapan kadarnya menggunakan spektrofotometri serapan. Untuk sediaan cair, hasil perhitungan umumnya dinyatakan dalam jumlah mg bahan obat tiap ml sediaan. Jadi perlu untuk memasukkan dalam rumus tambahan persyaratan volume (V) dalam ml larutan uji yang digunakan.

Penetapan kadar pada daerah sinar tampak biasanya untuk membandingkan kesesuaian serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang mengandung sejumlah BPFI yang lebih kurang sama. Pada keadaan tertentu, dibolehkan tidak menggunakan baku pembanding. Hal ini dapat dilakukan jika penetapan kadar dengan spektrofotometri digunakan untuk analisa rutin dan tersedia kurva baku,

yang dibuat dari BPFI sebelumnya dan jika penetapan kadar memenuhi hukum Beer dalam rentang antara 75% sampai 125% konsentrasi akhir yang digunakan untuk penetapan kadar. Dalam hal ini, serapan yang didapat pada penetapan kadar dapat diinterpolasikan pada kurva baku dan hasil penetapan kadar dihitung dari kurva baku.

Kurva baku harus selalu dikonfirmasi secara teratur, dan dibuat baru pada penggunaan spektrofotometer baru atau pereaksi dengan lot baru.

Penetapan kadar secara spektrofotometri lebih baik dilakukan dengan penyiapan langsung dan menggunakan kurva baku. Jika penetapan kadar dilakukan tidak rutin, jangan gunakan kurva baku tetapi menggunakan perbandingan langsung dengan baku pembanding yang jumlahnya lebih kurang sama dengan zat uji dan diperlakukan sama.

SPEKTROFOTOMETRI FLUORESENSI

Pengukuran dengan fluoresensi merupakan teknik analisis yang berguna. Fluoresensi adalah emisi cahaya dari senyawa dalam keadaan tereksitasi yang dicapai dengan menyerap energi radiasi. Senyawa tersebut disebut fluoresen jika dapat berfluoresensi. Beberapa senyawa dapat ditetapkan dengan prosedur fluoresensi inheren atau dengan membuat derivat fluoresensi yang sesuai.

Contoh uji yang disiapkan untuk spektrofotometri fluoresensi biasanya mempunyai konsentrasi 1 per 10 sampai 1 per 100 dari yang digunakan pada spektrofotometri serapan, dengan alasan berikut. Pada penggunaan analitik, sebaiknya fluoresensi berbanding lurus dengan konsentrasi, tetapi jika konsentrasi contoh terlalu pekat, bagian yang signifikan pada cahaya yang datang diserap oleh zat uji dekat permukaan sel, dan cahaya yang menuju pusat dapat tereduksi. Pada kondisi ini, contoh dapat bertindak sebagai penyaring. Spektrofotometri fluoresensi merupakan teknik dengan sensitifitas tinggi, dan konsentrasi yang sering digunakan antara 10^{-5} - 10^{-7} M. Jika perlu buat kurva kerja antara intensitas fluoresensi dengan konsentrasi dalam hubungan yang linier. Lakukan koreksi menggunakan larutan blangko pada semua pengukuran.

Pengukuran fluoresensi sensitif terhadap debu dan partikel padat lain pada contoh uji. Beberapa pengotor mengurangi intensitas eksitasi dan memberikan kesalahan pembacaan yang lebih tinggi karena terjadi refleksi ganda pada sel contoh uji. Partikel padat dapat dihilangkan dengan sentrifugasi, dapat juga digunakan penyaringan tapi beberapa kertas saring mengandung pengotor berfluoresensi.

Pengaturan suhu sering menjadi penting pada spektrofotometri fluoresensi. Untuk beberapa senyawa, efisiensi fluoresensi dapat berkurang 1% - 2% tiap derajat peningkatan suhu. Pada beberapa kasus, jika presisi maksimum diinginkan, diperlukan pengendalian suhu pada sel contoh. Untuk analisis rutin, cukup dengan membuat pengukuran yang cukup cepat sehingga contoh uji tidak mengalami peningkatan suhu karena paparan sumber cahaya. Beberapa senyawa fluoresensi sensitif

terhadap cahaya. Paparan pada fluorometer, menyebabkan senyawa tersebut mengalami degradasi menjadi produk yang lebih atau kurang berfluoresensi. Efek tersebut dapat dideteksi dengan mengamati respon detektor berhubungan dengan waktu, dan dapat dikurangi dengan atenuasi sumber cahaya dengan penyaring atau tabir.

Perubahan pelarut dapat dengan jelas mempengaruhi intensitas dan distribusi spektra fluoresensi. Tidak dianjurkan untuk mengganti spesifikasi pelarut yang telah ditetapkan pada metoda tanpa penelitian pendahuluan. Beberapa senyawa berfluoresensi dalam pelarut organik tetapi tidak berfluoresensi dalam air. Beberapa pelarut harus dicoba untuk mengetahui senyawa berfluoresensi atau tidak dalam pelarut tersebut sebelum diputuskan untuk digunakan. Pada beberapa pelarut organik, intensitas fluoresensi meningkat dengan berkurangnya oksigen terlarut, yang mempunyai efek pemadaman yang kuat. Oksigen dihilangkan dengan mengalirkan gas inert seperti nitrogen atau helium pada contoh uji.

Perbandingan intensitas fluoresensi contoh uji dengan intensitas fluoresensi zat baku yang diperoleh pada pengaturan alat yang sama memberikan ukuran semikuantitatif bagi kekuatan fluoresensi. Sering kali sebagai baku pembandingan digunakan larutan *kuinin* dalam *asam sulfat 0,1 N* atau *fluorescein* dalam *natrium hidroksida 0,1 N* dengan kadar tertentu.

HAMBURAN CAHAYA

Kekeruhan dapat diukur dengan fotometer penyaring fotoelektrik standar atau spektrofotometer, lebih disukai dengan iluminasi di daerah biru dari spektrum. Pengukuran Nefelometer memerlukan alat dengan fotosel yang ditempatkan sedemikian hingga dapat menerima cahaya yang dihamburkan, bukan cahaya yang ditransmisikan; geometri ini juga digunakan dalam fluorometer, sehingga pada umumnya dengan memilih penyaring yang sesuai, fluorometer dapat dipakai sebagai nefelometer.

Turbidimetri perbandingan mengkombinasikan teknologi Nefelometri 90° dan Turbidimetri; yang berisi fotosel yang menerima dan mengukur hamburan cahaya pada sudut 90° dari contoh dan juga menerima dan mengukur hamburan cahaya yang diteruskan di depan contoh; juga mengukur cahaya yang ditransmisikan secara langsung melalui contoh.

Linieritas dicapai dengan menghitung perbandingan pengukuran hamburan cahaya sudut 90° terhadap jumlah pengukuran hamburan cahaya sebelumnya dan pengukuran cahaya yang ditransmisikan.

Keuntungan menggunakan sistem Turbidimetri perbandingan adalah pengukuran cahaya yang menyimpang dapat diabaikan.

Dalam praktek, disarankan agar dipastikan bahwa terjadinya pengendapan partikel yang diukur dapat diabaikan. Hal ini biasanya dilakukan dengan memasukkan suatu koloida pelindung ke dalam medium cairan suspensi. Hasil diinterpretasikan dengan cara membandingkan pembacaan tersebut dengan pembacaan

yang diperoleh pada kondisi yang tepat sama dari bahan tersuspensi yang diketahui kadarnya.

Turbidimetri atau Nefelometri dapat digunakan untuk mengukur endapan yang terbentuk karena interaksi larutan pereaksi yang sangat encer atau bahan partikulat lainnya, seperti suspensi sel bakteri. Untuk memperoleh hasil yang konsisten, semua variabel harus dikontrol dengan teliti. Apabila kontrol semacam itu dimungkinkan, suspensi yang sangat encer dapat diukur.

Contoh terlarut dilarutkan dalam pelarut pada berbagai kadar yang berbeda yang diketahui dengan tepat, pilihan kadar tergantung pada bobot molekul dari zat terlarut dan berkisar dari 1% untuk *bobot molekul* = 10.000 hingga 0,01% untuk *bobot molekul* = 1.000.000. Setiap larutan harus dibersihkan dengan sangat teliti sebelum pengukuran dengan cara penyaringan berulang-ulang melalui penyaring yang halus. Sebuah partikel debu dalam larutan melemahkan intensitas cahaya terhambur yang diukur. Kriteria untuk larutan yang jernih adalah telah dicapai minimum perbandingan intensitas hamburan pada 45°/135°.

Kekeruhan dan indeks refraksi larutan dapat diukur. Dari persamaan umum hamburan cahaya 90° dibuat grafik HC/τ terhadap C dan diekstrapolasikan sampai pengenceran tak terhingga dan bobot molekul rata-rata, M , dihitung dari titik perpotongan $1/M$.

PERBANDINGAN VISUAL

Jika warna atau kekeruhan dibandingkan secara langsung, tabung pembandingan warna yang digunakan, diameter dalam dan semua bahan yang digunakan harus sesuai. Untuk pembandingan warna, tabung harus dapat dilihat dari bagian atas pada latar belakang putih dengan sumber cahaya berasal dari dasar tabung. Untuk pembandingan kekeruhan, tabung harus dapat dilihat secara horisontal dengan latar belakang gelap dan sumber cahaya langsung dari sisi tabung.

Pada penetapan uji batas yang menggunakan pembandingan warna dalam dua wadah yang serupa (misal tabung pembandingan – padanan warna), dapat digunakan alat yang sesuai dari pada mata telanjang.

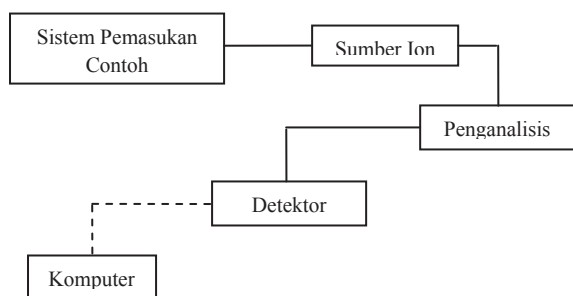
SPEKTROMETRI MASSA <1201>

Spektrometer massa dapat digunakan untuk mengukur perbandingan massa ion terhadap muatan ion dan untuk mempelajari proses ionisasi. Selain itu, juga dimungkinkan untuk mempelajari reaksi ion dalam fase gas seperti proses dekomposisi unimolekuler dan reaksi ion molekul.

Spektrometer massa adalah suatu instrumen yang menghasilkan berkas ion dari suatu zat uji, memilih ion tersebut menjadi spektrum sesuai dengan perbandingan massa terhadap muatan (m/z) dan merekam kelimpahan relatif tiap jenis ion yang ada. Umumnya ion positif yang dipelajari, karena ion negatif yang dihasilkan dari sumber tumbukan elektron (TE) umumnya sedikit. Dengan

diperkenalkannya teknik ionisasi kimia (IK) dan tembakan atom cepat (TAC) yang keduanya dapat menghasilkan ion negatif yang banyak, maka perhatian terhadap analisis ion negatif meningkat.

Secara umum, spektrometer massa terdiri dari tiga komponen utama seperti yang ditunjukkan pada gambar di bawah: Sumber ion untuk menghasilkan ion berbentuk gas dari zat uji; penganalisis untuk memisahkan ion menjadi komponen massa yang khas sesuai dengan perbandingan massa terhadap muatan dari ion yang ada; dan sistem detektor untuk merekam kelimpahan relatif atau intensitas tiap jenis ion yang dipisahkan. Selain itu, sistem pemasukan contoh diperlukan untuk memasukkan zat uji pada sumber ion sambil tetap mempertahankan persyaratan hampa udara yang tinggi (setara $10^{-6} - 10^{-8}$ torr). Seperti yang ditunjukkan pada gambar, kebanyakan instrumen dilengkapi suatu komputer untuk memudahkan penanganan sejumlah besar data yang dihasilkan.



Penganalisis Penganalisis massa memisahkan massa yang berbeda dalam contoh yang terionisasi, hal ini memungkinkan penetapan massa dan akhirnya kelimpahan atau intensitas relatif tiap jenis ion dapat ditentukan. Empat dari beberapa metode yang umum digunakan adalah (1) kuadropol (2) penganalisis magnetik, penganalisis, (3) penganalisis waktu tempuh dan (4) penganalisis alihragaman Fourier. Penganalisis elektrostatik sering digunakan bersamaan dengan penganalisis massa lainnya.

Pada metode kuadropol, pemisahan massa dapat terjadi dalam suatu instrumen yang terdiri dari 4 batang koaksial, idealnya tiap batang mempunyai potongan melintang hiperbolik, tetapi dalam praktek batang sirkuler yang umum digunakan. Dua batang yang berlawanan mempunyai potensial listrik yang tetap (U), dua lainnya mempunyai potensial bolak balik frekuensi radio (V, Ω). Di bawah pengaruh medan listrik ini, semua ion (kecuali satu massa tertentu) dalam berkas ion dibelokkan ke arah sisi dan lenyap; massa terpilih (yang ditetapkan dengan cara mengatur U, V, Ω) dibiarkan melewati batang-batang. Oleh karena semua nilai m/z lainnya ditolak kecuali satu yang terpilih, maka kadang-kadang penganalisis disebut penyaring massa. Teori menyatakan bahwa massa ion yang tinggi memerlukan waktu yang lebih lama untuk melewati penganalisis, akibatnya mempunyai lebih banyak kesempatan untuk fragmentasi maupun bertumbukan dengan molekul gas tersisa, kepekaan berkurang dengan meningkatnya massa: fenomena ini disebut diskriminasi massa dan merupakan sifat dasar dari penganalisis kuadropol.

Dengan adanya medan magnetik yang tegak lurus terhadap gerakan berkas ion positif, tiap ion mengalami suatu gaya pada sudut 90° (siku) terhadap arah gerak maupun arah medan magnet dan karena itu berkas ion tadi dibelokkan. Gerakan tersebut dinyatakan oleh persamaan:

$$m/z = \frac{H^2 r^2}{2V}$$

m adalah massa dalam satuan massa atom; z adalah jumlah muatan listrik; H adalah kekuatan medan magnet dalam Gauss; r adalah jari-jari lintasan ion dalam cm; dan V adalah tegangan akselerasi. Spektrum massa dihasilkan dengan merubah kekuatan medan magnet dan mendeteksi ion yang melewati celah keluar pada saat difokuskan.

Dalam penganalisis waktu tempuh, pemisahan ion dengan massa yang berbeda berdasarkan pada pemberian energi yang sama kepada semua ion. Oleh karena itu ion dengan massa yang berbeda, mempunyai kecepatan yang berbeda. Jika ion melewati jarak tertentu, waktu tempuh jarak tersebut akan bervariasi sesuai dengan massanya. Massa yang lebih ringan bergerak lebih cepat dan mencapai detektor dalam jangka waktu yang lebih pendek. Waktu tempuh diberikan oleh rumus :

$$t(f) = k \sqrt{\frac{m}{z}}$$

$t(f)$ adalah waktu tempuh dalam detik; m dan z adalah sama dengan yang telah diuraikan sebelumnya. Oleh karena itu, waktu tempuh berbagai ion adalah sebanding dengan akar kuadrat dari perbandingan massa terhadap muatan ion.

Spektrometer massa alihragaman Fourier (SMAF) adalah teknik yang didasarkan pada gerakan siklotron ion dalam medan magnet yang beragam. Dalam medan magnet dengan kerapatan B , ion dipaksa bergerak dalam orbit yang sirkuler (siklotron). Frekuensi sudut, ω , dari gerakan siklotron diberikan oleh persamaan :

$$\omega = \frac{z \times B}{m}$$

Dalam spektrometer massa resonansi siklotron, orbit siklotron dapat diperluas dengan menempatkan ion pada medan listrik bolak-balik. Jika frekuensi dari pembangkit sinyal sesuai dengan frekuensi siklotron, ion dipercepat secara teratur mencapai radius yang makin lama makin besar hingga terjadi suatu gerakan koheren (dari sejumlah ion) sesuai dengan sejumlah energi kinetik yang bermakna. Setelah eksitasi dihentikan, ion siklotronik menaikkan arus bolak-balik tertentu pada elektrode-elektrode yang kemudian diperkuat. Analisis frekuensi terhadap sinyal penerima menghasilkan massa dari ion yang terlibat dengan ketepatan tinggi. Oleh karena itu, alihragaman Fourier dari sinyal yang waktunya hanya

sebentar menghasilkan spektrum frekuensi untuk komputasi spektrum massa.

Teknik ionisasi Ion positif dapat dihasilkan dengan melewatkan berkas elektron, melalui gas pada tekanan lebih kurang 10^{-4} - 10^{-6} mmHg. Dapat juga digunakan tekanan yang berbeda dengan tekanan diatas, tetapi rentang tekanan tersebut adalah yang paling umum. Energi berkas elektron umumnya terkendali. Jika energi berkas elektron lebih besar dari potensial ionisasi gas, elektron dapat menyebabkan ionisasi dan/atau fragmentasi molekul gas yang ditunjukkan sebagai berikut :



Sumber jenis ini disebut sumber tumbukan elektron (TE). Elektron umumnya diemisikan dari filamen tungsten atau rhenium yang dipanaskan.

Ion yang dibentuk dalam bejana ionisasi dipercepat melalui celah keluar dari sumber menuju daerah penganalisis oleh suatu medan penolakan/penarikan yang sebagian ditetapkan oleh penetrasi medan melalui celah keluar sumber dan sebagian lagi oleh potensial kecil yang diberikan pada lempeng penolak ion dalam bejana ionisasi. Ion selanjutnya dipercepat oleh medan yang jauh lebih besar antara bejana ionisasi dan celah keluar sumber, celah terakhir berada pada potensial dasar.

Konversi suatu spektrometer massa menjadi modus ion negatif adalah mudah, dan alat modern dirancang untuk melaksanakan prosedur itu secara otomatis pada pemilihan parameter tunggal. Secara teoritis, semua yang diperlukan adalah membalikkan arah semua tegangan dan medan percobaan. Ion negatif juga dibentuk dalam berbagai proses ionisasi di atas, sedangkan pemasukan contoh dengan penampang melintang penangkapan elektron yang tinggi menghasilkan pembentukan ion negatif yang berlimpah. Karena itu, seringkali dibuat turunan multi-halida dari senyawa uji.

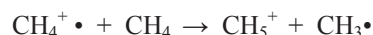
Spektrum massa ion negatif telah berhasil digunakan dalam analisis pestisida karena strukturnya sesuai dengan teknik ini.

Dalam sumber ionisasi medan (IM) ion terbentuk dalam medan elektrostatis kuat yang terbentuk pada ujung kawat elektrode yang dialiri tegangan tinggi. Ion yang terbentuk dari molekul yang berada pada ujung kawat hampir semua adalah ion induk. Sumber tidak digunakan secara luas tetapi sangat bermanfaat untuk mempelajari molekul yang sangat tidak stabil atau campuran yang sangat kompleks dan dalam mempelajari reaksi permukaan.

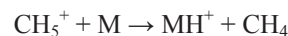
Desorpsi medan (DM) dapat dianggap sebagai perluasan ionisasi medan, perbedaan utamanya adalah bahwa contoh dilapiskan pada ujung pengemisi ion medan dan ionisasi terjadi dari fase padat. Teknik ini memerlukan pengalaman untuk memperoleh hasil yang dapat dipercaya. Spektrum massa yang terutama terdiri dari ion molekular dapat direkam dari senyawa yang sangat tidak mudah menguap dan tidak stabil terhadap panas.

Ionisasi kimia (IK) adalah teknik ionisasi sekunder yang populer, dan kebanyakan instrumen baru dilengkapi dengan fasilitas ini.

Dalam ionisasi kimia, gas pereaksi pada tekanan lebih kurang 0,1 sampai 10 torr dimasukkan pada sumber dan terionisasi. Pada tekanan ini, terjadi reaksi molekul-ion dan terjadi reaksi lebih lanjut ion gas pereaksi primer. Gas pereaksi yang paling umum digunakan adalah metana, isobutana, dan amonia. Reaksi yang khas untuk metana ditunjukkan oleh persamaan berikut ini :

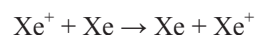


CH_5^+ merupakan asam kuat Bronsted dan dapat memindahkan proton kepada kebanyakan senyawa organik sebagai berikut :



Dengan metana, ion molekul terprotonasi (MH^+) yang terbentuk mula-mula dapat mempunyai energi yang cukup untuk terionisasi lebih lanjut.

Dengan metode tembakan atom cepat (TAC) menggunakan berkas atom netral yang cepat untuk menembaki contoh, karena itu persyaratan pertama teknik ini adalah berkas atom yang bergerak cepat, diarahkan dengan tepat pada contoh sasaran, yang dilarutkan dalam matriks cair yang tidak menguap. Hal ini relatif mudah dan metode untuk menghasilkan berkas atom tersebut telah dikembangkan dengan baik. Penembak ion digunakan untuk menghasilkan berkas ion xenon yang mengalami pertukaran muatan dalam sel penumbuk dengan gas xenon cepat yang diperlukan. Prosesnya disimpulkan pada persamaan berikut:



Tanda panah di bawah menunjukkan bahwa partikel bergerak cepat.

Karena teknik tembakan atom cepat (TAC) adalah teknik analisis permukaan, penyiapan contoh dalam rangka mengoptimalkan kondisi permukaan adalah sangat penting. Jika contoh dilapiskan pada 'probe' melalui penguapan larutan, berkas ion contoh yang dihasilkan sering tidak tetap. Sering dihasilkan ion antara. Kecenderungan pembentukan ion antara ($M + Na$) dan ($M + K$) mempunyai beberapa analogi dalam desorpsi medan (DM), terutama dalam ionisasi golongan gula. Fenomena ini dimanfaatkan untuk membantu dalam ionisasi senyawa golongan ini. Permukaan contoh sering diberikan larutan natrium klorida untuk meningkatkan jumlah ion antara. Pemanasan contoh selama analisis kadang-kadang dapat meningkatkan ion yang dihasilkan.

Penekanan jumlah ion contoh mungkin disebabkan oleh destruksi permukaan contoh dan diperlukan cara untuk terus menerus memperbaharui permukaan contoh selama analisis yang dapat dilakukan dengan melarutkan contoh dalam cairan tidak menguap yang sesuai dan dengan melapiskan campuran pada "*probe*". Dengan cara lain, umur contoh lebih lama 1 jam dalam sumber ion telah menjadi kenyataan dan jangkauan senyawa yang dapat diuji dengan tembakan atom cepat (TAC) sangat diperluas. Umur contoh yang panjang dan kepekaan tinggi menjadikan tembakan atom cepat (TAC) suatu teknik spektrum massa yang penting untuk menghasilkan spektrum massa dari bahan belum diketahui, bahan yang sulit ditangani, bahan biokimia dan juga memberikan identifikasi tanpa keraguan dari rumus elemen bahan melalui penetapan massa yang akurat. Keuntungan lain dari TAC adalah dalam penetapan struktur berdasarkan pada ion fragmen dalam spektrum.

Cara pemasukan contoh Contoh dimasukkan ke dalam bejana ionisasi dalam bentuk gas atau uap. Karena banyak contoh berbentuk gas atau cairan pada suhu ruang dan tekanan atmosfer, diperlukan suatu sistem penanganan contoh dan rangkaian yang memungkinkan masuknya contoh ke sumber ion.

Untuk menghasilkan berkas molekular secara langsung dari zat padat dalam sistem hampa udara dapat dilakukan secara mudah dengan pemanasan contoh padat dalam krus pada suhu yang cukup tinggi. Beberapa "*probe*" atau "*catridge*" yang terdapat di pasaran dapat digunakan tergantung pada jenis instrumen dan tujuan penggunaan.

Instrumen analitik yang lain digunakan sebagai tempat pemasukan contoh ke dalam spektrometer massa. Yang paling populer dan berhasil pertama kali dikembangkan dalam spektrometer massa adalah gabungan dari kromatografi gas dan spektrometer massa (KG/MS). Gabungan instrumen ini dianggap berhasil karena yang keluar dari kromatografi gas dalam keadaan uap dan masalah utamanya hanya terletak pada keharusan menghilangkan secara selektif gas pembawa yang tidak diinginkan.

Kombinasi kromatograf cair dengan spektrometer massa (KC/SM) adalah masalah yang lebih sulit. Sekalipun kromatografi cair merupakan instrumen pemisah yang bermanfaat, pelarut pengeluasi yang banyak digunakan sering kali adalah pelarut yang cukup polar, kompleks dan relatif tidak mudah menguap. Meskipun demikian, gabungan kedua instrumen dapat dilakukan dan instrumen KC/MS tersedia di pasaran.

Pada akhirnya, hampir semua dari berbagai gabungan antara spektrometer massa yang merupakan sistem tempat pemasukan contoh dengan spektrometer massa lain (SM/MS) telah dikembangkan dan dipelajari misalnya; TOF dengan sektor magnetik, dua sektor magnetik, kuadropol dengan sektor magnetik dan lain-lain. Penggunaan teknik ini paling berhasil untuk analisis campuran. Juga telah digunakan untuk analisis struktur yang memerlukan pengionan terhadap molekul yang akan ditetapkan dengan teknik yang terutama menghasilkan ion induk, kemudian ion induk ini dimasukkan ke dalam

spektrometer massa kedua untuk mempelajari pola fragmentasi.

Analisis data dan interpretasi Walaupun molekul umumnya bermuatan netral, jika satu elektron diambil atau ditambahkan, akan menghasilkan ion molekular. Massa ion ini adalah bobot molekul dari molekul yang diteliti. Selanjutnya, seringkali dimungkinkan untuk menentukan massa ion ini secara akurat dengan ketepatan yang cukup untuk dapat menghitung rumus empiris dari senyawa. Massa yang akurat dapat ditetapkan pada resolusi yang tinggi baik oleh pengukuran melalui penataan atau mencocokkan puncak zat.

Ion fragmen dihasilkan dari ion-ion molekular melalui berbagai proses pemecahan ikatan. Terdapat banyak pustaka yang membahas kaitan antara pola pemecahan ikatan (pola fragmen) dengan struktur molekular. Korelasi spektrum massa dan struktur molekul dibahas untuk steroid, aromatik, alifatik dan akhir-akhir ini juga untuk senyawa kompleks yang berasal dari bioteknologi.

Spektrum massa seringkali sangat kompleks dan tidak semua ion dapat dipisahkan dengan spektrometer massa. Batas kemampuan instrumen untuk memisahkan dua ion yang massanya sangat berdekatan disebut daya pisah dari instrumen. Definisi ini menyatakan daya pisah dari suatu spektrometer massa adalah nomor nilai massa tertinggi pada tempat puncak-puncak dengan bobot molekul berdekatan dan tinggi yang sama mempunyai suatu "lembah" diantaranya seharga 10% dari tinggi puncak. Dalam spektrometer massa, resolusi rendah mencakup rentang lebih kurang 100 - 2000, resolusi sedang 2000 - 10.000 dan resolusi tinggi lebih besar dari 10.000.

Analisis kuantitatif dalam spektrometer massa umumnya dilakukan dengan salah satu dari dua cara. Yang pertama adalah pemantauan secara ion selektif. Dalam teknik ini, sekelompok ion yang diinginkan difokuskan tersendiri pada detektor dan diukur. Baik kepekaan maupun selektifitas ditingkatkan melalui teknik ini.

Teknik kuantitatif kedua yang terkenal adalah pengenceran isotop. Metode ini dapat dilaksanakan melalui penggunaan isotop yang reaktif atau stabil, penggunaan isotop yang stabil lebih disukai untuk spektrometri massa. Teknik pengenceran isotop mempunyai keuntungan yang unik, bahwa tidak perlu untuk memperoleh kembali seluruh bahan asal yang dianalisis untuk mendapatkan informasi kuantitatif yang diinginkan. Teknik ini telah berhasil diterapkan dalam mempelajari bahan biologik, sering dalam kombinasi dengan KG/SM atau KC/SM.

UJI AEROSOL <1211>

PROPELAN

[Perhatian Propelan hidrokarbon sangat mudah terbakar dan meledak. Perhatikan tindakan pengamanan; lakukan pengambilan cuplikan dan pekerjaan analitik dalam lemari asam berventilasi baik.]

Prosedur Umum Pengambilan Cuplikan

Prosedur ini digunakan untuk pengambilan cuplikan propelan dalam bentuk gas pada suhu lebih kurang 25° dan disimpan dalam silinder bertekanan tinggi. Gunakan silinder cuplikan dari baja tahan karat, yang dilengkapi dengan katup baja tahan karat, berkapasitas tidak kurang dari 200 ml dan daya tekanan 240 psi atau lebih. Keringkan silinder dengan katup terbuka pada suhu 110° selama 2 jam, dan hampakan silinder panas tersebut hingga tekanan kurang dari 1 mmHg. Tutup katup, dinginkan dan timbang. Sambungkan salah satu ujung unit pengisi secara ketat pada wadah propelan, sedangkan ujung lain disambungkan secara longgar pada silinder cuplikan. Buka wadah propelan hati-hati, dan biarkan propelan mengalir keluar unit pengisi melalui sambungan yang dapat dilonggarkan. Hindari pengaliran terlampaui cepat yang mengakibatkan kelembaban membeku pada unit pengisi dan sambungan. Ketatkan sambungan silinder cuplikan dan buka katup hingga propelan mengalir ke dalam silinder yang telah dikosongkan. Lanjutkan pengambilan cuplikan hingga diperoleh jumlah cuplikan yang dibutuhkan, kemudian tutup katup wadah propelan, dan akhirnya tutup katup silinder cuplikan. [Perhatian Silinder cuplikan tidak boleh diisi berlebihan.] Timbang lagi silinder cuplikan yang sudah terisi dan hitung bobot cuplikan.

Suhu Didih Perkiraan

Masukkan 100 ml cuplikan ke dalam tabung sentrifuga alas bulat yang sebelumnya telah ditara, dan berisi beberapa batu didih, kemudian timbang. Celupkan termometer ke dalam cairan, dan letakkan tabung di dalam media yang suhunya dipertahankan pada 32° di atas suhu didih perkiraan. Bila pembacaan suhu termometer sudah tetap, rekam sebagai suhu didih pembacaan termometer setelah 5% cuplikan terdestilasi. Simpan sisa cuplikan untuk penetapan *Residu Suhu Didih Tinggi*.

Residu Suhu Didih Tinggi, Metode I

Biarkan 85 ml cuplikan seperti pada pengujian *Suhu didih perkiraan*, dan pindahkan tabung sentrifuga yang berisi 15 ml cuplikan yang tersisa dalam media yang suhunya dipertahankan pada 10° di atas suhu didih. Sesudah 30 menit, keluarkan tabung dari tangas air, keringkan bagian luar tabung dengan kertas pengering, dan timbang. Hitung bobot residu.

Residu Suhu Didih Tinggi, Metode II

Buat kumparan pendingin dari pipa tembaga (diameter luar lebih kurang 6 mm x panjang 6,1 m) yang dipasang pada labu hampa udara bermantel. Celupkan kumparan pendingin ke dalam campuran es kering dan aseton di dalam labu hampa udara bermantel, dan hubungkan salah satu ujung tabung dengan silinder cuplikan propelan. Buka katup silinder cuplikan secara hati-hati, bilas kumparan pendingin dengan lebih kurang

50 ml propelan, dan buang bagian propelan cair tersebut. Lanjutkan pengaliran propelan cair dari kumparan pendingin, dan tampung dalam tabung sedimentasi kerucut 1000 ml yang sebelumnya sudah didinginkan, sampai tanda. Biarkan propelan menguap, menggunakan tangas air hangat yang suhunya dijaga tetap pada lebih kurang 40° untuk mengurangi waktu penguapan. Apabila semua cairan sudah menguap, bilas tabung sedimentasi berbentuk kerucut dua kali masing-masing dengan 50 ml pentana, dan kumpulkan bilasan dalam cawan penguap 150 ml yang sudah ditara. Masukkan 100 ml pelarut pentana ke dalam cawan penguap 150 ml kedua yang sudah ditara; letakkan kedua cawan penguap tersebut di atas tangas air, uapkan sampai kering, dan panaskan kedua cawan penguap dalam oven pada suhu 100° selama 60 menit. Dinginkan dalam desikator, dan timbang. Ulangi pemanasan setiap kali selama 15 menit hingga pada penimbangan berturut-turut perbedaan bobot sekitar 0,1 mg. Hitung bobot residu propelan, dari perbedaan bobot antara kedua cawan penguap tersebut.

Kandungan Air

Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Air <1031>*, dengan modifikasi sebagai berikut: (a) Sediakan labu titrasi sistem tertutup dengan sebuah lubang lubang yang dapat dilalui oleh pipa dispersi gas dengan porositas kasar untuk dispersi gas yang disambungkan pada silinder cuplikan; (b) Encerkan *Pereaksi* dengan *metanol anhidrat P* hingga tercapai faktor kesetaraan air antara 0,2 dan 1,0 mg per ml; diamkan larutan encer tersebut tidak kurang dari 16 jam sebelum pembakuan; (c) Dapatkan 100 g cuplikan seperti tertera pada *prosedur Umum Pengambilan Cuplikan*, dan masukkan cuplikan ke dalam labu titrasi melalui pipa dispersi gas dengan laju aliran lebih kurang 100 ml gas per menit; jika perlu panaskan silinder cuplikan hati-hati, untuk menjaga laju aliran ini.

Isi Minimum

Aerosol topikal dan inhaler dosis terukur bertekanan memenuhi persyaratan aerosol seperti tertera pada *Isi Minimum <861>*.

JUMLAH TOTAL SEMPROTAN TIAP WADAH ATAU INHALER

Lakukan pengujian ini untuk aerosol topikal dan inhaler dosis terukur, pada satu wadah yang sama untuk uji *Keseragaman Kandungan Semprotan* dan untuk *Penetapan kadar*. Tentukan jumlah total semprotan penghantaran dengan menghitung jumlah semprotan untuk persiapan, ditambah bagian yang digunakan untuk penentuan kandungan semprotan, dan lanjutkan penyemprotan sampai wadah atau inhaler kosong.

Persyaratan dipenuhi jika semua wadah atau inhaler yang diuji mengandung tidak kurang dari jumlah semprotan seperti tertera pada etiket.

UJI KEBOCORAN

Pilih 12 wadah aerosol, catat tanggal dan waktu dengan ketelitian setengah jam. Timbang masing-masing wadah dengan ketelitian mg dan catat bobot dalam mg dari masing-masing wadah sebagai W_1 . Biarkan wadah dalam posisi tegak lurus pada suhu kamar selama tidak kurang dari 3 hari, dan timbang kembali masing-masing wadah, catat bobot dalam mg dari masing-masing wadah sebagai W_2 , catat tanggal dan waktu dengan ketelitian setengah jam. Tentukan waktu, T , dalam jam, yaitu jangka waktu pengujian. Hitung laju kebocoran dalam mg per tahun, dari masing-masing wadah dengan rumus:

$$(365) \left(\frac{24}{T} \right) (W_1 - W_2)$$

Jika pengujian dilakukan terhadap wadah aerosol dari kaca berlapis plastik, keringkan wadah dalam desikator selama 12 - 18 jam, dan diamkan selama 24 jam pada lingkungan kelembaban tetap sebelum penetapan bobot awal seperti diuraikan di atas. Lakukan pengujian pada kondisi kelembaban yang sama. Kosongkan isi masing-masing wadah menggunakan cara yang aman; misalnya dengan pendinginan untuk menurunkan tekanan internal; buka katup dan tuang. Hilangkan semua residu kandungan dengan pembilasan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian bilas beberapa kali dengan metanol. Kumpulkan wadah, katup, dan semua bagian yang ada hubungan sebagai kesatuan wadah dan panaskan pada suhu 100° selama 5 menit. Dinginkan, timbang, dan catat bobot sebagai W_3 dan tentukan bobot isi bersih ($W_1 - W_2$) untuk masing-masing wadah yang diuji. Jika bobot rata-rata isi bersih sudah ditentukan sebelumnya, harga ini dapat digunakan sebagai bobot isi bersih. Persyaratan dipenuhi jika laju kebocoran rata-rata per tahun untuk ke 12 wadah tidak lebih dari 3,5% dari bobot isi bersih, dan tidak satupun wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 5,0% dari bobot isi bersih per tahun. Jika 1 wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 5,0% per tahun dan tidak satupun wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 7,0% per tahun, tentukan laju kebocoran dari 24 wadah yang lain. Tidak lebih 2 dari 36 wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 5,0% bobot isi bersih per tahun dan tidak satupun dari 36 wadah yang menunjukkan kebocoran lebih dari 7,0% bobot isi bersih per tahun. Apabila bobot isi bersih kurang dari 15 g dan pada etiket tertera masa kedaluarsa, persyaratan dipenuhi jika laju kebocoran rata-rata dari 12 wadah tidak lebih dari 525 mg per tahun dan tidak satupun menunjukkan kebocoran lebih dari 750 mg per tahun. Jika satu wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 750 mg per tahun, tetapi tidak lebih dari 1,1 g per tahun, tentukan laju kebocoran dari 24 wadah tambahan lain. Tidak lebih 2 dari 36 wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 750 mg per tahun, dan tidak satupun dari 36 wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 1,1 g per tahun. Uji ini dilakukan disamping uji kebocoran yang lazim dilakukan untuk masing-masing wadah.

AEROSOL TOPIKAL Laju Semprotan

Pilih tidak kurang dari 4 wadah aerosol, kocok jika dinyatakan pada etiket, buka penutup dan pembungkus, tekan masing-masing katup selama 2 - 3 detik. Timbang saksama masing-masing wadah, celup dalam tangas dengan suhu tetap sampai tekanan internal mencapai keseimbangan pada suhu 25° seperti ditentukan dengan tekanan internal yang tetap seperti tertera pada *Uji Tekanan*. Keluarkan wadah dari tangas, keringkan lembab berlebih pada wadah menggunakan kertas pengering, kocok, jika dinyatakan pada etiket, tekan masing-masing katup selama 5,0 detik (catat waktu dengan seksama menggunakan pencatat waktu) dan timbang kembali bobot masing-masing wadah. Kembalikan wadah ke dalam tangas dengan suhu tetap, dan ulangi tiga kali prosedur yang telah dilakukan untuk setiap wadah. Hitung laju semprotan rata-rata, dalam gram per detik, untuk masing-masing wadah.

Uji Tekanan

Uji ini dimaksudkan untuk wadah yang dilengkapi dengan katup semprotan berkesinambungan. Pilih tidak kurang dari 4 wadah aerosol, lepaskan penutup dan pembungkus, celup dalam tangas dengan suhu tetap hingga tekanan internal tetap pada suhu 25°. Keluarkan wadah dari tangas, kocok dan buka penyemprot dan bersihkan sisa air dari batang katup kalau masih ada. Letakkan masing-masing wadah pada posisi tegak lurus, dan tetapkan tekanan masing-masing wadah dengan memasang alat pengukur tekanan pada batang katup, pasang kuat dan gerakkan katup hingga terbuka sempurna. Alat dikalibrasi mendekati tekanan yang diperkirakan dan dihubungkan menggunakan adaptor yang sesuai untuk ukuran batang katup. Baca tekanan, langsung dari alat pengukur tekanan.

INHALER DOSIS TERUKUR BERTEKANAN

Uji-uji berikut dapat diterapkan untuk inhaler dosis terukur bertekanan yang diformulasi sebagai suspensi atau larutan bahan aktif dalam propelan.

Kinerja Pengukuran

Pilih 10 inhaler bertekanan, lengkap dengan penyemprot, beri tanda pada masing-masing wadah untuk mencegah kekeliruan identitas, dan ikuti prosedur berikut untuk masing-masing wadah. Kocok selama tidak kurang dari 5 detik, dan dengan unit batang katup mengarah ke bawah, buang 1 kali semprotan. Ulangi langkah di atas hingga 5 kali semprotan. Sesudah 1 menit, timbang unit tersebut dan catat bobot sebagai W_1 . Kocok lagi selama 5 detik, dan dengan unit batang katup mengarah ke bawah, buang 1 kali semprotan. Sesudah 1 menit, timbang inhaler dan catat bobot sebagai W_2 . Hitung bobot, WD_1 , isi yang dikeluarkan dari setiap wadah inhaler menggunakan rumus :

$$W_1 - W_2$$

Letakkan masing-masing 10 inhaler, lengkap dengan penyemprot pada posisi tegak, dengan batang katup mengarah ke atas, diamkan unit tersebut tanpa gangguan selama 6 jam atau jangka waktu antara dosis-dosis seperti dinyatakan pada etiket. Setelah waktu tersebut lewat, balikkan masing-masing unit hingga batang katup mengarah ke bawah, kocok baik-baik dan segera buang satu semprotan. Timbang inhaler, dan catat bobot sebagai W_3 . Hitung bobot, WD_2 , isi yang dikeluarkan dari masing-masing wadah inhaler menggunakan rumus :

$$W_2 - W_3$$

Untuk tiap inhaler yang diuji, hitung persentase variasi dalam bobot yang disemprotkan, menggunakan rumus:

$$100 \left(\frac{WD_2}{WD_1} \right)$$

Persyaratan uji dipenuhi jika tidak lebih 1 dari 10 hasil uji berada di luar rentang 75,0% sampai 125,0%. Jika tidak lebih dari 2 hasil uji terletak di luar rentang 75,0% sampai 125,0%, lakukan uji pada 10 inhaler tambahan. Persyaratan uji dipenuhi jika tidak lebih 2 dari 20 hasil uji berada di luar rentang 75,0% - 125,0%.

Keseragaman Kandungan Semprotan

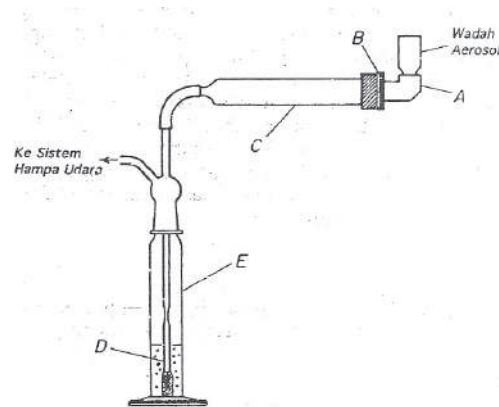
Penetapan kandungan bahan aktif dalam semprotan dari inhaler dosis terukur bertekanan, dapat dilakukan menggunakan alat untuk pengambilan cuplikan semprotan yang diuraikan berikut. Alat ini dianggap memenuhi syarat untuk pengambilan cuplikan dengan laju aliran rendah (12,5 liter per menit). Sebagai alternatif dapat pula digunakan peralatan seperti yang diuraikan dan digambarkan pada *Gambar 1*.

ALAT PENGAMBILAN CUPLIKAN SEMPROTAN

Alat yang diuraikan berikut digunakan, apabila dinyatakan dalam masing-masing monografi, untuk memperoleh cuplikan dari aerosol dosis terukur menggunakan penyemprot inhalasi yang terpasang.

Alat ini terdiri dari suatu sistem penerima yang mencakup penyemprot inhalasi (A); adaptor penerima (B); dan tabung penerima (C, lebih kurang 5 cm x 15 cm, menyempit samapi 8 mm pada salah satu ujungnya); satu tabung penyemprot yang pada ujungnya dihubungkan dengan kaca masir porositas kasar untuk mendispersikan gelembung udara (D); bejana penampung (E, botol pencuci gas) yang berisi larutan pengabsorpsi; dan suatu sistem hampa udara dilengkapi dengan sumber penghampa udara, pengatur dan pengukur aliran.

Adaptor penerima dibuat sedemikian rupa sehingga dapat disambungkan pada penyemprot inhalasi dan aerosol yang diuji.



Gambar 1 Alat Pengambilan Cuplikan untuk Inhaler Dosis Terukur Bertekanan

Untuk menghindari terlepasnya obat ke dalam atmosfer pada saat aerosol disemprotkan, udara diisap terus menerus dengan kecepatan 12 liter per menit, melalui sistem penerima ke dalam bejana penampung dan larutan pengabsorpsi, menggunakan sistem hampa udara.

Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel dan tetesan semprotan yang dikeluarkan inhaler dosis terukur merupakan parameter penting untuk menilai kinerjanya. Partikel inhaler dosis terukur tipe suspensi tidak lebih dari 10 μm , jika selama inhalasi dimaksudkan agar terdeposit pada paru-paru. Dalam hal ini, biasanya partikel dihaluskan hingga lebih kecil dari 5 μm , dan jumlah partikel besar yang disemprotkan dari inhaler dosis terukur dievaluasi dengan cara seperti tertera pada *Mikroskopi*. Demikian juga halnya dengan *Distribusi Ukuran Aerodinamik* yang menentukan *Median Diameter Massa Aerodinamik (MDMA)* dan *Simpangan Baku Geometrik (SBG)* obat yang dikeluarkan inhaler dosis terukur.

Tetapkan distribusi ukuran aerodinamik menggunakan impaktor tingkat tunggal atau ganda yang terkalibrasi (*Alat 1*, *Alat 2* atau *Alat 3*) pada rentang suhu dan kelembaban tertentu untuk menentukan *Dosis Terhirup* atau *Fraksi Terhirup* sebagai bagian dari keluaran inhaler yang diharapkan berpenetrasi ke paru-paru selama inhalasi.

MIKROSKOPI

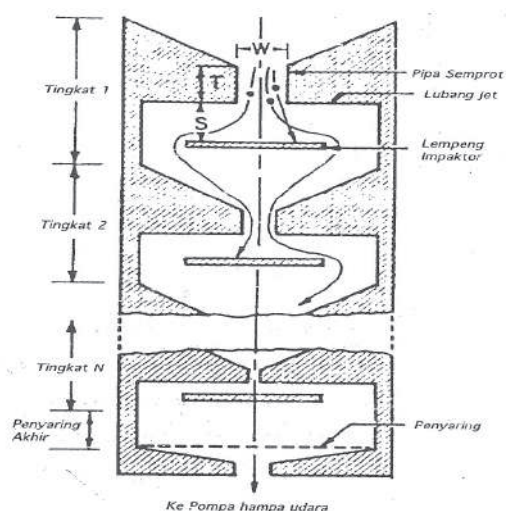
Persiapkan katup inhaler dosis terukur bertekanan dengan mengocok dan menyemprotkan beberapa kali, kemudian semprotkan satu semprotan terukur pada kaca objek bersih dan kering pada jarak 5 cm dari ujung akhir penyemprot inhalasi oral, dengan arah tegak lurus dari arah penyemprotan. Amati kaca objek di bawah mikroskop yang dilengkapi mikrometer okular terkalibrasi dengan perbesaran lebih kurang 500 kali. Fokuskan pada partikel dalam 25 luas pandangan di dekat daerah tengah dari pola cuplikan uji dan catat ukuran partikel lebih kecil dari 5 μm yang paling banyak diukur menurut sumbu terpanjang. Catat jumlah dan ukuran

semua partikel berbentuk 10 μm diukur menurut sumbu terpanjang; teramati tidak lebih dari 10 partikel.

DISTRIBUSI UKURAN AERODINAMIK

Peralatan tumbukan digunakan mengukur diameter aerodinamik. Dengan menggunakan metode penetapan kadar cara spektroskopi atau kromatografi yang sesuai dan alat tumbukan yang sudah dikalibrasi dengan distribusi ukuran partikel aerodinamik dari obat dapat ditetapkan cukup baik. Pada beberapa keadaan, mungkin diperlukan pengaturan suhu dan kelembaban udara sekitar dan yang melalui peralatan. Kondisi lingkungan dianggap cukup kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Selain distribusi ukuran untuk aerosol yang disemprot dari inhaler dapat juga diperoleh keseimbangan bahan lengkap yang ditetapkan dengan pengujian analitik yang baik. Gunakan alat seperti tertera pada masing-masing monografi untuk menetapkan fraksi ukuran partikel halus yang disemprotkan dari inhaler dosis terukur melalui penyemprot inhalasi.

Impaktor Riam Tingkat Ganda Alat 1 Desain dan susunan dari impaktor riam tingkat ganda dan pintu induksi yang menghubungkan alat dengan inhaler dosis terukur bertekanan dapat dilihat pada *Gambar 2a* dan *Gambar 2b*. Pilih peralatan dan pintu induksi dengan laju aliran yang cukup cepat agar menyerupai terjadinya inhalasi dan mencegah hilangnya obat akibat peniupan balik ketika inhaler disemprotkan. Susun impaktor riam tingkat ganda seperti diuraikan dalam petunjuk produsen alat, dan jika perlu dikalibrasi. Jika perlu pasang penyaring akhir di bawah tingkat terakhir untuk menangkap tiap partikel halus yang mungkin akan keluar dari impaktor riam. Sambungkan pintu induksi dan bagian mulut agar terjadi kedap udara antara bagian pinggir mulut dan pintu induksi seperti terlihat pada *Gambar 2b*. Pastikan bahwa berbagai tingkat peralatan (lihat *Gambar 2a*) juga disambungkan



Gambar 2a Gambaran Skematik prinsip operasi impaktor bertingkat. (Untuk menyederhanakan, digambarkan, suatu "jet" tunggal per tingkat impaktor. Impaktor dengan banyak "jet" pada setiap tingkat berfungsi dengan cara sama)

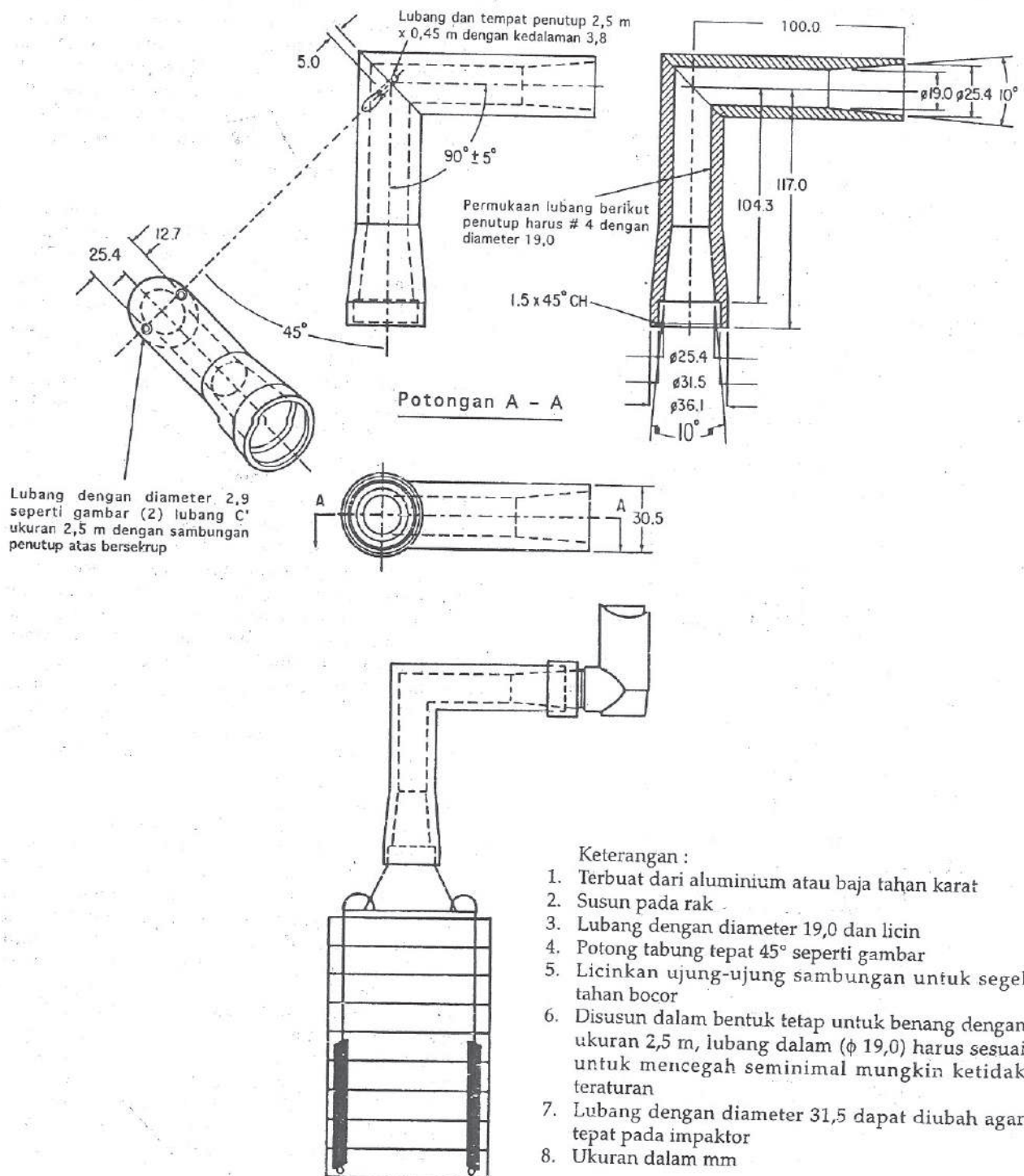
secara kedap udara untuk mencegah kebocoran. Hidupkan pompa, dan kalibrasi aliran udara melalui sistem tersebut menggunakan pengukur aliran yang sesuai yang disambungkan pada ujung terbuka pintu induksi. Atur katup pengatur kecepatan pada pompa hampa udara hingga mencapai aliran mantap melalui sistem dengan laju yang dibutuhkan, dan pastikan agar laju aliran udara pada seluruh sistem berada dalam batas $\pm 2\%$ dari laju aliran yang ditetapkan oleh produsen. Pastikan pula agar laju aliran tidak berubah ketika inhaler dihubungkan dengan pintu induksi.

Prosedur Persiapkan katup aerosol dengan mengocok kuat inhaler beberapa detik, dan segera buang satu semprotan. Ulangi prosedur ini lima kali. Bilas permukaan atas katup pengukur, bagian mulut, bagian luar dan dalam dari batang katup menggunakan pelarut yang sesuai, dan uapkan sisa pelarut dengan bantuan aliran udara. Timbang saksama bobot wadah inhaler dan catat. Pasang wadah inhaler pada bagian mulut selama beberapa detik. Dengan pengisap hampa udara dalam keadaan jalan pasang bagian mulut pada leher pintu induksi dan segera semprotkan satu dosis ke dalam impaktor riam.

Karena katup pengukur terisi jika batang katup kembali pada posisi istirahat, bebaskan tekanan terhadap bagian bawah wadah segera sesudah satu dosis dikeluarkan. Jika dibutuhkan dosis tambahan sebagai cuplikan, diamkan selama 30 detik sebelum melepaskan pasangan bagian mulut wadah dari leher pintu induksi untuk memungkinkan katup kembali pada suhu kamar. Lepaskan pasangan bagian mulut wadah dari leher pintu induksi. Kocok pasangan bagian mulut wadah dengan kuat, pasang bagian mulut pada leher pintu induksi; dan segera semprotkan dosis selanjutnya. Ulangi hingga jumlah dosis yang dibutuhkan telah disemprotkan.

Sesudah dosis terakhir disemprotkan, lepaskan wadah dari bagian mulut, bilas bagian dalam batang katup dengan pelarut, dan encerkan secara kuantitatif hingga volume yang sesuai. Bilas semua obat dari bagian mulut dengan pelarut yang sesuai untuk obat yang bersangkutan dan encerkan secara kuantitatif hingga volume yang sesuai. Bilas leher pintu induksi dengan pelarut, dan encerkan secara kuantitatif hingga volume yang sesuai. Bongkar impaktor riam, letakkan masing-masing tingkat dan penyaring akhir (jika digunakan) dalam wadah terpisah, dan bilas masing-masing tingkat untuk menghilangkan obat. Encerkan masing-masing secara kuantitatif hingga volume yang sesuai.

Keringkan katup dan bagian dalam batang dengan udara yang dimampatkan, dan timbang wadah untuk menentukan jumlah keseluruhan massa dari formulasi yang dilepas ke dalam impaktor riam dari katup.



Gambar 2b Pintu induksi cuplikan terlihat dipasangkan pada impaktor riam

Dengan metode analisis yang dinyatakan dalam masing-masing monografi tentukan massa total obat yang ditampung dari tiap komponen.

Perhitungan Fraksi Terhirup dan Dosis Terhirup
Fraksi terhirup dari dosis yang diberikan, atau dengan kata lain, *Median Diameter Massa Aerodinamik* dan *Simpangan Baku Geometrik* dihitung sebagai berikut: Hitung massa total, *A*, obat yang dikeluarkan dari bagian mulut inhaler. Hitung massa total, *R*, dari obat yang ditemukan pada semua tingkat impaktor dan penyaring akhir, jika digunakan, yang menangkap obat yang berada dalam rentang ukuran partikel terhirup untuk obat yang diuji. Ini adalah dosis terhirup. Hitung fraksi terhirup yang akan diberikan dari inhaler kepada pasien menggunakan rumus :

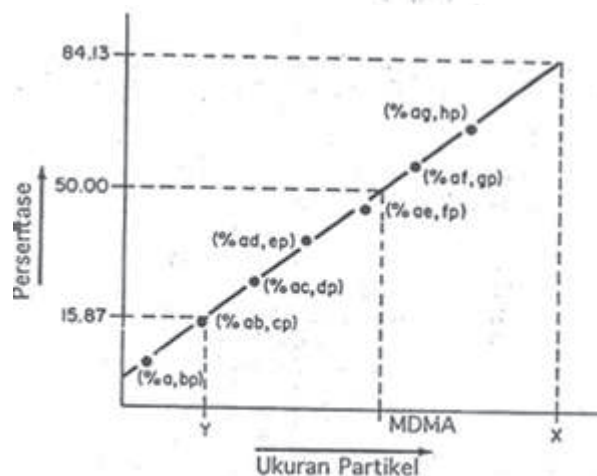
$$\frac{R}{A}$$

Median Diameter Massa Aerodinamik (MDMA) dari aerosol yang dikumpulkan dalam impaktor riam. Buat *Tabel Perolehan Persentase Kumulatif-Ukuran Partikel Kurang dari yang Dinyatakan* (Tabel 1 dan Tabel 2) sebagai berikut. Hitung massa total *B*, dari obat yang dikumpulkan dalam impaktor riam. Mulai dengan obat yang terkumpul pada tingkat yang menangkap fraksi ukuran partikel terkecil (yaitu pada penyaring akhir, jika digunakan), dan bagi massa obat ini dengan massa total obat, *B*, yang didapat di atas. Kalikan hasil bagi ini dengan 100 untuk mengubah menjadi persentase.

Masukkan persentase ini pada batas diameter efektif partikel pada tingkat di atasnya dalam susunan impaktor. Ulangi langkah ini untuk tiap tingkat selanjutnya menurut urutan menaik. Untuk setiap tingkat, tambahkan persentase massa yang diperoleh pada tingkat di bawahnya. Plot persentase massa kurang dari ukuran partikel yang dinyatakan terhadap ukuran partikel, di atas kertas logaritma, dan tarik garis lurus terbaik yang menghubungkan titik-titik. (lihat *Gambar 2c*). Jika diperlukan, analisis persamaan regresi dengan pengurangan bobot dapat pula digunakan untuk mendapatkan hasil yang terbaik. Tentukan ukuran partikel pada waktu garis memotong ordinat 50%. Ukuran partikel ini merupakan perkiraan *Median Diameter Massa Aerodinamika (MMAD)*.

Perhitungan simpangan baku geometrik Gunakan kurva logaritmik yang digunakan untuk menghitung *Median Diameter Massa Aerodinamik*. Jika garis tepat benar dengan data, maka distribusi ukuran merupakan log-normal, dan dapat dihitung *Simpangan Baku Geometrik*. Catat ukuran partikel pada waktu garis memotong ordinat 84,13%, nyatakan sebagai ukuran *X*. Catat ukuran partikel pada waktu garis memotong ordinat 15,87%, nyatakan sebagai ukuran *Y*. Hitung *Simpangan Baku Geometrik (SBG)* menggunakan rumus:

$$SBG = \frac{\text{Ukuran } X}{\sqrt{\text{Ukuran } Y}}$$



Gambar 2c Plot persentase massa lebih kecil dari ukuran terhadap partikel

Keseimbangan bahan Untuk memastikan validitas percobaan, hitung keseimbangan bahan sebagai berikut. Hitung massa jumlah, *C*, dari obat yang dikumpulkan (dari batang hingga tingkat akhir impaktor). Tentukan massa jumlah formulasi yang dilepas dari wadah selama percobaan (bobot wadah sebelum pengambilan cuplikan dikurangi bobot sesudah pengambilan cuplikan). Hitung massa, *D*, dari obat yang diperkirakan dilepas dengan mengalikan massa formulasi yang dilepas dengan kadar obat dalam formulasi. Hitung persentase kesetimbangan bahan menggunakan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right)$$

Keseimbangan bahan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%.

Tabel 1 Rangkuman Massa untuk Analisis

Massa dari bilasan batang katup			C
Massa dari bilasan bagian mulut			C
Massa dari bilasan leher	A		C
Massa dari bilasan pintu induksi	A		C
Massa dari impaktor bertingkat n	A	B	C
Jumlah massa	ΣA	ΣB	ΣC

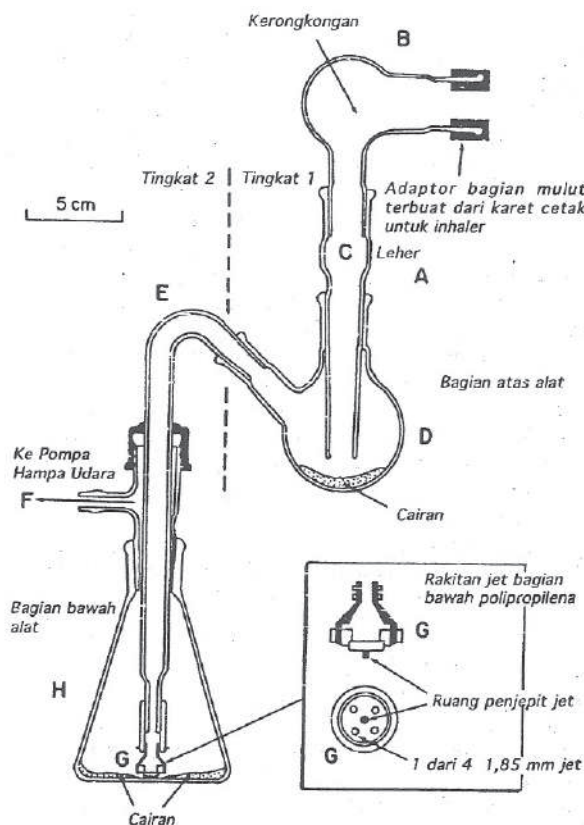
Impaktor Satu Tingkat Alat 2 Untuk menentukan fraksi ukuran partikel halus dari dosis yang dikeluarkan inhaler dosis terukur dengan cara inhalasi melalui penyemprot yang tersedia gunakan alat yang diuraikan dalam *Gambar 3*, seperti yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Unit komponen pada *Gambar 3* dapat dilihat pada *Tabel 3*.

Bagian bawah alat dirancang sedemikian rupa hingga pada kecepatan aliran udara dalam sistem 60 liter per aliran udara vertikal ditiupkan pada permukaan cairan, membentuk pusaran (atau kantong) agar partikel obat ukuran lebih besar dari $6,4 \mu\text{m}$ dapat ditangkap secara efektif, mudah diambil untuk penetapan kadar secara kimia.

Sejumlah volume pelarut yang dinyatakan dalam masing-masing monografi, dimasukkan ke dalam labu penampung atas (D) (lihat Gambar 3). Labu penampung bawah, H, dan komponen alat dipasang, pastikan alat terpasang secara vertikal, keseluruhan alat cukup ditopang dan penjepit pada rakitan jet bagian bawah (G), tepat menyentuh dasar labu penampung (H). Sangat penting diperhatikan agar adaptor penyemprot (A), berada pada arah yang tepat sehingga bila unit bagian mulut penyemprot wadah bertekanan yang telah disiapkan, dipasang, akan tepat horizontal terhadap leher (B) sedangkan sumbu wadah berada pada posisi vertikal seperti halnya alat tersebut. Bagian kerongkongan alat harus dapat menyerupai gerakan kerongkongan pasien dan memungkinkan penyemprotan dan pengumpulan dosis terukur yang serupa dengan tujuan penggunaan.

menit, maka batas ukuran efektif partikel aerodinamik (rata-rata) adalah $6,4 \mu\text{m}$. Bagian atas alat menggunakan

Prosedur Hubungkan pompa dengan saluran keluar (F). aliran udara melalui alat, seperti yang terukur pada saluran masuk bagian kerongkongan (B); diatur pada pompa dengan volume 60 ± 5 liter per menit. Siapkan katup pengukuran inhaler pada penyemprot dengan mengocok selama 30 detik, buang satu semprotan dan ulangi langkah ini dalam jangka waktu 5 detik dari langkah pertama. Lepaskan wadah bertekanan dari penyemprot kemudian cuci bagian dalam dan luar permukaan batang katup dan penyemprot, menggunakan pelarut yang sesuai. Sesudah pasangan penyemprot dan katup dikeringkan, hati-hati pasang lagi wadah bertekanan pada penyemprot. Gunakan penyemprotan udara untuk memastikan semua pelarut menguap. Kocok unit inhaler selama lebih kurang 30 detik, jalankan unit pompa dari alat penampung, dan pasang bagian mulut penyemprot pada bagian mulut adaptor (A).



Gambar 3 Impaktor Satu Tingkat Alat 2

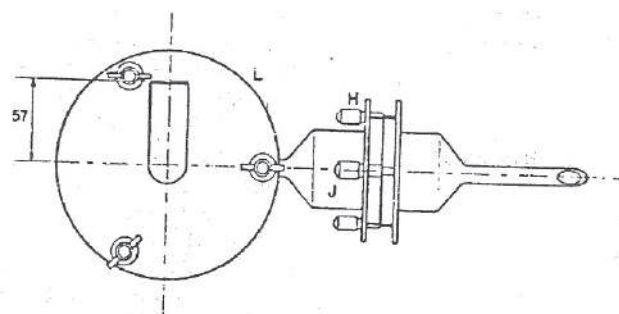
Tabel 2 Perolehan persentase Kumulatif-Ukuran Partikel Kurang dari yang Dinyatakan [Tabel untuk Impaktor 8 Tingkat S₀ sampai dengan S₇ dengan Penyaring Akhir (PA)]

Tingkat impaktor	% obat terkumpul pada tiap tingkat	% Massa	Ukuran partikel
PA	(massa pada AF/B) x 100 = a%	a% + 0 = a%	ap
S7	(massa pada S7/B) x 100 = b%	b% + a% = ab%	bp
S6	(massa pada S6/B) x 100 = c%	c% + ab% = ac%	cp
S5	(massa pada S5/B) x 100 = d%	d% + ac% = ad%	dp
S4	(massa pada S4/B) x 100 = e%	e% + ad% = ae%	ep
S3	(massa pada S3/B) x 100 = f%	f% + ae% = af%	fp
S2	(massa pada S2/B) x 100 = g%	g% + af% = ag%	gp
S1	(massa pada S1/B) x 100 = h%	h% + ag% = ah%	hp
S0	(massa pada S0/B) x 100 = i%	i% + ah% = ih% = 100%	

Segera sesudah dipasang, semprotkan inhaler sekali dan lepaskan penyemprot dan wadah dari mulut adaptor. Kocok wadah selama tidak kurang dari 5 detik, pasang kembali pada mulut adaptor dan semprotkan lagi. Ulangi langkah yang sama sebanyak 8 kali lagi. Setelah rentang minimal 5 detik sesudah semprotan ke sepuluh, matikan pompa dan lepaskan peralatan. Menggunakan pelarut yang sesuai, cuci bagian dalam dari tabung saluran masuk (E), menuju labu penampung bawah (H), dan permukaan luar tabung yang masuk ke dalam labu. Kumpulkan cucian pada labu bawah. Pindahkan isi labu H ke dalam labu tentukur, bilas labu dengan pelarut yang sama, masukkan bilasan ke dalam labu tentukur dan encerkan dengan pelarut yang sesuai sampai tanda. Dengan menggunakan metode analisis seperti tertera pada masing-masing monografi, lakukan penetapan kuantitatif bahan aktif dalam larutan ini. Hitung jumlah bahan aktif yang dikumpulkan pada labu penampung bawah pada setiap semprotan melalui penyemprot, dan nyatakan hasil sebagai fraksi atau persentase (berturut-turut *Fraksi Terhirup* atau *Persentase Terhirup*) dari hasil rata-rata yang diperoleh dari penentuan *Keseragaman Kandungan Semprotan. Persentase Terhirup* memenuhi persyaratan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Impaktor Satu Tingkat Alat 3 (Gambar 4a dan Gambar 4b) Alat terdiri dari satu saluran masuk kerongkongan (D) yang bengkok tegak lurus, dijepitkan dengan labu tumbukan, dengan diameter internal 19 mm, dihubungkan dengan jet tumbukan (E) dan lempeng kaca masir (G). Lempeng tumbukan berada di dalam bejana tumbukan (F) dan lempeng dinaikkan dari dasar bejana dengan empat alat penyangga bentuk segi empat. Pada dinding ruangan diberi pelicin untuk memudahkan sambungan dinding gelas maupun rumah penyaring logam (J). Penutup (L), saluran masuk, dan jet tumbukan dieratkan pada bagian dasar bejana dengan tiga sekrup, bagian ini dapat ditanggalkan untuk keperluan penetapan kadar atau pembersihan. Badan alat ini biasanya dibuat dari aluminium keras, dan rumah penyaring dibuat dari kaca atau baja tahan karat.

Selama digunakan, penyemprotan aerosol (B) diatur posisinya, dan langsung dihubungkan dengan saluran masuk menggunakan alat penyambung yang sesuai (C), sehingga terbentuk sambungan kedap udara antara B, C, dan D.



Gambar 4b Impaktor Satu Tingkat Alat 3: Tampak Atas

- A – Wadah inhalasi bertekanan
- B – Penyemprot
- C – Adaptor
- D – Kerongkongan
- E – Jet
- F – Ruang tumbukan
- G – Lempeng kaca masir
- H – Klem penyaring dari baja tahan karat
- J – Unit penyaring dari kaca atau baja tahan karat
- K – Pompa vakum
- L – Penutup aluminium ruang tumbukan
- M – Cincin karet berbentuk O

Prosedur Pasang alat seperti pada Gambar 4a dan Gambar 4b. Letakkan adaptor penyemprot pada bagian ujung kerongkongan sedemikian rupa sehingga apabila dimasukkan ujung mulut penyemprot berada pada sumbu horizontal kerongkongan dan bagian terbuka penyemprot, yang dihubungkan wadah bertekanan berada paling atas dan pada bidang vertikal yang sama seperti bagian lain dari alat. Hubungkan pompa dengan saluran keluar alat, atur laju aliran udara melalui alat, sebagaimana terukur

pada saluran masuk menuju kerongkongan sampai 60±5 liter per menit. Pada laju aliran ini ukuran partikel aerodinamik efektif (rata-rata) adalah 9,8 µm.

Persiapkan katup pengukur dengan mengocok wadah selama 30 detik, buang satu kali semprotan. Sesudah tidak kurang dari 5 detik ulangi pengocokan dan penyempotan. Lepaskan wadah bertekanan dari penyempotnya. Cuci penyempot dan batang katup bagian dalam dan luar menggunakan pelarut yang sesuai.

Keringkan penyempot dan unit katup menggunakan aliran udara bertekanan untuk memastikan agar semua pelarut hilang dari dinding batang penyempot dan bagian dalam batang katup. Hati-hati tempatkan kembali wadah bertekanan dalam penyempot. Kocok selama lebih kurang 30 detik, hidupkan pompa, dan pasang ujung bagian mulut penyempot pada adaptor. Semprot satu kali dengan segera. Sesuai sifat formulasi sediaan, jika perlu lepaskan inhaler yang terpasang dari adaptor, kocok selama tidak kurang dari 5 detik, kembalikan ujung mulut penyempot pada adaptor, dan semprot lagi. Ulangi langkah penyempotan tersebut 8 kali, jika perlu lakukan

pengocokan diantara tiap penyempot. Sesudah semprotan kesepuluh kali, tunggu selama tidak kurang dari 5 detik dan kemudian matikan pompa.

Tanggalkan peralatan, dan cuci unit penyaring dengan melewati pelarut yang dinyatakan pada monografi melalui penyaring dan tampung dalam gelas tentukur. Encerkan filtrat hingga tanda. Menggunakan metode analisis seperti dinyatakan dalam monografi, tentukan kandungan bahan aktif dalam larutan. Hitung jumlah bahan aktif yang terkumpul pada unit penyaringan setiap kali penyempot alat. Jumlah bahan aktif memenuhi persyaratan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Keseragaman Sediaan

Uji *Keseragaman kandungan* dipersyaratkan untuk inhaler dosis terukur bertekanan dan tidak bertekanan. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi; diberlakukan kriteria persyaratan unit inhaler dosis terukur seperti tertera pada *Keseragaman Sediaan* <911>.

Tabel 3 Unit Komponen Impaktor Satu Tingkat Alat 2

Jenis/Bagian	Deskripsi	Kode identifikasi*	Ukuran dalam mm sesuai ISO
1. Adaptor bagian mulut	Adaptor terbuat dari karet cetak untuk bagian mulut penyempot	A	
2. Kerongkongan	Labu alas bulat yang dimodifikasi Saluran masuk terbuat dari kaca asah Saluran keluar terbuat dari kaca asah berbentuk kerucut	B	50 ml 29 / 32 24 / 29
3. Bagian leher	Adaptor kaca yang dimodifikasi Saluran masuk terbuat dari kaca asah Saluran keluar terbuat dari kaca asah berbentuk kerucut Saluran keluar di bawah dibuat dari tabung kaca berlubang presisi, dan diameter lubang Tabung kaca berlubang pada dindingnya, diameter eksternal	C	24 / 29 24 / 29 14 17
4. Labu penampung atas	Labu alas bulat yang dimodifikasi Sambungan saluran masuk terbuat dari kaca asah, Sambungan saluran keluar terbuat dari kaca asah	D	100 ml 24 / 29 14 / 23
5. Tabung penggandeng	Tabung kaca, ber dinding ukuran medium, kerucut kaca asah Bagian lengkung dan bagian vertikal atas, diameter eksternal Bagian vertikal bawah, diameter eksternal	E	14 / 23 13 8
6. Adaptor samping dengan ulir sekrup	Tutup sekrup plastik Cincin karet silikon Pencuci politef Ulir sekrup kaca, ukuran Saluran samping ke pompa vakum diameter lubang	F	28 / 13 28 / 11 28 / 11 28 11

Jenis/Bagian	Deskripsi	Kode identifikasi*	Ukuran dalam mm sesuai ISO
7. Rakitan jet bagian bawah	Penyangga penyaring polipropilen yang dimodifikasi, ** dihubungkan dengan bagian vertikal bawah tabung penggendeng oleh tabung politef Cawan sirkular asetral dengan 4 jet yang dirangkai pada lingkaran dan dengan penjepit jet Diameter penjepit Pengaman penjepit	G G'	lihat gambar 2 10 2 2
8. Labu penampung bawah	Labu Erlenmeyer Saluran masuk terbuat dari kaca asah	H	250 ml 24 / 29

Catatan : * Keterangan gambar 3
 ** Modifikasi penyaring penyangga Millipore Propillena Swinnex 13
 atau penyangga yang setara

UJI DAYA SERAP <1221>

Metode I

Siapkan keranjang uji berbentuk silinder dengan bobot tidak lebih dari 3 g, terbuat dari kawat tembaga, berdiameter lebih kurang 0,4 mm, diameter silinder lebih kurang 5 cm dan tinggi 8 cm, dengan jarak antar kawat lebih kurang 2 cm. Ambil beberapa bagian kapas yang telah dimurnikan berbobot $1 \pm 0,05$ g yang diambil dari 5 tempat yang berbeda dari kemasan dengan cara ditarik, tidak boleh digunting, masukkan kedalam keranjang dan timbang. Gantung keranjang lebih kurang 12 mm diatas permukaan air pada suhu $25 \pm 1^\circ$, dan jatuhkan kedalam air. Hitung waktu dalam detik dengan pencatat waktu, sampai kapas terendam sempurna.

Angkat keranjang dari air, biarkan menetes selama 10 detik pada posisi horizontal, yang sama dan letakkan segera dalam wadah tertutup yang sudah ditara dan ditimbang, kurangi bobot keranjang uji dan bobot kapas, sehingga diperoleh bobot air yang diserap.

Metode II

Menggunakan alat penjepit contoh, lipat cuplikan yang berbobot 1 g menjadi empat (16 lipatan) dan ratakan permukaannya. Untuk kasa ukuran kecil, lipat seperlunya beberapa kali hingga diperoleh lipatan dengan panjang tidak lebih dari 8 cm. Biarkan contoh jatuh perlahan-lahan pada permukaan air bersuhu 20° dalam gelas piala berdiameter tidak kurang dari 12 cm dan berisi air setinggi 10 cm. Hitung waktu yang diperlukan oleh kasa untuk tenggelam dibawah permukaan air, menggunakan pencatat waktu. Ulangi percobaan dua kali menggunakan contoh selanjutnya dan hitung harga rata-rata.

UJI DISOLUSI <1231>

Uji ini digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-

masing monografi untuk sediaan yang digunakan secara oral. Pada lampiran ini, satuan sediaan yang dimaksud adalah 1 tablet atau 1 kapsul atau sejumlah yang ditentukan. Dari jenis alat yang diuraikan di sini, gunakan salah satu sesuai dengan yang tertera dalam masing-masing monografi. Bila pada etiket dinyatakan bahwa sediaan bersalut enterik, sedangkan dalam masing-masing monografi, uji disolusi atau uji waktu hancur tidak secara khusus dinyatakan untuk sediaan lepas tunda, prosedur dan interpretasi yang tertera pada sediaan lepas tunda dapat digunakan, kecuali dinyatakan lain pada tiap monografi. Untuk kapsul gelatin keras atau lunak dan tablet salut gelatin, yang tidak memenuhi syarat uji disolusi ulang uji sebagai berikut:

- Jika media disolusi yang dinyatakan pada masing-masing monografi adalah air atau media dengan pH kurang dari 6,8 gunakan media yang sama dengan penambahan pepsin yang dimurnikan hingga aktivitas tidak lebih dari 750.000 Unit per 1000 ml.
- Untuk media dengan pH 6,8 atau lebih besar, dapat ditambahkan pankreatin hingga aktivitas protease tidak lebih dari 1750 Unit FI per 1000 ml.

Baku pembanding Gunakan *Tablet lepas lambat Klorfeniramin Maleat BPFI, Tablet Prednison BPFI* ■

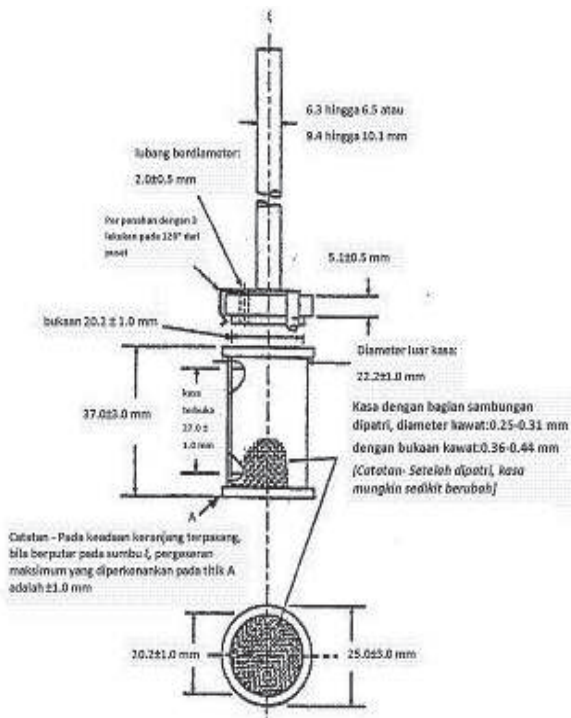
ALAT

Alat 1 (Tipe Keranjang)

Alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan¹ lain yang inert; sebuah motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37 \pm 0,5^\circ$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan,

goncangan atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Akan lebih baik apabila alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan alat pengaduk selama pengujian berlangsung. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola dengan dimensi dan kapasitas sebagai berikut: untuk kapasitas nominal 1000 ml, tinggi 160 mm hingga 210 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk yang berkapasitas nominal 2000 ml, tinggi 280 mm hingga 300 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk kapasitas nominal 4000 ml, tinggi 280 mm hingga 300 mm dan diameter dalam 145 mm hingga 155 mm. Tepi bagian atas wadah melebar. Untuk mencegah pengupaan dapat digunakan suatu penutup yang cocok. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti yang dapat mempengaruhi hasil uji. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%.

Komponen batang logam dan keranjang yang merupakan bagian dari pengaduk terbuat dari baja tahan karat tipe 316 atau bahan lain yang inert sesuai dengan spesifikasi pada Gambar 1. Dapat juga digunakan keranjang berlapis emas setebal 0,0001 inci (2,5 μm). Sediaan dimasukkan ke dalam keranjang yang kering pada tiap awal pengujian. Selama pengujian berlangsung jarak antara bagian dasar dalam wadah dan keranjang adalah 25 ± 2 mm.



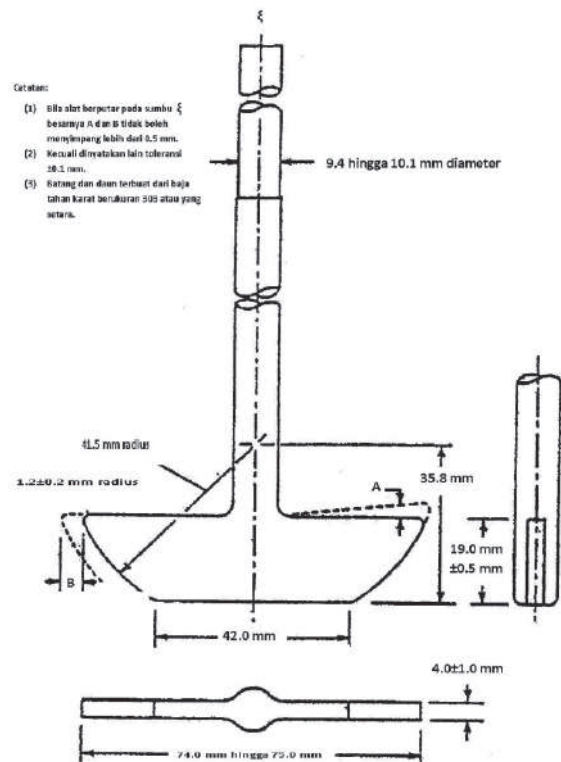
Gambar 1 Pengaduk Bentuk Keranjang

¹Bahan tidak boleh menyerap, bereaksi, atau mengganggu spesimen yang diuji.

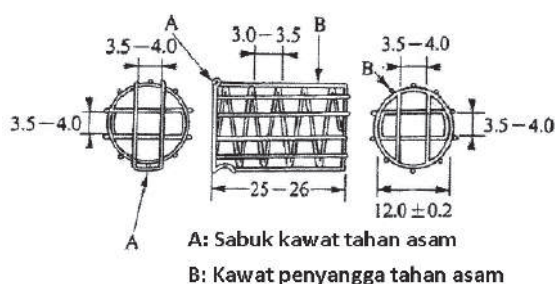
²Penutup yang digunakan tetap memberikan keleluasaan untuk memasukkan termometer dan pengambilan cuplikan

Alat 2 (Tipe Dayung)

Sama seperti Alat 1, kecuali pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Dayung memenuhi spesifikasi pada Gambar 2. Jarak 25 ± 2 mm antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai diputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan. Alternatif pemberat (sinker) ditunjukkan pada Gambar 2a. Alat lain yang dapat mencegah mengapungnya sediaan dan telah divalidasi dapat digunakan.



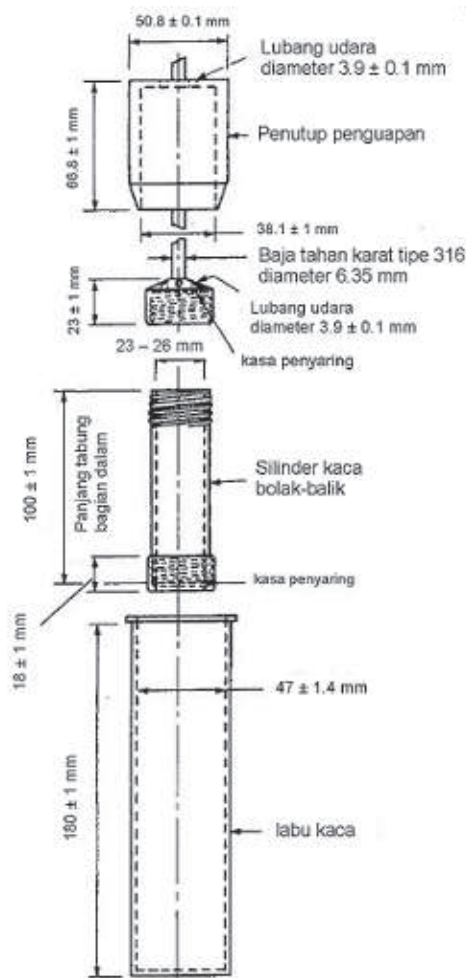
Gambar 2 Pengaduk Bentuk Dayung



Gambar 2a Pemberat (sinker)

Alat 3 (Silinder kaca Bolak-balik)

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak balik; penyambung inert dari baja tahan karat (tipe 316 atau yang setara) dan kasa polipropilen yang terbuat dari bahan yang sesuai, inert dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak balik secara vertikal dalam labu dan, jika perlu silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain. Labu tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ selama pengujian berlangsung. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran signifikan di luar yang disebabkan oleh gerakan halus silinder yang bergerak turun-naik. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih dan mempertahankan kecepatan bolak balik seperti tertera dalam monografi dalam batas lebih kurang 5%. Akan lebih baik apabila alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan silinder selama pengujian berlangsung. Wadah dilengkapi dengan penutup yang berada tetap pada tempatnya untuk mencegah penguapan selama pengujian dilakukan. Setiap komponen harus memenuhi ukuran seperti tertera pada Gambar 3 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.



Gambar 3 Alat 3 (Silinder kaca bolak balik)

Alat 4 (Sel yang Dapat Dialiri)

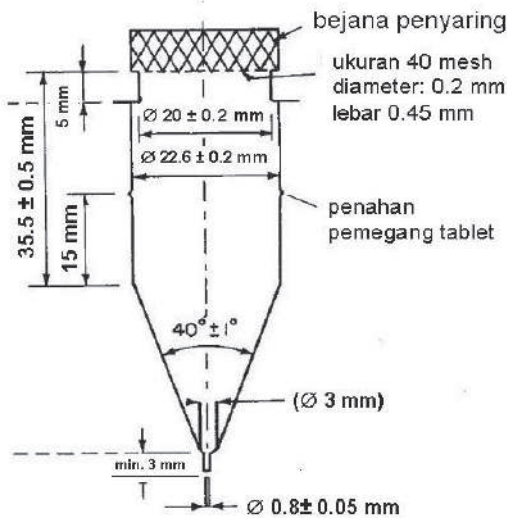
Alat terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk *Media disolusi*; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu *Media disolusi* pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ (Gambar 2 dan Gambar 3). Ukuran sel dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Pompa mendorong *Media disolusi* ke atas melalui pompa sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 240 ml per jam dan 960 ml per jam, dengan laju alir baku 4 ml, 8 ml dan 16 ml per menit. Alat memberikan aliran konstan ($\pm 5\%$ dari laju alir); profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 ± 10 pulsa/denjut per menit. Pompa tanpa denyut juga dapat digunakan. Bagaimanapun juga, uji disolusi menggunakan sel yang dapat dialiri harus memperhatikan laju aliran dan denyut.

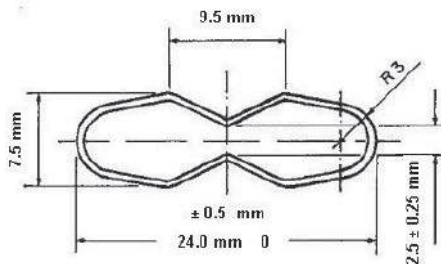
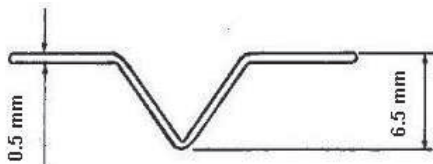
Sel (Gambar 4 dan Gambar 5) terbuat dari bahan yang inert dan transparan, dipasang vertikal dengan suatu sistem penyaring (seperti tertera pada masing-masing monografi) yang mencegah lepasnya partikel tidak larut dari bagian atas sel; diameter sel baku adalah 12 mm dan 22,6 mm; bagian bawah yang meruncing umumnya diisi dengan butiran kaca kecil dengan diameter lebih kurang 5 mm yang diletakkan pada bagian ujung untuk

mencegah cairan masuk ke dalam tabung; terdapat suatu alat pemegang tablet (*Gambar 4a* dan *Gambar 5a*) untuk meletakkan bentuk sediaan tertentu, misalnya tablet tatakan. Sel tercelup dalam sebuah tangas air dan suhu dipertahankan $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

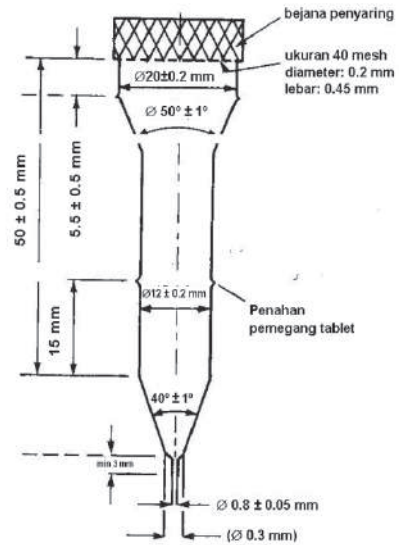
Alat menggunakan mekanisme penjepit dan dua cincin bentuk O untuk menahan sel. Pompa terpisah dari unit disolusi untuk melindungi unit disolusi dari getaran yang berasal dari pompa. Posisi pompa tidak boleh lebih tinggi dari posisi labu penampung. Sambungan pipa harus sependek mungkin. Gunakan pipa polietef dengan diameter dalam 1,6 mm dan sambungan yang ujungnya melebar dan inert secara kimia.



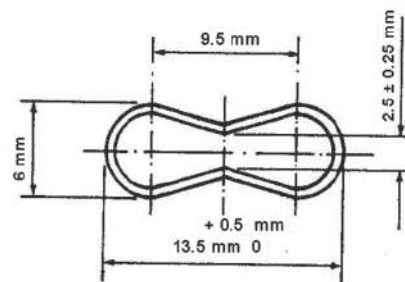
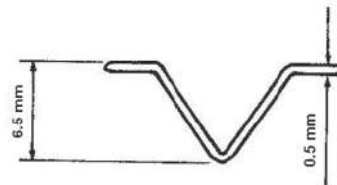
Gambar 4 Sel besar untuk tablet dan kapsul



Gambar 4a Alat pemegang tablet untuk sel besar



Gambar 5 Sel kecil untuk tablet dan kapsul



Gambar 5a Alat pemegang tablet untuk sel kecil

KESESUAIAN ALAT

Penetapan uji kesesuaian dari uji disolusi meliputi kesesuaian terhadap ukuran dan toleransi untuk alat seperti tersebut diatas. Sebagai tambahan, parameter uji kritis dipantau secara periodik selama pengujian, meliputi: volume, suhu media disolusi, kecepatan rotasi (alat 1 dan alat 2), kecepatan turun naik (alat 3) dan laju alir media (alat 4) Penetapan kinerja penerimaan uji disolusi dilakukan secara periodik. Kesesuaian untuk masing masing alat dilakukan dengan verifikasi kinerja.

Verifikasi kinerja, Alat 1 dan 2 Lakukan pengujian masing-masing wadah menggunakan 1 tablet *Prednison BPFI* sesuai dengan kondisi operasional yang ditentukan.

Alat dianggap sesuai bila hasil yang diperoleh berada dalam rentang yang diperbolehkan seperti tertera pada sertifikat dari tablet yang bersangkutan.

Verifikasi kinerja, Alat 3 Lakukan pengujian masing-masing wadah menggunakan 1 tablet lepas lambat *Klorfeniramin Maleat BPFI* sesuai dengan kondisi operasional yang ditentukan. Alat dianggap sesuai bila hasil yang diperoleh berada dalam rentang yang diperbolehkan dalam sertifikat dari tablet yang bersangkutan.

PROSEDUR

Alat 1 dan Alat 2

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan sejumlah volume ($\pm 1\%$) *Media disolusi* seperti tertera pada masing-masing monografi ke dalam wadah pada alat yang sesuai, jalankan pemanas alat hingga *Media disolusi* mencapai suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, hentikan alat, angkat termometer. Masukkan 1 unit sediaan ke dalam masing-masing wadah, jaga agar gelembung udara tidak menempel pada permukaan sediaan, dan segera operasikan alat pada kecepatan yang sesuai dengan yang tertera pada masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang ditentukan, atau pada tiap waktu yang tertera ambil sejumlah sampel pada daerah pertengahan antara permukaan *Media disolusi* dan bagian atas keranjang atau dayung, tidak kurang dari 1 cm dari dinding wadah [Catatan Bila pengambilan sampel dinyatakan pada beberapa waktu, ganti jumlah volume alikot yang diambil dengan sejumlah volume *Media disolusi* yang sama yang bersuhu 37° , atau bila ini dapat menunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi perubahan volume pada perhitungan. Jaga labu tetap tertutup selama pengujian dan amati suhu pada saat pengadukan sesuai waktu yang dibutuhkan.] Lakukan analisis seperti tertera pada masing-masing monografi, menggunakan metode penetapan kadar yang sesuai. [Catatan : Larutan Uji disaring segera pada saat sampling kecuali proses penyaringan tidak diperlukan. Gunakan penyaring yang inert yang tidak menyebabkan absorpsi zat aktif atau dapat mempengaruhi analisis.] Ulangi pengujian menggunakan sediaan uji tambahan bila diperlukan.

Bila digunakan alat otomatis untuk pengambilan sampel ataupun peralatan yang dimodifikasi, hasil verifikasi alat tersebut harus menunjukkan hasil yang sama dengan alat yang baku seperti tertera pada ketentuan umum.

Media disolusi Gunakan media disolusi yang sesuai seperti tertera pada masing-masing monografi. Pengukuran volume dilakukan pada suhu antara 20° dan 25° . Bila *Media disolusi* adalah suatu larutan dapar, atur pH larutan sedemikian hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi. [Catatan Gas terlarut dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian. Oleh karena itu gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum

pengujian dimulai. Salah satu metoda deaerasi sebagai berikut: Panaskan media, sambil diaduk perlahan, hingga suhu 41° , segera saring menggunakan vakum dengan penyaring berporositas $0,45\ \mu\text{m}$ atau kurang, dengan pengadukan yang kuat, dan pengadukan yang terus menerus sambil divakum selama lebih kurang 5 menit. Cara deaerasi lain yang sudah divalidasi dalam menghilangkan gas terlarut dapat digunakan.]

Waktu Pengambilan cuplikan harus dilakukan pada waktu yang dinyatakan dengan toleransi $\pm 2\%$. Bila dalam spesifikasi hanya terdapat satu waktu, pengujian dapat diakhiri dalam waktu yang lebih singkat bila persyaratan jumlah minimum yang terlarut telah dipenuhi.

Prosedur untuk Gabungan sampel untuk sediaan lepas segera Gunakan prosedur ini bila prosedur untuk gabungan sampel dinyatakan pada masing-masing monografi. Lakukan seperti pada *Prosedur* pada *Alat 1* dan *Alat 2* pada sediaan lepas segera. Campur sejumlah sama filtrat larutan dari enam atau duabelas contoh yang diambil, dan gunakan gabungan sampel sebagai sampel uji. Tentukan nilai rata-rata jumlah zat terlarut dalam gabungan sampel.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan sesuai dengan Sediaan lepas segera.

Media disolusi Lakukan seperti pada *Sediaan lepas segera*.

Waktu Waktu pengambilan cuplikan umumnya tiga titik, dinyatakan dalam satuan jam.

[Catatan Ganti alikot yang diambil untuk analisis dengan sejumlah volume sama media disolusi yang baru pada suhu yang dinyatakan dalam monografi atau jika dapat ditunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi terhadap perubahan volume dalam perhitungan. Jaga wadah agar selalu tertutup selama penetapan dan periksa suhu campuran uji pada waktu tertentu.]

SEDIAAN LEPAS TUNDA

Gunakan metoda A atau metoda B dan alat yang ditentukan dalam masing-masing monografi. Kecuali dinyatakan lain pengambilan cuplikan harus dilakukan pada waktu yang dinyatakan dengan toleransi $\pm 2\%$.

Metode A

Prosedur (kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi)

Tahap asam Masukkan 750 ml asam klorida 0,1 N dalam wadah dan pasang alat. Biarkan media hingga suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$. Masukkan satu satuan sediaan ke dalam alat,

tutup wadah, jalankan alat pada kecepatan yang tertera pada masing-masing monografi.

Setelah 2 jam pengujian tahap asam, ambil sejumlah cairan alikot dan lanjutkan segera seperti tertera pada tahap dapar.

Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai, seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Tahap dapar [Catatan Lakukan penambahan dapar dan pengaturan pH dalam waktu tidak lebih dari 5 menit.]

Jalankan alat pada kecepatan seperti tertera pada monografi, tambahkan 250 ml larutan *natrium fosfat berbasis tiga 0,2 M* yang bersuhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ ke dalam labu. Jika perlu atur pH hingga $6,8\pm 0,05$ dengan penambahan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2N*. Lanjutkan pengujian selama 45 menit atau selama waktu seperti dinyatakan pada masing-masing monografi. Pada akhir periode pengujian, ambil sejumlah cairan alikot. Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Penetapan dapat diakhiri dalam periode yang lebih singkat dari yang dinyatakan untuk *Tahap dapar* bila persyaratan jumlah minimum terlarut dipenuhi pada waktu lebih awal.

Metode B

Prosedur (kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi)

Tahap asam Masukkan 1000 ml *asam klorida 0,1 N* dalam labu dan pasang alat. Biarkan media hingga suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$. Masukkan satu unit sediaan ke dalam alat, tutup wadah, jalankan alat pada kecepatan yang tercantum dalam masing-masing monografi.

Setelah 2 jam pengujian tahap asam, ambil sejumlah cairan alikot dan lanjutkan segera seperti tercantum pada tahap dapar.

Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan kadar yang sesuai, seperti yang tercantum pada masing-masing monografi.

Tahap dapar [Catatan Pada tahap ini gunakan dapar yang terlebih dahulu dipanaskan hingga suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$]. Buang larutan asam dari labu, tambahkan ke dalam labu 1000 ml *dapar fosfat pH 6,8*, yang dibuat dengan cara mencampur *asam klorida 0,1 N* dengan *natrium fosfat berbasis tiga 0,2 M (3:1)*, jika perlu atur pH hingga $6,8\pm 0,05$ dengan penambahan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*. *[Catatan Penggantian media disolusi dapat juga dilakukan dengan mengeluarkan labu berisi larutan asam dari alat dan menggantinya dengan labu lain yang berisi larutan dapar dan memindahkan sediaan uji ke dalam labu yang berisi larutan dapar tersebut.]*

Jalankan kembali alat selama 45 menit atau selama waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Pada akhir periode pengujian, ambil sejumlah cairan alikot, lakukan penetapan kadar terhadap alikot

menggunakan metoda penetapan yang sesuai seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Penetapan dapat diakhiri dalam periode yang lebih singkat dari yang dinyatakan untuk *Tahap dapar* bila persyaratan jumlah minimum terlarut dipenuhi pada waktu lebih awal.

Alat 3

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan sejumlah volume media disolusi ke dalam labu, pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, keluarkan termometer dari alat. Masukkan satu unit sediaan pada masing-masing dari enam silinder, hati-hati jangan sampai ada gelembung udara pada permukaan tiap unit sediaan, segera jalankan alat seperti tertera pada masing-masing monografi. Pada gerakan turun naik, silinder bergerak melalui jarak total 9,9 cm hingga 10,1 cm. Dalam selang waktu yang dinyatakan atau pada setiap waktu yang dinyatakan, naikan silinder, dan ambil sebagian larutan uji dari tengah-tengah antara permukaan media disolusi dan alas masing-masing labu. Lakukan penetapan kadar seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika perlu, ulangi pengujian dengan sediaan lain.

Media disolusi Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 3*.

Media disolusi

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas lambat* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas lambat* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Alat 4

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan butiran kaca ke dalam sel seperti yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Masukkan 1 unit sediaan di atas butiran atau pada sebuah kawat pembawa jika dinyatakan dalam monografi. Pasang bagian atas penyaring, dan kencangkan bagian-bagiannya dengan penjepit yang sesuai. Masukkan *Media disolusi* yang sebelumnya sudah dipanaskan hingga suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ dengan pompa melalui bagian dasar sel dengan laju alir seperti tertera pada masing-masing monografi dan ukur dengan ketelitian 5%. Kumpulkan larutan tiap fraksi pada tiap waktu yang ditentukan. Lakukan penetapan kadar

seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika perlu ulangi pengujian dengan sediaan lain.

Media disolusi Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4*.

Media disolusi Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4*.

SEDIAAN LEPAS TUNDA

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas tunda*, pada *Alat 1* dan *Alat 2* menggunakan media yang telah ditentukan.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas tunda* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

INTERPRETASI Sediaan Lepas Segera

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji sesuai dengan *Tabel Penerimaan 1*. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5%, 15%, dan 25% dalam tabel adalah persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan Q .

Tabel Penerimaan 1

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$
S_2	6	Rata-rata dari 12 unit ($S_1 + S_2$) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q , dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari $Q - 15\%$
S_3	12	Rata-rata dari 24 unit ($S_1 + S_2 + S_3$) adalah sama atau lebih besar dari Q , tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari $Q - 15\%$ dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari $Q - 25\%$.

Sediaan lepas segera gabungan sampel Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari *Gabungan sampel* sesuai dengan *Tabel Penerimaan 2*. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket.

Tabel Penerimaan 2 Gabungan sampel

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Rata-rata jumlah zat terlarut tidak kurang dari $Q + 10\%$
S_2	6	Rata-rata jumlah zat terlarut ($S_1 + S_2$) adalah sama dengan atau lebih besar dari $Q + 5\%$
S_3	12	Rata-rata jumlah zat terlarut ($S_1 + S_2 + S_3$) adalah sama atau lebih besar dari Q

Sediaan Lepas Lambat

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji sesuai dengan *Tabel Penerimaan 3*. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap L_1 atau L_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket. Q adalah nilai rata-rata dari Q_i , jumlah zat aktif yang terlarut pada tiap-tiap dosis per interval waktu. Jika dalam monografi menyatakan lebih dari satu rentang waktu, kriteria penerimaan pada *Tabel Penerimaan 3* berlaku pada masing-masing rentang waktu.

Tabel Penerimaan 3

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
L_1	6	Tidak satu nilaiupun diluar rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak satupun nilai yang kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu penetapan akhir.
L_2	6	Nilai rata-rata dari 12 unit sediaan ($L_1 + L_2$) terletak dalam tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; tidak satupun yang lebih 10% dari jumlah yang tertera pada etiket diluar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; dan tidak ada satupun yang lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir.

L_3	12	Nilai rata-rata dari 24 unit sediaan ($L_1 + L_2 + L_3$) terletak dalam tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar rentang yang dinyatakan; tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; dan tidak satupun dari keseluruhan unit yang diuji lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket diluar tiap rentang yang dinyatakan, atau lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir.

Sediaan Lepas Tunda

Tahap asam

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan tahap tersebut dipenuhi jika jumlah zat aktif terlarut berdasarkan persentase kandungan yang tertera pada etiket sesuai dengan *Tabel Penerimaan 4*. Lakukan penetapan sampai tahap 3 kecuali jika kedua tahap asam dan dapar memenuhi persyaratan pada tahap sebelumnya.

Tabel Penerimaan 4

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
A_1	6	Tidak satupun jumlah zat aktif yang terlarut melebihi 10%.
A_2	6	Rata-rata jumlah zat aktif yang terlarut dari 12 unit sediaan ($A_1 + A_2$) tidak lebih dari 10% dan tidak satu unitpun dari jumlah zat aktif yang terlarut lebih dari 25%.
A_3	12	Rata-rata jumlah zat aktif yang terlarut dari 24 unit sediaan ($A_1 + A_2 + A_3$) tidak lebih dari 10%, dan tidak satupun dari jumlah zat aktif terlarut lebih dari 25%.

Tahap dapar

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan uji memenuhi *Tabel Penerimaan 5*. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah memenuhi. Nilai Q pada *Tabel Penerimaan 5* adalah 75% terlarut, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Nilai Q yang

dinyatakan pada masing-masing monografi adalah jumlah total zat aktif terlarut pada kedua tahap asam dan tahap dapar, dinyatakan dalam persen terhadap kadar yang tertera pada etiket. Nilai 5%, 15% dan 25% pada *Tabel Penerimaan 5* adalah persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket hingga nilai-nilai ini dan Q memiliki satuan yang sama.

Tabel Penerimaan 5

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
B_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$.
B_2	6	Rata-rata dari 12 unit sediaan ($B_1 + B_2$) sama atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaan pun yang kurang dari $Q - 15\%$.
B_3	12	Rata-rata dari 24 unit sediaan ($B_1 + B_2 + B_3$) sama atau lebih besar dari Q, tidak lebih dari 2 unit sediaan kurang dari $Q - 15\%$ dan tidak satu unitpun yang kurang dari $Q - 25\%$.

UJI SALEP MATA <1241>

Bahan tambahan Bahan-bahan yang sesuai boleh ditambahkan pada salep mata untuk meningkatkan kestabilan atau kegunaan, kecuali jika dilarang pada masing-masing monografi dengan syarat tidak berbahaya dalam jumlah yang diberikan dan tidak boleh mempengaruhi efek terapi atau respons pada penetapan kadar dan pengujian yang spesifik. Pada sediaan untuk penggunaan mata, tidak boleh ditambahkan zat warna, semata-mata untuk tujuan pewarnaan pada sediaan akhir.

Bahan atau campuran bahan yang sesuai untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme harus ditambahkan ke dalam salep mata yang dikemas dalam wadah untuk pemakaian ganda, tanpa memperhatikan metode sterilisasinya, kecuali jika disebutkan dalam masing-masing monografi, atau formula tersebut bersifat bakteriostatik. Bahan tersebut digunakan dalam kadar tertentu yang akan mencegah pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme dalam salep mata seperti tertera pada *Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba* <61> dan *Kandungan Zat Antimikroba* <441>. Proses sterilisasi dilakukan pada produk akhir atau semua bahan jika salep dibuat dengan cara aseptis, seperti tertera pada *Bahan Tambahan dalam Ketentuan Umum dan Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia* <1371>. Salep mata dikemas dalam wadah dosis tunggal, tidak memerlukan tambahan bahan antibakteri; tetapi, harus tetap memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>.

Wadah Wadah termasuk penutup untuk salep mata tidak boleh berinteraksi secara fisika atau kimia dalam bentuk apapun dengan sediaan yang dapat mengubah kekuatan, mutu atau kemurniaan di luar persyaratan resmi pada kondisi umum atau biasa pada saat penanganan,

pengiriman, penyimpanan, penjualan dan penggunaan seperti tertera pada *Wadah untuk artikel yang ditujukan pada penggunaan Sediaan Mata dalam Ketentuan Umum*.

Partikel logam Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Partikel Logam dalam Salep Mata <1061>*.

Kebocoran Pilih 10 tube salep mata, dengan segel khusus jika disebutkan. Bersihkan dan keringkan baik-baik permukaan luar tiap tube dengan kain penyerap. Letakkan tube pada posisi horizontal di atas lembaran kertas penyerap dalam oven dengan suhu yang di atur pada $60^{\circ}\pm 3^{\circ}$ selama 8 jam. Tidak boleh terjadi kebocoran yang berarti selama atau setelah pengujian selesai (Abaikan bekas salep yang diperkirakan berasal bagian luar dimana terdapat lipatan dari tube atau dari bagian ulir tutup tube). Jika terdapat bocoran pada satu tube tetapi tidak lebih dari satu tube; ulangi pengujian dengan tambahan 20 tube salep. Pengujian memenuhi syarat jika tidak ada satupun kebocoran diamati dari 10 tube uji pertama, atau kebocoran yang diamati tidak lebih dari satu dari 30 tube yang diuji.

UJI WAKTU HANCUR <1251>

Uji ini dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet atau kapsul digunakan sebagai tablet isap atau dikunyah atau dirancang untuk pelepasan kandungan obat secara bertahap dalam jangka waktu tertentu atau melepaskan obat dalam dua periode berbeda atau lebih dengan jarak waktu yang jelas di antara periode pelepasan tersebut. Tetapkan jenis sediaan yang akan diuji dari etiket serta dari pengamatan dan gunakan prosedur yang tepat untuk 6 unit sediaan atau lebih.

Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan, yang tertinggal pada kasa alat uji merupakan massa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas. Kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut.

Alat

Alat terdiri atas suatu rangkaian keranjang, gelas piala berukuran 1000 ml, dengan tinggi 138 - 160 mm dan diameter dalam 97 - 115 mm, thermostat untuk memanaskan cairan media antara 35° - 39° dan alat untuk menaikturunkan keranjang dalam cairan media pada frekuensi yang tetap antara 29 - 32 kali per menit melalui jarak tidak kurang dari 53 mm dan tidak lebih dari 57 mm. Volume cairan dalam wadah sedemikian sehingga pada titik tertinggi gerakan ke atas, kawat kasa berada paling sedikit 15 mm di bawah permukaan cairan dan pada gerakan ke bawah berjarak tidak kurang dari 25 mm dari dasar wadah. Waktu yang diperlukan bergerak ke atas adalah sama dengan waktu yang diperlukan untuk

bergerak ke bawah dan perubahan pada arah gerakan merupakan perubahan yang halus, bukan gerakan yang tiba-tiba dan kasar. Rangkaian keranjang bergerak vertikal sepanjang sumbunya, tanpa gerakan horizontal yang berarti atau gerakan sumbu dari posisi vertikalnya.

Rangkaian keranjang Rangkaian keranjang terdiri atas 6 tabung transparan yang kedua ujungnya terbuka, masing-masing dengan panjang $77,5\pm 2,5$ mm, diameter dalam 20,7 - 23 mm dan tebal dinding 1,0 - 2,8 mm, tabung-tabung ditahan pada posisi vertikal oleh dua lempengan plastik, masing-masing dengan diameter 88 - 92 mm, tebal 5 - 8,5 mm, dengan enam buah lubang, masing-masing berdiameter 22 - 26 mm dan berjarak sama dari pusat lempengan maupun antara lubang satu dengan lainnya. Pada permukaan bawah lempengan dipasang suatu kasa baja tahan karat berukuran 10 mesh nomor 23 (0,025 inci). Bagian-bagian alat dirangkai dan dikencangkan oleh tiga buah baut melalui kedua lempengan plastik. Suatu alat pengait dipasang pada alat yang menaikturunkan rangkaian keranjang melalui satu titik pada sumbunya, digunakan untuk menggantungkan rangkaian keranjang.

Rancangan rangkaian keranjang dapat sedikit berbeda asalkan spesifikasi tabung kaca dan ukuran kasa dipertahankan.

Cakram Penggunaan cakram hanya diijinkan apabila tertera pada masing-masing monografi. Tiap tabung mempunyai cakram berbentuk silinder dengan perforasi, tebal $9,5\pm 0,15$ mm dan diameter $20,7\pm 0,15$ mm. Cakram dibuat dari bahan plastik transparan yang sesuai, mempunyai bobot jenis antara 1,18 - 1,20. Terdapat lima lubang berukuran $2\pm 0,1$ mm yang tembus dari atas ke bawah, salah satu lubang melalui sumbu silinder, sedangkan lubang lain paralel terhadapnya dengan radius jarak $6\pm 0,2$ mm. Pada sisi silinder terdapat 4 lekukan dengan jarak sama berbentuk V yang tegak lurus terhadap ujung silinder. Sisi paralel trapesoid pada dasar mempunyai panjang $1,6\pm 0,1$ mm dan ujung bawah terletak 1,5 - 1,8 mm dari keliling silinder. Sisi paralel pada bawah silinder mempunyai panjang $9,4\pm 0,2$ mm, dan tengahnya terletak pada kedalaman $2,6\pm 0,1$ mm dari keliling silinder. Seluruh permukaan cakram licin. Jika penggunaan cakram dicantumkan dalam masing-masing monografi, tambahkan cakram pada masing-masing tabung dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur*.

Prosedur

Tablet tidak bersalut Masukkan 1 tablet pada masing-masing 6 tabung dari keranjang, jika dinyatakan masukkan 1 cakram pada tiap tabung. Jalankan alat, gunakan air bersuhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$ sebagai media kecuali dinyatakan menggunakan cairan lain dalam masing-masing monografi. Pada akhir batas waktu seperti tertera pada monografi, angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12

tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Tablet bersalut bukan enterik

Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*, amati tablet dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Tablet salut enterik Masukkan 1 tablet pada masing-masing 6 tabung dari keranjang, bila tablet mempunyai salut gula yang dapat larut, celupkan keranjang dalam air pada suhu kamar selama 5 menit.

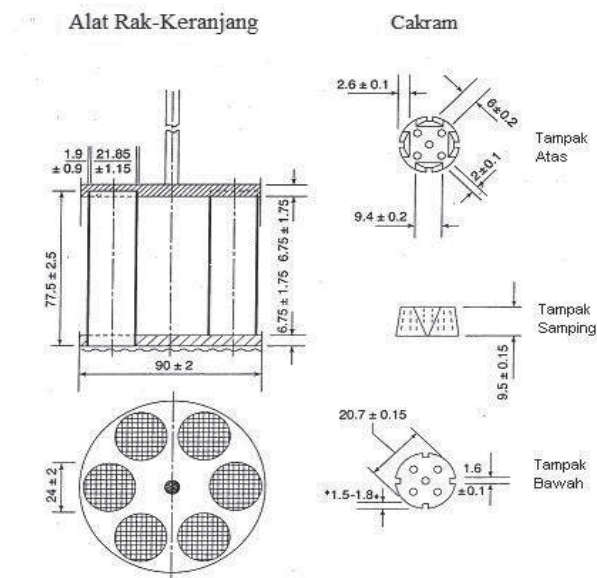
Tanpa menggunakan cakram jalankan alat, gunakan cairan lambung buatan LP bersuhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$ sebagai media. Setelah alat dijalankan selama satu jam, angkat keranjang dan amati semua tablet: tablet tidak hancur, retak, atau menjadi lunak. Jalankan alat, gunakan cairan usus buatan LP bersuhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$ sebagai media, selama jangka waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet hancur sempurna. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Tablet bukal Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*. Setelah 4 jam, angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet harus hancur. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Tablet sublingual Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*. Amati tablet dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi: semua tablet harus hancur. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Kapsul gelatin keras Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*, tanpa menggunakan cakram. Sebagai pengganti cakram digunakan suatu kasa berukuran 10 mesh seperti yang diuraikan pada rangkaian keranjang, kasa ini ditempatkan pada permukaan lempengan atas dari rangkaian keranjang. Amati kapsul dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi, semua kapsul hancur, kecuali bagian dari cangkang kapsul. Bila 1 kapsul atau 2 kapsul tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 kapsul lainnya: tidak kurang 16 dari 18 kapsul yang diuji harus hancur sempurna.

Kapsul gelatin lunak Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Kapsul gelatin keras*.



VOLUME TERPINDAHKAN <1261>

Uji berikut dirancang sebagai jaminan bahwa cairan oral yang dikemas dengan volume yang tertera pada etiket tidak lebih dari 250 ml, yang tersedia dalam bentuk sediaan cair atau sediaan cair yang dikonsitusi dari bentuk padat dengan penambahan bahan pembawa tertentu dengan volume yang ditentukan, jika dipindahkan dari wadah asli, akan memberikan volume terpindahkan sediaan seperti tertera pada etiket. Uji ini tidak ditujukan untuk sediaan wadah dosis tunggal, jika dalam monografi tertera *Keseragaman sediaan* <911>.

PERSIAPAN UJI

Untuk penetapan volume terpindahkan, pilih tidak kurang dari 30 wadah, dan selanjutnya ikuti prosedur berikut untuk bentuk sediaan tersebut.

Larutan oral, suspensi oral dan bentuk sediaan cairan oral lain Kocok isi dari 10 wadah satu persatu.

Serbuk dalam wadah dosis ganda yang mencantumkan penandaan volume untuk cairan oral yang dihasilkan bila serbuk dikonsitusi dengan sejumlah pembawa seperti tertera pada etiket Konstitusi 10 wadah dengan volume pembawa seperti tertera pada etiket, ukur saksama, dan kocok satu per satu.

PROSEDUR

Tuang perlahan-lahan isi dari tiap wadah ke dalam gelas ukur tidak lebih dari dua setengah kali volume yang diukur dan telah dikalibrasi, secara hati-hati untuk menghindari pembentukan gelembung udara pada waktu penuangan dan diamkan selama tidak lebih dari 30 menit untuk wadah dosis ganda dan 5 menit untuk wadah dosis tunggal kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Jika telah bebas dari gelembung udara, ukur volume dari tiap campuran. Untuk sediaan volume kecil yang dikemas dalam wadah dosis tunggal, volume dapat dihitung sebagai berikut: (1) keluarkan isi dari wadah ke dalam wadah yang sesuai dan telah ditara (biarkan mengalir sampai tidak lebih dari 5 detik); (2) tentukan bobot isi dari wadah; dan (3) hitung volume setelah penetapan bobot jenis.

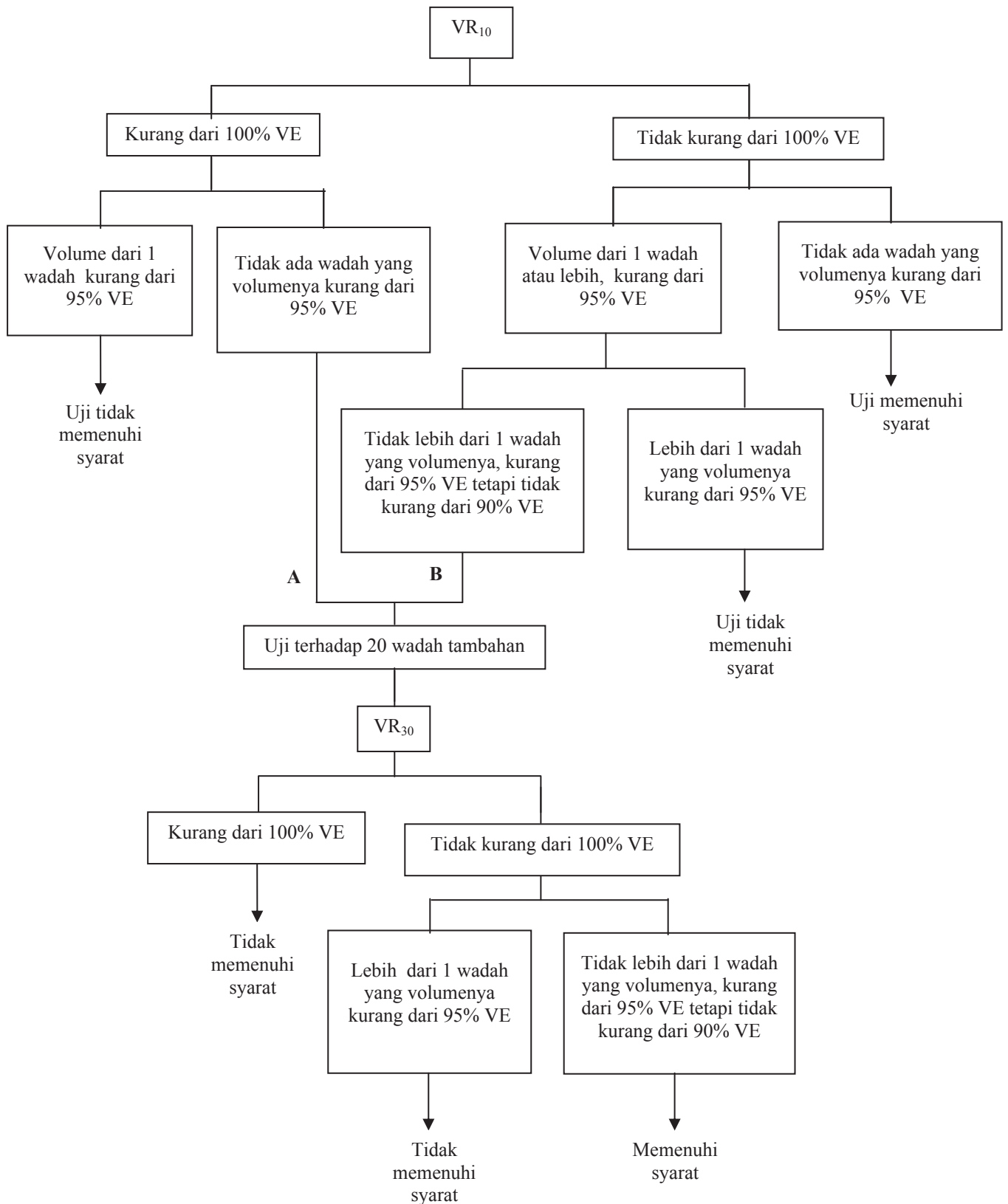
KRITERIA PENERIMAAN

Gunakan kriteria berikut untuk menentukan pemenuhan syarat uji.

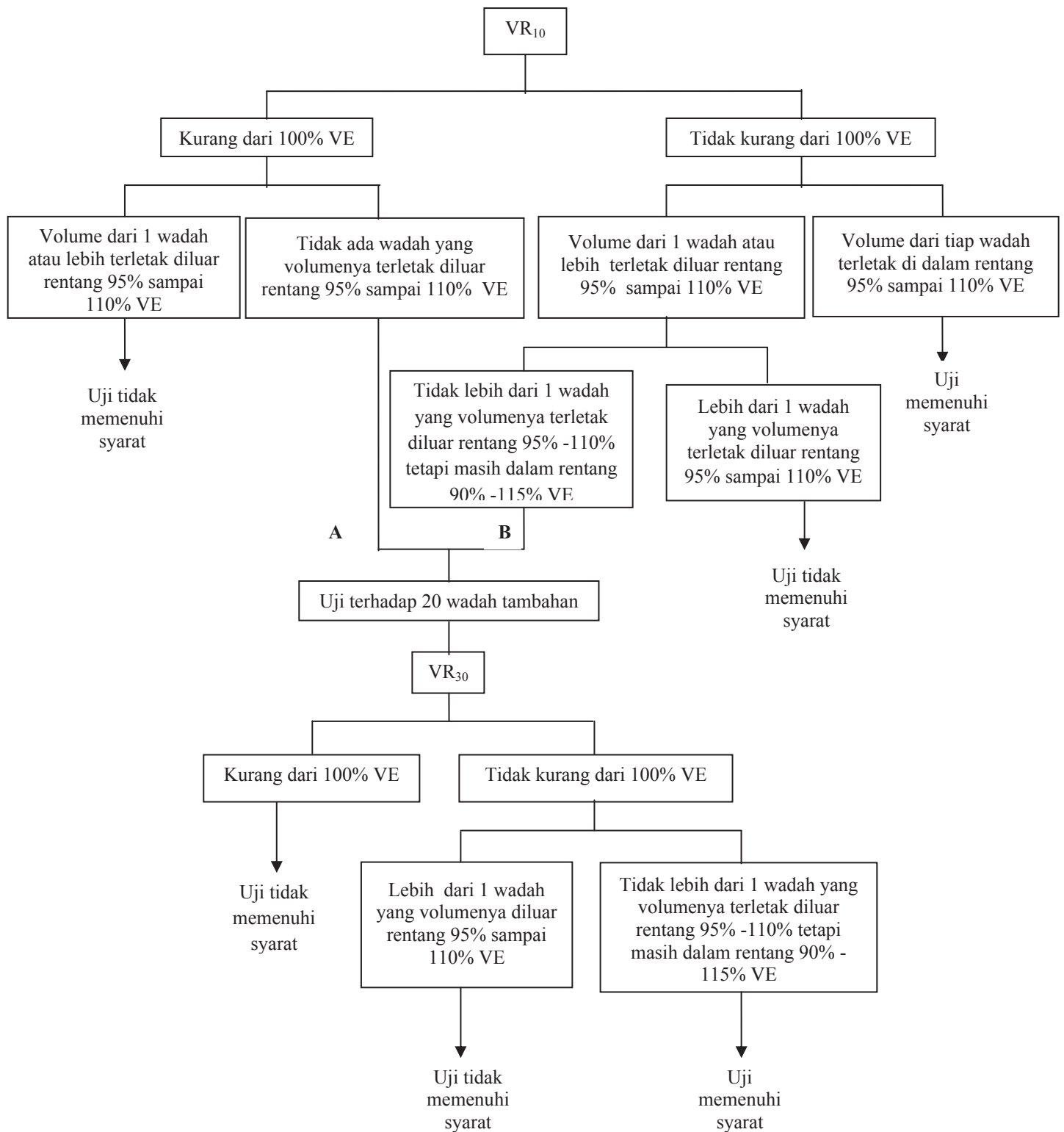
Untuk sediaan wadah dosis ganda Memenuhi syarat seperti tertera pada *Gambar 1*. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan tidak ada satu wadahpun volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada etiket. Jika A adalah volume rata-rata kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, tetapi tidak ada satu wadahpun volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada etiket, atau B adalah volume rata-rata tidak kurang dari 100% dan tidak lebih dari satu wadah yang volumenya kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada etiket, lakukan uji terhadap

20 wadah tambahan. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, dan volume cairan yang diperoleh tidak lebih dari satu dari 30 wadah yang volumenya kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada etiket.

Untuk sediaan wadah dosis tunggal Memenuhi syarat seperti tertera pada *Gambar 2*. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan volume dari masing-masing wadah dari 10 wadah terletak dalam rentang 95% - 110% dari volume yang tertera pada etiket. Jika A adalah volume rata-rata kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, tetapi tidak ada satu wadah pun volumenya terletak diluar rentang 95% - 110% dari volume yang tertera pada etiket, atau B adalah volume rata-rata tidak kurang dari 100% dan tidak lebih dari satu wadah yang volumenya diluar rentang 95% - 110%, tetapi dalam rentang 90% sampai 115%, lakukan uji terhadap 20 wadah tambahan. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, dan tidak lebih dari satu dari 30 wadah volumenya diluar rentang 95% sampai 110%, tetapi masih dalam rentang 90% - 115% dari volume yang tertera pada etiket.



Gambar 1. Alur skema untuk wadah dosis ganda (VR = Volume rata-rata, VE = Volume yang tertera pada etiket).



Gambar 2 Alur skema untuk wadah dosis tunggal (VR = Volume rata-rata; VE = Volume yang tertera pada etiket).

WADAH <1271>

WADAH KACA

Wadah kaca untuk penggunaan farmasi adalah wadah yang kontak langsung dengan sediaan farmasi. Kaca yang digunakan untuk wadah sediaan farmasi terbuat dari kaca borosilikat (netral) atau kaca soda kapur. Kaca borosilikat mengandung sejumlah oksida borat, aluminium oksida, alkali dan/atau oksida alkali dan oksida alkali tanah. Kaca borosilikat mempunyai ketahanan hidrolitik tinggi, karena sifat khas komposisi kimia kaca tersebut; kaca ini dikelompokkan sebagai kaca Tipe I. Kaca soda kapur adalah kaca silika yang mengandung oksida logam alkali. Kaca soda kapur mengandung ketahanan hidrolitik menengah karena sifat khas komposisi kimia kaca tersebut; kaca ini dikelompokkan sebagai kaca Tipe III. Permukaan bagian dalam wadah kaca dapat dilapisi, misalnya untuk meningkatkan ketahanan hidrolitik. Pelapisan wadah kaca Tipe III dapat meningkatkan ketahanan hidrolitik dari menengah ke tingkat lebih tinggi, sehingga terjadi perubahan pengelompokkan menjadi kaca Tipe II.

Permukaan luar wadah kaca dapat dilapisi untuk mengurangi gesekan atau untuk perlindungan terhadap abrasi atau pecah. Pelapisan permukaan luar tidak kontak dengan permukaan dalam wadah. Untuk melindungi isi dari cahaya, kaca dapat diberi warna atau diberi lapisan pada permukaan luar. Beberapa wadah memenuhi persyaratan *Transmisi cahaya* pada *Uji Kinerja Wadah* <1281>. Wadah jernih atau tidak berwarna atau tembus cahaya dapat dibuat tidak tembus cahaya dengan menggunakan lapisan buram (seperti tertera pada *Wadah tahan cahaya* dalam *Pengawet, Pengemas, Penyimpanan dan Penandaan* pada *Ketentuan Umum*) dikecualikan dari persyaratan *Transmisi Cahaya*.

Mutu wadah kaca ditentukan dengan pengukuran ketahanan terhadap bahan kimia. Sebagai tambahan, wadah Tipe I untuk sediaan parenteral mengandung air, dilakukan uji pelepasan arsen, dan terhadap wadah kaca berwarna dilakukan uji terhadap *Transmisi Cahaya*.

Ketahanan Bahan Kimia

Uji berikut ini dirancang untuk menetapkan daya tahan wadah kaca baru (yang belum pernah digunakan) terhadap air. Tingkat ketahanan ditentukan oleh jumlah alkali yang dilepaskan dari kaca karena pengaruh media pada kondisi yang telah ditentukan. Jumlah alkali yang dilepaskan sangat kecil pada kaca dengan ketahanan yang lebih tinggi, sehingga memerlukan perhatian terhadap semua rincian uji dan perlu digunakan alat dengan mutu dan ketelitian tinggi. Pengujian harus dilakukan di ruangan yang relatif bebas dari asap dan debu berlebihan.

Tipe kaca Wadah kaca yang sesuai untuk kemasan sediaan farmasi diklasifikasikan seperti tertera pada

Tabel 1 berdasarkan uji pada bab ini. Wadah Tipe I kaca borosilikat umumnya digunakan untuk sediaan parenteral. Wadah kaca Tipe I atau kaca Tipe II (seperti kaca soda kapur yang didealkalisasi dengan cara yang sesuai), biasanya digunakan untuk kemasan sediaan parenteral bersifat asam dan netral. Wadah kaca Tipe I atau wadah kaca Tipe II (kesesuaian ditunjukkan dengan data stabilitas) digunakan untuk sediaan parenteral bersifat alkali. Wadah Tipe III kaca soda kapur biasanya tidak digunakan untuk sediaan parenteral, kecuali jika data uji stabilitas yang sesuai menunjukkan bahwa kaca Tipe III tersebut memenuhi syarat untuk sediaan parenteral.

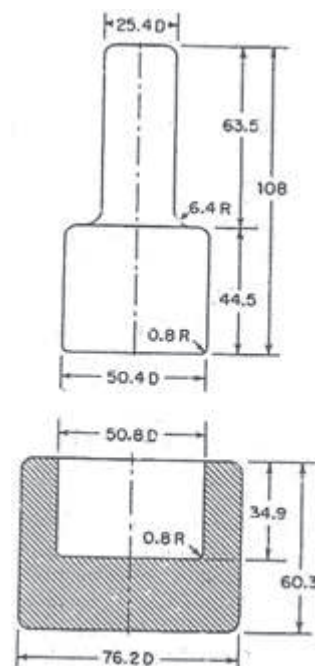
Tabel 1 Tipe Kaca

Tipe	Uraian umum	Tipe Uji
I	Kaca borosilikat, ketahanan tinggi	Serbuk kaca
II	Kaca soda kapur berlapis	Ketahanan terhadap air
III	Kaca soda kapur	Serbuk kaca

Alat

OTOKLAF Gunakan otoklaf yang mampu mempertahankan suhu $121 \pm 2,0^\circ$, dilengkapi dengan termometer, pengukur tekanan, pengatur ventilasi, dan rak yang cukup untuk menampung tidak kurang 12 wadah uji di atas permukaan air.

LUMPANG DAN ALU Gunakan lumpang dan alu terbuat dari baja diperkeras yang dibuat menurut spesifikasi pada Gambar 1.



Gambar 1. Lumpang dan alu untuk menerbukkan kaca

ALAT LAIN Pengayak terbuat dari baja tahan karat ukuran 20,3 cm yaitu nomor 20, 40 dan 50, dilengkapi dengan penampung dan tutup (seperti tertera pada *Pengayak dan derajat halus serbuk* <1141>); labu Erlenmeyer 250 ml terbuat dari kaca tahan lekang seperti yang ditetapkan; palu 900 g; magnet permanen; desikator dan peralatan volumetrik secukupnya.

Pereaksi

AIR KEMURNIAN TINGGI Air yang digunakan pada uji ini mempunyai konduktivitas tidak lebih dari 0,15 μS per cm, penetapan dilakukan dalam sel pada suhu 25°, sesaat sebelum digunakan. Pastikan juga bahwa air tidak dicemari oleh tembaga atau produk terbuat dari tembaga (seperti pipa, cemar atau wadah penampung tembaga). Air ini dapat dibuat dengan melewati air suling melalui tabung deionisasi berisi campuran resin kualitas nuklir, kemudian melalui membran ester selulosa yang mempunyai porositas tidak lebih dari 0,45 μm . Tidak boleh menggunakan pipa tembaga. Bilas saluran sebelum air dibagikan ke dalam bejana. Jika persyaratan konduktivitas tidak dapat dipenuhi, ganti tabung deionisasi.

AIR BEBAS KARBONDIOKSIDA Gunakan *Air bebas karbon dioksida P*. **LARUTAN MERAH METIL** (*Uji Serbuk Kaca dan Ketahanan air pada 121°*) Larutkan 24 mg *natrium merah metil P* dalam *Air murni* hingga 100 ml. Jika perlu, netralkan larutan dengan *natrium hidroksida* 0,02 N atau asamkan dengan asam sulfat 0,02 N. Titrasi 100 ml *Air kemurnian tinggi* yang mengandung 5 tetes indikator, diperlukan tidak lebih dari 0,020 ml *natrium hidroksida* 0,020 N untuk mengubah warna indikator, dan ini terjadi pada pH 5,6.

LARUTAN MERAH METIL (*Uji Permukaan Kaca*) Larutkan 50 mg *merah metil P* dalam 1,86 ml *natrium hidroksida* 0,1 M dan 50 ml *etanol 96% P* dan encerkan hingga 100 ml *Air murni*. Untuk uji sensitifitas, tambahkan 100 ml *Air bebas karbon dioksida P* dan 0,05 ml asam klorida 0,02 M ke dalam 0,1 ml larutan merah metil: diperlukan tidak lebih dari 0,1 ml *natrium hidroksida* 0,1 M untuk mengubah warna menjadi kuning. Perubahan warna: pH 4,4 (merah) menjadi pH 6,0 (kuning).

Uji Serbuk Kaca

Pilih secara acak enam atau lebih wadah, bilas dengan *Air murni*, keringkan dengan aliran udara kering dan bersih. Gerus wadah menjadi pecahan berukuran lebih kurang 25 mm, kemudian bagi lebih kurang 100 g pecahan kaca yang sudah digerus secara kasar menjadi 3 bagian yang lebih kurang sama, dan masukkan satu bagian ke dalam lumpang khusus. Dengan alu pada tempatnya, gerus kaca dengan cara menggosok 3 atau 4 kali dengan palu. Pasang pengayak, ayak serbuk kaca melalui pengayak nomor 20. Ulangi hal yang sama untuk setiap bagian dari dua bagian lain, kosongkan

lumpang setiap kali ke dalam pengayak nomor 20. Goyang pengayak sebentar, kemudian pindahkan kaca dari pengayak nomor 20 dan pengayak nomor 40, gerus kembali dan ayak lagi seperti sebelumnya. Ulangi kembali penggerusan dan pengayakan. Kosongkan wadah penampung, pasang susunan pengayak, dan goyang secara mekanik selama 5 menit atau dengan tangan untuk waktu yang setara. Pindahkan bagian yang tersisa pada pengayak nomor 50, yang bobotnya harus lebih dari 10 g, ke dalam wadah bertutup, dan simpan dalam desikator sampai saat pengujian.

Sebarikan contoh pada selembar kertas kaca dan lewatkan magnet melalui contoh tersebut untuk menghilangkan partikel besi yang terikut selama penggerusan. Masukkan contoh ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml terbuat dari kaca tahan bahan kimia, dan cuci 6 kali, tiap kali dengan 30 ml bagian *aseton P*, goyang setiap kali selama lebih kurang 30 detik dan dengan hati-hati, enaptuankan aseton. Setelah dicuci, contoh harus bebas dari gumpalan serbuk kaca dan permukaan butiran praktis harus bebas dari pengaruh partikel halus yang melekat. Keringkan labu dan isi pada suhu 140° selama 20 menit, masukkan butiran ke dalam botol timbang dan dinginkan dalam desikator. Gunakan contoh uji dalam waktu 48 jam setelah pengeringan.

Prosedur Timbang saksama 10,00 g contoh uji, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml yang sebelumnya telah didigesti dengan *Air kemurnian tinggi* di dalam tangas air pada suhu 90° selama tidak kurang dari 24 jam atau pada suhu 121° selama 1 jam. Tambahkan 50,0 ml *Air kemurnian tinggi* ke dalam labu dan ke dalam labu lain untuk blangko. Tutup semua labu dengan gelas piala terbuat dari borosilikat yang sebelumnya sudah diperlakukan seperti pada labu, dengan ukuran sedemikian hingga dasar gelas piala menyentuh bagian tepi labu. Letakkan wadah dalam otoklaf, dan tutup hati-hati, biarkan lubang ventilasi terbuka. Panaskan hingga uap keluar dan lanjutkan pemanasan selama 10 menit. Tutup lubang ventilasi dan atur suhu pada 121°, diperlukan 19 - 23 menit untuk mencapai suhu yang diinginkan. Pertahankan suhu pada 121°±2,0° selama 30 menit. Kurangi panas hingga otoklaf mendingin dan mencapai tekanan atmosfer dalam 38 - 46 menit, jika perlu buka lubang ventilasi untuk mencegah terjadinya hampa udara. Dinginkan segera labu dalam air mengalir, enaptuankan air dari labu ke dalam labu bersih yang sesuai, dan cuci sisa serbuk kaca empat kali, tiap kali dengan 15 ml *Air kemurnian tinggi*, kumpulkan hasil cucian. Tambahkan 5 tetes *Larutan merah metil*, dan titrasi segera dengan *asam sulfat* 0,020 N LV. Jika volume larutan titran diperkirakan kurang dari 10 ml, gunakan buret mikro. Catat volume *asam sulfat* 0,020 N LV yang digunakan untuk menetralkan ekstrak dari 10 g contoh uji, lakukan titrasi blangko. Volume tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel 2* untuk tipe kaca yang diuji.

Tabel 2 Batas uji untuk Uji serbuk kaca

Tipe	Uraian umum ^{a)}	Tipe uji	Batas	
			Ukuran ^{b)} , ml	volume asam 0,020 N (ml)
I	Kaca borosilikat, ketahanan tinggi	Serbuk kaca	semua	1,0
III	Kaca soda-kapur	Serbuk kaca	semua	8,5

^{a)}pemerian wadah untuk tipe kaca ini biasanya tersedia

^{b)}ukuran menunjukkan kapasitas berlebih dari wadah

Uji Permukaan Kaca

Penentuan volume pengisian Volume pengisian adalah volume *Air murni* yang diisi ke dalam wadah. Untuk vial dan botol, volume pengisian adalah 90% dari kapasitas penuh. Untuk ampul volume ini sampai setinggi bahu.

Vial dan botol Pilih secara acak 6 wadah dari lot sampel, atau 3 jika kapasitas lebih dari 100 ml, dan hilangkan kotoran atau cemar. Timbang wadah kosong dengan ketepatan 0,1 g. Letakkan wadah pada permukaan horizontal, isi dengan *Air murni* pada lebih kurang tepi lingkaran, hindari masuknya gelembung udara. Atur garis permukaan cairan penuh. Timbang wadah yang sudah diisi untuk memperoleh massa dari air, nyatakan pada 2 desimal untuk wadah yang mempunyai volume kurang atau sama dengan 30 ml, dan nyatakan dalam 1 desimal untuk wadah yang mempunyai volume lebih dari 30 ml. Hitung nilai rerata kapasitas penuh dalam ml, dan kalikan dengan 0,9. Volume ini, dinyatakan dalam satu desimal adalah volume pengisian untuk lot wadah.

Ampul Letakkan tidak kurang dari 6 ampul kering pada bidang rata, permukaan horisontal dan isi dengan *Air murni* melalui buret sampai air mencapai titik A, yaitu posisi badan ampul menurun pada bahu ampul (seperti tertera pada *Gambar 2*). Baca kapasitas, nyatakan dalam 2 desimal dan hitung nilai reratanya. Volume pengisian untuk lot ampul tertentu, dinyatakan dalam 1 desimal. Volume pengisian dapat juga ditetapkan dengan penimbangan.



Gambar 2. Volume pengisian ampul (sampai titik A)

Uji Lakukan penetapan pada wadah yang tidak digunakan. Volume cairan uji diperlukan untuk penetapan akhir ditunjukkan seperti yang tertera pada *Tabel 3*.

Tabel 3 Volume Cairan Uji dan Volume Titran

Volume pengisian (ml)	Volume cairan untuk satu titrasi (ml)	Jumlah titrasi
Hingga 3	25,0	1
Diatas 3 dan sampai 30	50,0	2
Diatas 30 dan sampai 100	100,0	2
Diatas 100	100,0	3

Pencucian Sebelum penetapan, bersihkan cemar atau debu. Sesaat sebelum pengujian, bilas masing-masing wadah secara hati-hati sedikitnya dua kali dengan *Air murni*, dan diamkan. Segera sebelum uji, kosongkan wadah, bilas satu kali dengan *Air murni*, kemudian dengan *Air bebas karbondioksida* dan biarkan mengering. Lakukan prosedur pengeringan dari pembilasan pertama dalam waktu tidak kurang dari 20 menit dan tidak lebih dari 25 menit. Panaskan ampul tertutup dalam tangas air atau dalam oven udara panas pada suhu lebih kurang 50° selama lebih kurang 2 menit sebelum dibuka. Jangan dibilas sebelum uji.

Pengisian dan Pemanasan Wadah diisi dengan *Air bebas karbon dioksida* sampai volume pengisian. Wadah dalam bentuk tabung atau siring pra pengisian ditutup dengan cara yang sesuai dengan bahan yang tidak mengganggu pengujian. Masing-masing wadah, termasuk ampul ditutup dengan bahan inert seperti kaca netral atau aluminium foil yang sebelumnya dibilas dengan *Air murni*. Letakkan wadah ke dalam otoklaf.

Letakkan keranjang dalam otoklaf, tidak menyentuh air. Tutup otoklaf dan lakukan prosedur sebagai berikut:

1. panaskan hingga suhu 100° dan biarkan uap keluar dari lubang ventilasi selama 10 menit;
2. tutup lubang ventilasi dan tingkatkan suhu dari 100° - 121° dengan kecepatan 1° per menit;
3. pertahankan suhu pada 121°±1° selama 60±1 menit;
4. turunkan suhu dari 121° - 100° dengan kecepatan 0,5° per menit, buka lubang ventilasi untuk mencegah hampa udara;
5. jangan membuka otoklaf sebelum didinginkan hingga 95°;
6. keluarkan wadah dari otoklaf, tempatkan dalam tangas air pada 80° dan alirkan air kran dingin, jaga sehingga air tidak kontak dengan tutup aluminium foil yang longgar untuk menghindari kontaminasi larutan ekstraksi;
7. waktu pendinginan tidak lebih dari 30 menit.

Larutan ekstraksi dianalisis dengan titrasi menurut cara berikut ini.

Metode Lakukan titrasi dalam waktu 1 jam setelah wadah dikeluarkan dari otoklaf.

Gabungkan cairan yang diperoleh dari wadah dan campur. Masukkan volume seperti tertera pada *Tabel 3* ke dalam labu tentukur. Masukkan volume sama *Air bebas karbondioksida* ke dalam labu ke dua sebagai blangko. Tambahkan 0,05 ml *Larutan merah metil* ke dalam masing-masing labu untuk tiap 25 ml cairan. Titrasi blangko dengan asam klorida 0,01 M. Titrasi cairan uji dengan asam yang sama sampai warna larutan sama dengan warna blangko. Kurangi nilai yang diperoleh dari titrasi blangko dari nilai yang diperoleh untuk cairan uji, dan nyatakan dalam ml asam klorida 0,01 M per 100 ml. Nyatakan nilai titrasi kurang dari 1,0 ml dalam 2 desimal dan nilai titrasi lebih atau sama dengan 1,0 ml dalam 1 desimal.

Batas Hasil atau rerata hasil jika lebih dari satu titrasi dilakukan adalah tidak lebih besar dari nilai yang dinyatakan dalam *Tabel 4*.

Tabel 4 Batas uji untuk uji permukaan kaca

Volume pengisian (ml)	Volume maksimum HCl 0,01 M per 100 ml cairan uji (ml)	
	Tipe I dan II	Tipe III
Sampai 1	2,0	20,0
Diatas 1 - 2	1,8	17,6
Di atas 2 - 5	1,3	13,2
Di atas 5 - 10	1,0	10,2
Di atas 10 - 20	0,80	8,1
Di atas 20 - 50	0,60	6,1
Di atas 50 - 100	0,50	4,8
Di atas 100 - 200	0,40	3,8
Di atas 200 - 500	0,30	2,9
Di atas 500	0,20	2,2

Ketahanan Terhadap Air pada suhu 121°

Pilihan Uji Ketahanan Air pada suhu 121° dapat diterapkan pada mutu kaca Tipe II.

Pilih secara acak 3 atau lebih wadah, bilas dua kali dengan *Air kemurnian tinggi*.

Prosedur Isi masing-masing wadah dengan *Air kemurnian tinggi* hingga 90% dari kapasitas penuh, dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Uji serbuk kaca*, mulai dari “Tutup semua labu”, kecuali waktu pemanasan otoklaf menjadi 60 menit bukan 30 menit, dan akhiri dengan “untuk mencegah terjadinya hampa udara”. Kosongkan isi dari 1 atau lebih wadah ke dalam gelas ukur 100 ml, dalam hal wadah yang lebih kecil, gabungkan isi dari beberapa wadah untuk memperoleh volume 100 ml. Masukkan gabungan contoh ke dalam labu tentukur 250-ml terbuat dari kaca tahan bahan kimia, tambah 5 tetes *Larutan merah metil*, dan titrasi selagi hangat, dengan *asam sulfat 0,020 N LV*. Selesaikan titrasi dalam waktu 60 menit sesudah otoklaf dibuka. Catat volume *asam sulfat 0,020 N LV* yang digunakan, lakukan titrasi blangko menggunakan 100 ml *Air kemurnian tinggi* pada suhu sama dan dengan jumlah

indikator yang sama. Volume tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel 5*.

Tabel 5 Batas uji ketahanan terhadap air pada suhu 121°

Tipe	Uraian umum ^{a)}	Tipe uji	Batas	
			Ukuran ^{b)} ml	Volume asam 0,020 N (ml)
II	Kaca soda-kapur yang dilapisi	Ketahanan terhadap air	100 atau kurang	0,7
			Lebih dari 100	0,2

^{a)}pemerian wadah untuk tipe kaca ini biasanya tersedia

^{b)}ukuran menunjukkan kapasitas penuh dari wadah

Arsen

Arsen <321> Tidak lebih dari 0,1 bpj; sebagai larutan uji gunakan 35 ml air dari satu wadah kaca Tipe I atau untuk wadah lebih kecil 35 ml isi gabungan beberapa wadah kaca Tipe I, lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Ketahanan terhadap air pada suhu 121°*.

WADAH PLASTIK

Bagian ini menetapkan standar untuk bahan dan komponen plastik yang digunakan dalam kemasan medis (farmasi, biologi, suplemen makanan, dan alat kesehatan). Definisi yang diterapkan pada bagian ini tertera pada *Pengawet, Pengemas, Penyimpanan, dan Penandaan* dalam *Ketentuan Umum*. Standar dan uji sifat fungsional dari wadah dan komponennya seperti tertera pada *Uji Kinerja Wadah <1281>*.

Artikel plastik diidentifikasi dan dikarakterisasi menggunakan spektroskopi inframerah dan “*differential scanning calorimetry*”. Derajat uji berdasarkan pada apakah wadah kontak langsung dengan sediaan obat atau tidak, dan risiko berdasarkan pada rute pemberian obat.

Plastik yang dibuat dari campuran polimer homolog, mempunyai rentang bobot molekul tertentu. Plastik dapat mengandung bahan lain seperti sisa proses polimerisasi, plastisizer, penstabil, antioksidan, pewarna dan pelincir. Semua bahan tersebut harus memenuhi persyaratan untuk kontak dengan makanan. Faktor seperti komposisi plastik, proses dan prosedur pencucian, penanganan permukaan, media kontak, tinta, perekat, penyerapan dan permeabilitas pengawet, dan kondisi penyimpanan dapat juga mempengaruhi kesesuaian plastik untuk penggunaan khusus. Uji ekstraksi dirancang untuk mengkarakterisasi komponen yang terekstraksi dan identifikasi kemungkinan migrasi. Derajat atau tingkat pengujian untuk komponen yang terekstraksi tergantung pada maksud penggunaan dan derajat risiko dampak merugikan pada efikasi sediaan (farmasi, biologi, suplemen makanan, atau alat

kesehatan). Uji ekstraksi untuk resin spesifik terdapat dalam bagian polietilen, polipropilen, polipropilen tereftalat, dan polipropilen tereftalat G. Seluruh uji plastik lain tertera pada *Uji Fisikokimia* dalam *Metode Uji*. Lakukan uji *Kapasitas Dapar* hanya apabila wadah dimaksudkan untuk sediaan cair.

Komponen plastik yang digunakan untuk sediaan risiko tinggi, seperti untuk inhalasi, sediaan parenteral dan sediaan mata diuji menggunakan *Uji Biologi* dalam bagian *Metode Uji*.

Wadah plastik yang dimaksudkan untuk pengemasan produk sediaan parenteral harus memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Uji Biologi* dan *Uji Fisikokimia* dalam *Metode Uji*. Standar juga berlaku untuk wadah polietilen yang digunakan untuk mengemas bentuk sediaan oral kering yang tidak ditujukan untuk dikonsultasi menjadi larutan.

WADAH POLIETILEN

Cakupan

Standar dan uji dalam bagian ini untuk mengkarakterisasi wadah dan komponennya dari wadah polietilen kerapatan rendah atau polietilen kerapatan tinggi dan wadah homopolimer atau resin kopolimer. Semua komponen polietilen diuji secara spektroskopi inframerah dan “*differential scanning calorimetry*”. Jika uji stabilitas telah dibuat untuk menetapkan tanggal kedaluwarsa dari suatu bentuk sediaan dalam wadah polietilen yang sesuai, maka wadah polietilen lain yang memenuhi persyaratan dapat digunakan untuk mengemas sediaan tersebut, jika dilakukan uji stabilitas yang sesuai untuk wadah alternatif, yang bertujuan untuk menjamin bahwa identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian bentuk sediaan dipertahankan selama periode penggunaan.

Latar belakang

Polietilen kerapatan tinggi dan kerapatan rendah adalah polimer rantai panjang yang disintesa dibawah kondisi panas dan tekanan terkendali, dengan bantuan katalis dengan tidak kurang dari 85,0% etilen dan tidak kurang dari 95,0% total olefin. Bahan olefin lain yang sering digunakan adalah butana, heksana, dan propilen. Polietilen kerapatan tinggi dan kerapatan rendah keduanya mempunyai spektrum serapan inframerah yang khusus untuk polietilen dan masing-masing mempunyai karakteristik sifat panas tertentu. Polietilen kerapatan tinggi mempunyai bobot jenis antara 0,941 dan 0,965 g per cm^3 . Polietilen kerapatan rendah mempunyai bobot jenis antara 0,850 dan 0,940 g per cm^3 . Sifat lain yang mempengaruhi mutu polietilen termasuk elastisitas, indeks leleh, ketahanan retak terhadap tekanan lingkungan dan derajat hablur sesudah pencetakan.

Polietilen Kerapatan Tinggi

Spektroskopi Inframerah Lakukan penetapan seperti tertera pada *Metode Uji* dalam *Pantulan ganda internal*. Spektrum serapan contoh menunjukkan pita serapan utama hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Polietilen Kerapatan Tinggi BPFI*.

“Differential Scanning Calorimetry” Lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* dalam *Metode Uji*. Termogram contoh sesuai dengan termogram *Polietilen Kerapatan Tinggi BPFI*, yang ditetapkan dengan cara yang sama dan suhu endoterm (pelelehan) dalam termogram contoh berbeda tidak lebih dari 6,0° dari pembandingan BPFI.

Logam berat dan residu tidak menguap Siapkan ekstrak contoh uji seperti tertera pada *Uji Fisikokimia* dalam *Metode Uji*, kecuali *Larutan uji* untuk masing-masing 20,0 ml *Media Ekstraksi* menjadi 60 cm^2 tanpa memperhatikan ketebalan.

LOGAM BERAT Wadah memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Logam Berat* dalam *Uji Fisikokimia* pada *Metode Uji*.

RESIDU TIDAK MENGUAP Lakukan penetapan seperti tertera pada *Residu tidak menguap* dalam *Uji Fisikokimia*, kecuali bahwa *Blangko* menggunakan pelarut yang sama pada kondisi uji berikut: perbedaan antara hasil yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Blangko* tidak lebih dari 12,0 mg jika digunakan air pada suhu 70° sebagai *Media ekstraksi*; tidak lebih dari 75,0 mg jika digunakan etanol pada suhu 70° sebagai *Media ekstraksi*; dan tidak lebih dari 100,0 mg jika digunakan heksan pada suhu 50° sebagai *Media ekstraksi*.

Polietilen yang digunakan sebagai wadah cairan oral Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kapasitas Dapar* dalam *Uji Fisikokimia* pada *Metode Uji*.

Polietilen Kerapatan Rendah

Spektroskopi Inframerah Lakukan penetapan seperti tertera pada *Pantulan ganda internal* dalam *Metode Uji*. Spektrum serapan contoh menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Polietilen Kerapatan Rendah BPFI*.

“Differential Scanning Calorimetry” Lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* dalam *Metode Uji*. Termogram contoh sesuai dengan termogram *Polietilen Kerapatan Rendah BPFI*, yang ditetapkan dengan cara yang sama dan suhu endoterm (pelelehan) dalam termogram contoh berbeda tidak lebih dari 8,0° dari pembandingan BPFI.

Logam berat dan residu tidak menguap Buat ekstrak contoh uji seperti tertera pada *Uji Fisikokimia* dalam *Metode Uji*, kecuali *Larutan uji* untuk masing-masing 20,0 ml *Media Ekstraksi* menjadi 60 cm^2 tanpa memperhatikan ketebalan.

LOGAM BERAT Wadah memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Logam Berat* dalam *Uji Fisikokimia* pada *Metode Uji*.

RESIDU TIDAK MENGUAP Lakukan penetapan seperti tertera pada *Residu tidak menguap* dalam *Uji Fisikokimia*, kecuali bahwa *Blangko* menggunakan pelarut yang sama pada kondisi uji berikut: perbedaan antara hasil yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Blangko* tidak lebih dari 12,0 mg jika digunakan air pada suhu 70° sebagai *Media ekstraksi*; tidak lebih dari 75,0 mg jika digunakan etanol pada suhu 70° sebagai *Media ekstraksi*; dan tidak lebih dari 350,0 mg jika digunakan heksan pada suhu 50° sebagai *Media ekstraksi*.

Polietilen yang digunakan sebagai wadah cairan oral Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kapasitas Dapar* dalam *Uji Fisikokimia* pada *Metode Uji*.

WADAH POLIPROPILEN

Cakupan

Standar dan uji dalam bagian ini untuk karakterisasi wadah polipropilen yang dibuat dari homopolimer atau kopolimer yang dapat dipertukarkan untuk kemasan bentuk sediaan padat kering dan sediaan cair oral yang sesuai. Jika uji stabilitas telah dilakukan untuk menetapkan tanggal kedaluwarsa dari suatu bentuk sediaan dalam wadah polipropilen yang sesuai, maka wadah polipropilen lain yang memenuhi persyaratan dapat digunakan untuk mengemas sediaan tersebut, jika dilakukan uji stabilitas yang sesuai untuk wadah alternatif, yang bertujuan untuk menjamin bahwa identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian bentuk sediaan dipertahankan selama periode penggunaan.

Latar belakang

Polimer propilen adalah polimer rantai panjang yang disintesa dari propilen atau propilen dan olefin lain pada kondisi pemanasan dan tekanan rendah terkendali, dengan bantuan katalisator. Contoh olefin lain yang umum digunakan adalah etilen dan butena. Polimer propilen, komponen yang digunakan untuk membuat polimer propilen dan komponen yang digunakan untuk membuat wadah harus memenuhi syarat yang berlaku.

Faktor seperti komposisi plastik, prosedur proses dan pencucian, media kontak, tinta, perekat, penyerapan dan permeabilitas pengawet, dan kondisi penyimpanan dapat juga mempengaruhi kesesuaian plastik untuk penggunaan khusus. Kesesuaian polipropilen tertentu harus ditetapkan dengan pengujian yang sesuai.

Polipropilen mempunyai spektrum serapan IR yang berbeda dan karakteristik sifat termal. Polipropilen mempunyai bobot jenis antara 0,880 dan 0,913 g per cm³. Sifat permeasi dari wadah polipropilen yang terbentuk dapat terpengaruh jika ada sisa polimer dasar yang tidak terikat, tergantung dari jumlah bahan dasar dalam produk akhir. Sifat lain yang dapat mempengaruhi kesesuaian polipropilen yang digunakan sebagai

kemasan sediaan obat adalah permeabilitas terhadap oksigen dan kelembapan, elastisitas, indeks leleh, ketahanan retak terhadap tekanan lingkungan dan derajat hablur sesudah pencetakan. Persyaratan dalam bab ini harus dipenuhi untuk jenis wadah yang telah dijelaskan tersebut jika digunakan untuk mengemas sediaan padat kering dan sediaan cair oral.

Spektroskopi Inframerah Lakukan penetapan seperti tertera pada *Pantulan ganda internal* dalam *Metode Uji*. Spektrum serapan contoh menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Polipropilen Homopolimer BPFI* atau kopolimer polipropilen baku.

"Differential Scanning Calorimetry" Lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* dalam *Metode Uji*. Suhu endoterm (pelelehan) dalam termogram contoh berbeda tidak lebih dari 6,0° dari *Polipropilen Homopolimer BPFI*. Suhu endoterm (pelelehan) dalam termogram contoh kopolimer polipropilen berbeda tidak lebih dari 12,0° dari kopolimer polipropilen baku.

Logam berat dan residu tidak menguap Buat ekstrak contoh seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Uji Fisikokimia* pada *Metode Uji*, kecuali untuk masing-masing 20,0 ml *Media Ekstraksi* menjadi 60 cm² tanpa memperhatikan ketebalan.

LOGAM BERAT Wadah memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Logam Berat* dalam *Uji Fisikokimia* pada *Metode Uji*.

RESIDU TIDAK MENGUAP Lakukan penetapan seperti tertera pada *Residu tidak menguap* dalam *Uji Fisikokimia* pada *Metode Uji*, kecuali bahwa *Blangko* menggunakan pelarut yang sama pada kondisi uji berikut: perbedaan antara hasil yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Blangko* tidak lebih dari 10,0 mg jika digunakan air pada suhu 70° sebagai *Media ekstraksi*; tidak lebih dari 60,0 mg jika digunakan etanol pada suhu 70° sebagai *Media ekstraksi*; dan tidak lebih dari 225,0 mg jika digunakan heksan pada suhu 50° sebagai *Media ekstraksi*. Wadah memenuhi persyaratan *Residu tidak menguap* untuk semua media ekstraksi tersebut. [Catatan Heksan dan etanol mudah terbakar. Ketika menguapkan pelarut ini, gunakan aliran udara dari penangas air; ketika mengeringkan residu, gunakan oven tahan ledak.]

Polipropilen yang digunakan sebagai wadah cairan oral Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kapasitas Dapar* dalam *Uji Fisikokimia* pada *Metode Uji*.

WADAH BOTOL POLIETILEN TEREFTALAT DAN POLIETILEN TEREFTALAT G

Cakupan

Standar dan pengujian dalam bab ini untuk karakterisasi botol-botol polietilen tereftalat (PET) dan polietilen tereftalat G (PETG) yang dapat dipertukarkan untuk kemasan bentuk sediaan oral cair yang sesuai. Uji stabilitas sudah dilakukan dalam menetapkan waktu kedaluwarsa dari bentuk sediaan oral cair tertentu dalam botol yang memenuhi syarat baik untuk botol PET maupun PETG, maka botol PET atau PETG lain yang memenuhi persyaratan dapat digunakan untuk mengemas sediaan tersebut, jika dilakukan uji stabilitas yang sesuai untuk botol alternatif, yang bertujuan untuk menjamin bahwa identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian bentuk sediaan dipertahankan selama periode penggunaan. Kesesuaian dari botol PET dan PETG tertentu untuk penggunaan dalam peracikan sediaan farmasi cair oral tertentu harus ditetapkan dengan uji yang sesuai.

Latar Belakang

Resin PET adalah polimer hablur rantai panjang yang dibuat dengan kondensasi etilena glikol dengan dimetil tereftalat atau asam tereftalik. Resin kopolimer PET dibuat dengan cara yang sama, kecuali mempunyai sejumlah kecil dari asam isoftalat (tidak lebih dari 3 persen mol) atau 1,4-sikloheksanadimetanol (tidak lebih dari 5 persen mol). Polimerisasi dilakukan pada kondisi pemanasan dan tekanan rendah yang terkendali dengan bantuan katalisator dan penstabil.

Resin kopolimer PET mempunyai sifat fisika dan spektra mirip PET dan untuk tujuan praktis diperlakukan sebagai PET. Uji dan spesifikasi dalam bab ini untuk karakterisasi resin PET dan botol juga berlaku untuk resin kopolimer PET dan botol yang terbuat dari kopolimer tersebut.

Resin PET dan kopolimer PET umumnya menunjukkan molekul yang besar. Sebagai hasilnya, menunjukkan karakteristik sifat komposisi yang tergantung pada suhu, termasuk suhu transisi kaca lebih kurang 76° dan suhu leleh lebih kurang 250° . Resin ini mempunyai spektrum serapan IR yang berbeda dari bahan plastik lain (seperti resin polikarbonat, polistiren, polietilen, dan PETG). Resin kopolimer PET dan PETG mempunyai bobot jenis antara 1,3 dan 1,4 g per cm^3 dan kekentalan intrinsik minimum 70 ml per g, yang sesuai dengan rerata bobot molekul lebih kurang 23.000 Da.

Resin PETG adalah polimer dengan bobot molekul tinggi yang dibuat dengan kondensasi etilena glikol dengan dimetil tereftalat atau asam tereftalat dan 1,4-sikloheksanadimetanol 15 hingga 34 persen mol. Resin PETG bening, polimer amorf, mempunyai suhu transisi kaca lebih kurang 81° dan tidak ada titik leleh hablur, jika ditetapkan dengan “*differential scanning calorimetry*”. Resin PETG mempunyai spektrum serapan inframerah yang berbeda dari bahan plastik lain,

termasuk PET. Resin PETG mempunyai bobot jenis lebih kurang 1,27 g per cm^3 dan kekentalan intrinsik minimum 65 ml per g, yang sesuai dengan rerata bobot molekul lebih kurang 16.000 Da.

Resin PET dan PETG, dan bahan lain yang digunakan dalam pembuatan botol sesuai dengan persyaratan yang berlaku, terkait dengan penggunaan botol yang kontak dengan bahan makanan dan minuman beralkohol. Resin PET dan PETG tidak boleh mengandung plastisizer, bahan pembantu proses atau antioksidan. Pewarna, jika digunakan dalam pembuatan botol PET dan PETG, tidak boleh bermigrasi pada cairan didalamnya.

Spektroskopi Inframerah Lakukan penetapan seperti tertera pada *Pantulan ganda internal* dalam *Metode Uji*. Spektrum serapan contoh menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada spektrum *Polietilen Tereftalat BPFI* atau *Polietilen Tereftalat G BPFI*.

“Differential Scanning Calorimetry” Lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* dalam *Metode Uji*. Untuk Polietilen tereftalat, termogram contoh sesuai dengan termogram *Polietilen Tereftalat BPFI*, dengan penetapan yang sama titik lebur (T_m) dari contoh, tidak berbeda lebih dari $9,0^{\circ}$, dan suhu transisi kaca (T_g) contoh tidak berbeda lebih dari $4,0^{\circ}$. Untuk Polietilen tereftalat G, termogram contoh sesuai dengan termogram *Polietilen tereftalat G BPFI*, dengan penetapan yang sama suhu transisi kaca (T_g) contoh tidak berbeda lebih dari $6,0^{\circ}$.

Ekstraksi Pewarna Pilih tiga botol uji. Potong secara relatif rata bagian dari sisi dinding dari satu botol, dan bentuk jika perlu agar sesuai dengan pemegang sampel dari spektrofotometer. Lakukan serapan spektrum sinar tampak sisi dinding dari 350 hingga 700 nm. Tetapkan, sampai mendekati 2 nm, panjang gelombang serapan maksimum. Isi dua botol yang lain, dengan etanol 50% untuk botol PET dan etanol 25% untuk botol PETG. Tutup botol dengan segel, seperti alumunium foil, dan gunakan penutup. Isi botol kaca yang mempunyai kapasitas yang sama seperti botol uji dengan pelarut yang sama, tutup botol dengan segel seperti alumunium foil, dan gunakan penutup. Inkubasi botol uji dan botol kaca pada suhu 49° selama 10 hari. Keluarkan botol dan biarkan dingin hingga suhu ruang. Tetapkan serapan larutan uji dalam sel 5-cm pada panjang gelombang serapan maksimum seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*, gunakan pelarut yang sesuai dari botol kaca sebagai blangko. Nilai serapan yang diperoleh kurang dari 0,01 untuk kedua larutan.

Logam berat, jumlah Tereftaloil, dan Etilen glikol

MEDIA EKSTRAKSI

Air murni Seperti tertera pada monografi.

Etanol 50 % Encerkan 125 ml *etanol P* dengan air hingga 238 ml dan campur.

Etanol 25% Encerkan 125 ml *Etanol 50 %* dengan air hingga 250 ml, dan campur *n-Heptan*.

PROSEDUR [Catatan Gunakan Media ekstraksi *etanol 50 %* untuk botol PET dan *etanol 25 %* untuk botol PETG]. Isi sejumlah botol uji hingga 90% kapasitas penuh untuk memperoleh tidak kurang dari 30 ml untuk setiap Media ekstraksi. Isi sejumlah yang sama botol kaca dengan Air murni, *Etanol 50 %* atau *Etanol 25%*, atau *n-heptan* untuk digunakan sebagai Media ekstraksi blangko. Tutup botol dengan segel, seperti aluminium foil, gunakan penutup. Inkubasi botol yang diuji dan botol kaca pada suhu 49° selama 10 hari. Keluarkan botol uji dengan Media ekstraksi dan botol kaca dengan Media ekstraksi blangko dan simpan pada suhu ruang. Jangan pindahkan Media ekstraksi contoh ke dalam labu lain.

LOGAM BERAT Pipet 20 ml ekstrak Air murni botol uji, saring jika perlu, ke dalam satu dari dua tabung pembanding warna 50-ml yang sesuai, dan sisa ekstrak Air murni botol uji untuk digunakan dalam uji Etilen glikol. Atur pH ekstrak hingga antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan asam asetat 1 N atau amonium hidroksida 6 N, menggunakan kertas pH. Encerkan dengan air hingga 35 ml dan campur.

Ke dalam tabung pembanding warna kedua, pipet 2 ml Larutan timbal baku yang dibuat segar (pada penggunaan sehari) seperti tertera pada Logam berat <371> dan tambahkan 20 ml Air murni. Atur pH hingga antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan asam asetat 1 N atau amonium hidroksida 6 N, menggunakan kertas pH. Encerkan dengan air hingga 35 ml dan campur.

Pada masing-masing tabung tambahkan 1,2 ml tioasetamida LP dan 2 ml Dapar asetat pH 3,5 seperti tertera pada Logam berat <371>, encerkan dengan air hingga 50 ml, dan campur: warna yang dihasilkan dalam waktu 10 menit, pada tabung yang berisi ekstrak Air murni botol uji tidak melebihi dari tabung yang berisi Larutan timbal baku, kedua tabung dilihat secara vertikal pada permukaan putih (1 bpj dalam ekstrak).

JUMLAH TEREFTALOIL Lakukan penetapan serapan ekstrak *Etanol 50 %* atau *Etanol 25 %* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 244 nm seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>, gunakan Media ekstraksi sebagai blangko: serapan ekstrak tidak lebih dari 0,150, setara dengan tidak lebih dari 1 bpj jumlah tereftaloil.

Lakukan penetapan serapan ekstrak *n-heptan* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>, gunakan Media ekstraksi *n-heptan* sebagai blangko: serapan ekstrak tidak lebih dari 0,150, setara dengan tidak lebih dari 1 bpj jumlah tereftaloil.

ETILEN GLIKOL

Larutan asam periodat Larutkan 125 mg asam periodat P dalam 10 ml air.

Asam sulfat encer Ke dalam 50 ml air tambahkan 50 ml asam sulfat P secara perlahan dan dengan pengadukan tetap dan biarkan dingin sampai suhu ruang.

Larutan natrium bisulfid Larutkan 0,1 g natrium bisulfid P dalam 10 ml air. Gunakan larutan dalam waktu 7 hari.

Larutan dinatrium kromotropat Larutkan 100 mg dinatrium kromotropat P dalam 100 ml asam sulfat P. Lindungi larutan dari cahaya dan gunakan dalam waktu 7 hari.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah etilen glikol, larutkan dalam air dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan uji Gunakan ekstrak Air murni.

Prosedur Pipet 1 ml Larutan baku ke dalam labu tentukur 10-ml. Pipet 1 ml Larutan uji ke dalam labu tentukur ke dua. Pipet 1 ml Media ekstraksi Air murni ke dalam labu tentukur 10-ml ke tiga. Ke dalam masing-masing labu tentukur, tambahkan 100 µl Larutan asam periodat, goyang hingga bercampur dan diamkan selama 60 menit. Tambahkan 1,0 ml Larutan natrium bisulfid ke dalam masing-masing labu tentukur, dan campur. Tambahkan 100 µl Larutan dinatrium kromotropat ke dalam masing-masing labu tentukur dan campur. [Catatan Semua larutan harus dianalisis dalam waktu 1 jam setelah penambahan Larutan dinatrium kromotropat.] Tambahkan secara hati-hati 6 ml Asam sulfat encer ke dalam masing-masing labu tentukur, campur dan biarkan larutan dingin sampai suhu ruang. [Perhatian Pengenceran asam sulfat menghasilkan panas dan dapat menyebabkan larutan mendidih. Perhatikan penambahan larutan harus secara hati-hati. Timbulnya gas sulfur dioksida harus diperhatikan. Disarankan gunakan lemari asam.] Encerkan masing-masing larutan dengan Asam sulfat encer sampai tanda. Tetapkan secara berurutan serapan Larutan baku dan Larutan uji dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 575 nm seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>, gunakan Media ekstraksi Air murni sebagai blangko: serapan Larutan uji tidak lebih besar dari Larutan baku, setara dengan tidak lebih dari 1 bpj etilen glikol.

METODE UJI

Pantulan Ganda Internal

Alat Gunakan spektrofotometer inframerah yang mampu mengkoreksi spektrum blangko dan dilengkapi dengan alat tambahan pantulan ganda internal dan lempeng pantulan internal KRS-5. Hablur KRS-5 dengan tebal 2 mm mempunyai sudut 45° yang menghasilkan jumlah pantulan yang cukup.

Penyiapan contoh Potong dua lempeng bagian datar yang mewakili ketebalan rata-rata dinding wadah, dan potong bila perlu untuk memperoleh bagian yang sesuai untuk dipasang dalam alat tambahan pantulan ganda internal. Lakukan hati-hati untuk menghindari goresan permukaan, usap dengan kertas kering atau jika perlu, bersihkan dengan kain lembut yang dibasahi metanol P, dan biarkan kering. Pasang dengan erat

contoh pada kedua sisi lempeng pantulan internal KRS-5, pastikan bahwa kontak permukaan cukup. Sebelum memasang contoh pada lempeng, dapat dikempa menjadi lapis film tipis dan merata, dengan pemaparan pada suhu lebih kurang 177° dengan tekanan tinggi (15.000 psi atau lebih).

Prosedur Letakkan contoh yang telah dipasang dalam alat tambahan pantulan ganda internal, dan letakkan rakitan dalam berkas contoh spektrofotometer inframerah. Atur kedudukan di dalam perlengkapan untuk membiarkan transmisi cahaya maksimum dari berkas pembanding yang tidak diatenuasi (Untuk instrumen berkas ganda, setelah selesai melakukan penyesuaian dalam perlengkapan, lemahkan berkas pembanding untuk memberikan defleksi pantulan skala penuh selama penataan contoh). Tetapkan spektrum inframerah dari $3500 - 600 \text{ cm}^{-1}$ untuk polietilen dan polipropilen dan dari $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ untuk PET dan PETG.

Analisis Termal

Prosedur Timbang lebih kurang 12 mg potongan contoh dan letakkan dalam piring contoh uji. *[Catatan Dekatkan kontak antara piring dan termokopel, untuk hasil yang reproduibel.]* Tetapkan termogram di bawah aliran nitrogen, gunakan kondisi pemanasan dan pendinginan seperti yang ditetapkan untuk tipe resin dan gunakan alat yang mampu melakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>.

Untuk polietilen Lakukan penetapan termogram di bawah aliran nitrogen pada suhu antara 40° dan 200° dengan kecepatan pemanasan antara 2° dan 10° per menit diikuti pendinginan dengan kecepatan antara 2° dan 10° per menit hingga suhu 40° .

Untuk polipropilen Lakukan penetapan termogram di bawah aliran nitrogen pada rentang suhu antara suhu ruang hingga 30° di atas titik leleh. Pertahankan suhu selama 10 menit, kemudian dinginkan hingga 50° di bawah suhu penghabluran puncak pada kecepatan $10^{\circ} - 20^{\circ}$ per menit.

Untuk polietilen tereftalat Lakukan pemanasan contoh dari suhu ruang hingga 280° pada kecepatan pemanasan lebih kurang 20° per menit. Pertahankan suhu contoh pada 280° selama 1 menit. Secara cepat dinginkan contoh sampai suhu ruang, dan panaskan kembali hingga suhu 280° dengan kecepatan pemanasan lebih kurang 5° per menit.

Untuk polietilen tereftalat G Lakukan pemanasan contoh dari suhu ruang hingga 120° pada kecepatan pemanasan lebih kurang 20° per menit. Pertahankan suhu contoh pada 120° selama 1 menit, dinginkan dengan cepat hingga suhu ruang dan panaskan kembali hingga 120° pada kecepatan pemanasan lebih kurang 10° per menit.

Uji Biologi

Uji biologi in vitro dilakukan menurut prosedur seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi, In Vitro* <241>. Komponen-komponen yang memenuhi persyaratan uji in vitro tidak perlu menjalani uji lanjutan. Tidak dilakukan pengujian terhadap jenis plastik. Bahan-bahan yang tidak memenuhi persyaratan uji in vitro tidak sesuai untuk wadah sediaan obat.

Jika digunakan plastik dan polimer lain yang harus memenuhi syarat *Uji Reaktivitas Biologi, In Vitro* <241>, lakukan pengujian in vivo khusus pada *Uji Klasifikasi Plastik dalam Uji Reaktivitas Biologi, In Vivo* <251>.

Uji Fisikokimia

Uji berikut, dirancang untuk menetapkan sifat fisika dan kimia plastik dan ekstraknya, berdasarkan pada ekstraksi bahan plastik, perlu ditetapkan jumlah plastik yang akan digunakan. Juga luas permukaan plastik harus cukup untuk diekstraksi pada suhu yang ditentukan.

Parameter uji

Media ekstraksi Kecuali dinyatakan lain gunakan *Air murni* (seperti tertera pada monografi) sebagai *Media Ekstraksi*, pertahankan pada suhu 70° selama ekstraksi *Larutan uji*.

Blangko Gunakan *Air murni*.

Alat Gunakan tangas air dan *Wadah Ekstraksi* seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi, In Vivo* <251>. *[Catatan Wadah dan peralatan tidak perlu steril.]*

Larutan uji Dari contoh plastik homogen jumlah luas permukaan setara dengan 120 cm^2 (kedua sisi permukaan digabungkan), gunakan untuk tiap 20,0 ml *Media Ekstraksi*, dan dipotong menjadi bentuk pita dengan lebar lebih kurang 3 mm dan panjang lebih kurang 5 cm. Masukkan ke dalam gelas ukur 250 ml terbuat dari kaca Tipe I, bersumbat kaca dan tambahkan lebih kurang 150 ml *Air murni*. Kocok lebih kurang 30 detik, buang cairan dan ulangi pencucian.

Ekstrak Larutan Uji Masukkan *Larutan uji* ke dalam labu yang sesuai, dan tambahkan sejumlah *Media ekstraksi* yang dibutuhkan. Ekstraksi dengan pemanasan dalam tangas air pada suhu yang ditetapkan untuk *Media ekstraksi* selama 24 jam. Dinginkan, tetapi tidak di bawah 20° . Pipet 20 ml ekstrak ke dalam wadah yang sesuai. *[Catatan Gunakan bagian ini dalam uji untuk Kapasitas Dapar.]* Enaptuangkan dengan segera sisa ekstrak ke dalam labu yang sesuai dan segel.

Residu tidak menguap Pipet 50 ml *Ekstrak Larutan Uji* ke dalam krus yang sudah ditara (lebih baik krus leburan silika yang sudah dicuci dengan asam), dan uapkan bahan mudah menguap di atas tangas uap. Dengan cara yang sama uapkan 50,0 ml *Blangko* dalam krus ke dua. *[Catatan Jika diperkirakan residu berminyak, amati krus secara berulang selama periode penguapan dan pengeringan, dan kurangi pemanasan jika minyak cenderung merambat sepanjang dinding*

krus.] Keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: perbedaan antara jumlah yang diperoleh dari *Ekstrak Larutan Uji* dan *Blangko* tidak lebih dari 15 mg.

Sisa pemijaran <301> [Catatan Uji ini tidak diperlukan jika Residu Tidak Menguap tidak lebih dari 5 mg]. Lakukan penetapan terhadap residu yang diperoleh dari *Ekstrak Larutan Uji* dan *Blangko* pada *Residu Tidak Menguap*. Jika perlu, tambahkan asam sulfat P volume sama ke dalam masing-masing krus: perbedaan antara jumlah residu pada pemijaran yang diperoleh dari *Ekstrak Larutan Uji* dan *Blangko* tidak lebih dari 5 mg.

Logam Berat Tidak lebih dari 1 bpj dalam ekstrak. Pipet 20 ml *Ekstrak Larutan Uji*, saring jika perlu, ke dalam satu dari dua tabung pembanding warna 50 ml yang sesuai. Atur pH hingga antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan asam asetat 1 N atau amonium hidroksida 6 N, gunakan kertas pH, encerkan dengan air hingga lebih kurang 35 ml, dan campur.

Pipet 2 ml *Larutan timbal baku* seperti tertera pada *Logam berat* <371> ke dalam tabung pembanding warna kedua, dan tambahkan 20 ml *Blangko*. Atur pH hingga antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial 1 N atau amonium hidroksida 6 N, gunakan kertas pH, encerkan dengan air hingga lebih kurang 35 ml, dan campur. Ke dalam masing-masing tabung tambahkan 1,2 ml *tioasetamida LP* dan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* seperti tertera pada *Logam berat* <371>, encerkan dengan air hingga 50 ml, dan campur: warna coklat yang dihasilkan dalam waktu 10 menit dalam tabung yang berisi *Ekstrak Larutan Uji* tidak melebihi dari tabung yang berisi *Larutan timbal baku* diamati vertikal pada permukaan putih.

Kapasitas Dapar Kumpulkan 20 ml *Ekstrak Larutan Uji*, titrasi dengan asam klorida 0,010 N LV atau natrium hidroksida 0,010 N LV tergantung keperluan. Titik akhir diamati secara potensiometrik hingga pH 7,0. Lakukan penetapan 20,0 ml *Blangko* dengan cara yang sama: jika diperlukan pentiter yang sama untuk uji dan blangko, maka perbedaan antara dua volume tidak lebih dari 10,0 ml dan jika asam diperlukan untuk uji atau untuk blangko diperlukan alkali, jumlah kedua volume yang dibutuhkan tidak lebih dari 10,0 ml.

UJI KINERJA WADAH <1281>

Tujuan dari lampiran ini adalah menyediakan standar untuk sifat-sifat fungsi/kegunaan wadah plastik dan komponen-komponennya yang biasa digunakan untuk kemasan produk yang diatur dengan regulasi (farmasetik, produk biologik, suplemen dan alat). Definisi yang digunakan pada lampiran ini tersedia dalam *Perlindungan*, *Wadah*, *Penyimpanan* dan *Penandaan* yang tertera pada *Ketentuan Umum*. Uji ini dimaksudkan untuk menetapkan permeabilitas kelembaban dan transmisi cahaya melalui wadah plastik

yang digunakan. Bagian *Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet* digunakan untuk wadah satuan ganda. Bagian *Wadah Satuan Tunggal dan Wadah Dosis-Satuan untuk Kapsul dan Tablet* digunakan untuk wadah satuan tunggal dan dosis satuan. Bagian *Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet (Tanpa Penutup)* digunakan untuk wadah polietilen atau polipropilen yang tidak bertutup. *Wadah Satuan Ganda dan Satuan Tunggal untuk Cairan* digunakan untuk wadah satuan tunggal dan ganda.

Suatu wadah yang dimaksudkan untuk memberikan perlindungan dari cahaya atau sebagai wadah yang resisten terhadap cahaya, memenuhi persyaratan untuk *Transmisi Cahaya*, seperti perlindungan atau resistensi yang merupakan sifat spesifik dari bahan wadah, termasuk bahan pelapis yang digunakan. Suatu wadah yang jernih, tidak berwarna atau tembus cahaya yang dibuat resisten cahaya dengan menggunakan pelapis yang tidak tembus cahaya seperti tertera pada *Ketentuan Umum* dibebaskan dari persyaratan untuk *Transmisi Cahaya*. Dalam hal ini, yang dimaksud dengan “wadah” adalah seluruh sistem yang biasanya terdiri dari wadah itu sendiri, pelapis (jika digunakan), penutup pada wadah satuan ganda dan penutup/blister pada wadah dosis satuan.

PERMEASI KELEMBAPAN Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet

Desikan Tempatkan sejumlah *kalsium klorida anhidrat P* berukuran 4 - 8 mesh dalam wadah dangkal, hati-hati agar serbuk halus tidak keluar; lakukan pegeringan pada suhu 110° selama 1 jam dan dinginkan dalam desikator.

Prosedur Pilih 12 wadah dengan ukuran dan tipe seragam, bersihkan permukaan segel dengan kain bebas serat, tutup dan buka setiap wadah 30 kali. Tutup rapat dengan cara sama setiap kali wadah ditutup. Tutup penutup sekrup wadah dengan tenaga putaran dalam rentang kerapatan yang tertera pada *Tabel 1*. Tambahkan *Desikan* ke dalam 10 wadah uji. Isi setiap wadah hingga mencapai 13 mm dari tutup jika volume wadah 20 ml atau lebih; atau isi setiap wadah hingga 2/3 kapasitas jika volume wadah kurang dari 20 ml. Jika kedalaman wadah lebih dari 63 mm, tempatkan pengisi atau pengatur jarak inert pada dasar wadah untuk memperkecil bobot total wadah dan *Desikan*; tebal lapisan *Desikan* dalam wadah tidak kurang dari 5 cm. Tutup wadah segera setelah penambahan *Desikan* dengan tenaga putaran yang tertera dalam *Tabel 1*, pada waktu menutup sekrup wadah. Pada masing-masing dari 2 wadah sisa yang diperlakukan sebagai kontrol, tambahkan sejumlah manik kaca secukupnya, untuk memperoleh bobot lebih kurang setara dengan setiap wadah uji, tutup dengan tenaga putaran yang tertera dalam *Tabel 1*, pada waktu menutup sekrup wadah. Catat bobot masing-masing wadah yang telah disiapkan dengan ketelitian mendekati 0,1 mg, jika volume wadah

kurang dari 20 ml; ketelitian mendekati 1 mg, jika volume wadah 20 ml atau lebih tetapi kurang dari 200 ml; atau ketelitian mendekati 10 mg, jika volume wadah 200 ml atau lebih; dan simpan pada kelembapan relatif $75 \pm 3\%$ dan pada suhu $23 \pm 2^\circ$. [Catatan Larutan jenuh dari 35 g natrium klorida P untuk setiap 100 ml air diletakkan pada dasar desikator; dapat mempertahankan kelembapan yang telah ditentukan: untuk mempertahankan kondisi ini dapat digunakan cara lain.] Setelah 336 ± 1 jam (14 hari), catat bobot setiap wadah dengan cara yang sama. Isi penuh 5 wadah kosong, dengan ukuran dan tipe yang sama seperti wadah yang akan diuji, dengan air atau padatan yang bersifat mengalir bebas, tidak dapat dikempa seperti manik kaca yang halus dan padat, hingga tinggi yang ditunjukkan oleh permukaan penutup jika penutup ada pada tempatnya. Pindahkan setiap isi ke dalam gelas ukur; tentukan volume wadah rata-rata dalam ml. Hitung laju permeabilitas kelembapan dalam mg per hari per liter, dengan rumus:

$$\left(\frac{1000}{14V} \right) [(T_F - T_I) - (C_F - C_I)]$$

V adalah volume wadah dalam ml; $(T_F - T_I)$ adalah perbedaan antara bobot akhir dan bobot awal setiap wadah uji dalam mg; dan $(C_F - C_I)$ adalah perbedaan rata-rata antara bobot akhir dan bobot awal dari dua wadah kontrol dalam mg.

Pada wadah yang digunakan untuk obat yang diberikan berdasarkan resep, wadah yang diuji dinyatakan tertutup rapat jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembapan melebihi 100 mg per hari per liter dan tidak satupun melebihi 200 mg per hari per liter.

Pada wadah yang digunakan untuk obat yang diberikan berdasarkan resep, wadah yang diuji dinyatakan tertutup baik jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembapan melebihi 2000 mg per hari per liter, dan tidak satupun melebihi 3000 mg per hari per liter.

Tabel 1

Torsi yang digunakan untuk Wadah Tipe Tutup Ulir

Diameter Penutup ^a (mm)	Rentang Kerapatan yang disarankan dengan Tenaga Putaran secara Manual ("inch-pounds")
8	5
10	6
13	8
15	5-9
18	7-10
20	8-12
22	9-14
24	10-18
28	12-21
30	13-23
33	15-25

Diameter Penutup ^a (mm)	Rentang Kerapatan yang disarankan dengan Tenaga Putaran secara Manual ("inch-pounds")
38	17-26
43	17-27
48	19-30
53	21-36
58	23-40
63	25-43
66	26-45
70	28-50
83	32-65
86	40-65
89	40-70
100	45-70
110	45-70
120	55-95
132	60-95

^a Untuk penutup dengan diameter diantara yang tertera pada Tabel, gunakan tenaga putaran yang ditetapkan untuk diameter yang lebih besar

Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet (Tanpa Penutup)

Wadah Polietilen Pastikan wadah dengan segel kedap air yang diperoleh dari botol bersegel panas dengan lembar alumunium berlapis polietilen atau segel yang sesuai¹⁾. Uji wadah seperti yang dinyatakan dalam *Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet*: Wadah polietilen berat jenis tinggi yang diuji memenuhi persyaratan jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembapan melebihi 10 mg per hari per liter, dan tidak satupun melebihi 25 mg per hari per liter. Wadah polietilen berat jenis rendah yang diuji memenuhi persyaratan jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembapan melebihi 20 mg per hari per liter dan tidak satupun melebihi 30 mg per hari per liter.

Wadah Polipropilen Pastikan wadah dengan segel kedap air yang diperoleh dari botol bersegel panas dengan lembar alumunium berlapis polietilen atau segel yang sesuai. Uji wadah seperti yang dinyatakan dalam *Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet*: Wadah memenuhi persyaratan jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembapan melebihi 15 mg per hari per liter, dan tidak satupun melebihi 25 mg per hari per liter.

Wadah Satuan Tunggal dan Wadah Dosis Satuan untuk Kapsul dan Tablet

Untuk dapat mencantumkan keterangan yang berkaitan dengan pengemasan yang sesuai untuk tipe produk tertentu, dibuat prosedur dan klasifikasi berikut untuk mengevaluasi sifat permeasi kelembapan wadah satuan tunggal dan wadah dosis satuan. Sesungguhnya

peralatan dan cara pengoperasian dapat mempengaruhi terbentuknya atau tertutupnya permeasi kelembaban dari suatu wadah, sifat spesifik permeasi lembab dari sistem pengemasan yang digunakan harus ditentukan.

Desikan Keringkan sejumlah pelet desikan pada suhu 110° selama 1 jam sebelum digunakan. Gunakan pelet yang masing-masing bobotnya lebih kurang 400 mg dan berdiameter lebih kurang 8 mm. [Catatan Jika perlu ukuran wadah dosis satuan dibatasi, pelet yang masing-masing bobotnya kurang dari 400 mg dan berdiameter kurang dari 8 mm dapat digunakan.]

Prosedur

Metode I Segel tidak kurang dari 10 wadah dosis-satuan yang berisi 1 pelet per wadah dan segel 10 wadah dosis-satuan kosong sebagai kontrol. Gunakan pinset atau tang untuk memegang wadah tersegel. Beri nomor wadah dan catat bobot masing-masing hingga mg yang terdekat. Timbang wadah kontrol sebagai satu satuan dan bagi bobot total dengan jumlah wadah kontrol untuk memperoleh bobot rata-rata wadah kosong. Simpan semua wadah pada kelembaban relatif 75±3% dan suhu 23°±2°. [Catatan Larutan jenuh dari 35 g natrium klorida P untuk setiap 100 ml air diletakkan pada dasar desikator; dapat mempertahankan kelembaban yang telah ditentukan: untuk mempertahankan kondisi ini dapat digunakan cara lain.] Setelah interval 24 jam atau kelipatannya (seperti tertera pada Hasil), pindahkan wadah dari bejana dan biarkan terjadi kesetimbangan selama 15 - 60 menit di ruang penimbangan. Catat kembali bobot setiap wadah dan gabungan kontrol dengan cara sama.

¹⁾Suatu lapisan yang sesuai untuk segel, berupa lapisan polietilen wadah tidak kurang dari 0,025 mm (0,001 inci), dengan lapisan tambahan bahan pendukung. Suatu segel yang sesuai dapat diperoleh juga dari penggunaan lempeng kaca dan suatu segel menggunakan malam yang mengandung 60% malam bentuk amorf halus dan 40% malam parafin bentuk hablur halus.

[Catatan Jika pelet menunjukkan perubahan warna menjadi merah muda selama pengerjaan atau jika bobot pelet naik melebihi 10%, hentikan pengujian dan anggap penetapan terdahulu sebagai hasil yang valid.] Kembalikan wadah ke dalam bejana lembab. Hitung laju permeasi kelembaban dalam mg per hari dari tiap wadah yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{1}{N}\right) [(W_F - W_I) - (C_F - C_I)]$$

N adalah jumlah hari hingga akhir periode pengujian (dimulai setelah 24 jam pertama periode kesetimbangan); (*W_F* - *W_I*) adalah perbedaan antara bobot akhir dan bobot awal setiap wadah uji dalam mg; dan (*C_F* - *C_I*) adalah perbedaan rata-rata antara bobot akhir dan bobot awal wadah kontrol dalam mg, data dihitung hingga dua angka dibelakang koma. [Catatan Jika permeasi kurang dari 5 mg per hari dan jika

kontrol diamati mencapai keadaan setimbang dalam 7 hari, permeasi individu dapat ditentukan lebih saksama pada hari ke 7 menggunakan bobot wadah uji dan wadah kontrol, berturut-turut sebagai *W_I* dan *C_I* dalam perhitungan. Dalam hal ini, suatu interval uji yang sesuai untuk Kelas A (seperti tertera pada Hasil), tidak akan kurang dari 28 hari mulai hari ke 7 periode kesetimbangan awal (total 35 hari).]

Metode II Gunakan prosedur ini untuk kemasan berbentuk lempeng pipih dengan menggabungkan sejumlah wadah dosis satuan yang disegel terpisah atau blister. Segel sejumlah kemasan secukupnya, tidak kurang dari 4 kemasan dan total tidak kurang dari 10 wadah dosis satuan atau blister, masukkan 1 pelet dalam tiap satuan wadah uji. Segel sejumlah kemasan kosong, setiap kemasan mengandung wadah dosis satuan atau blister dengan jumlah sama seperti pada kemasan uji, sebagai kontrol. Simpan semua wadah pada kelembaban relatif 75±3% dan suhu 23°±2°. [Catatan Larutan jenuh dari 35 g natrium klorida P untuk setiap 100 ml air diletakkan pada dasar desikator; dapat mempertahankan kelembaban yang telah ditentukan: untuk mempertahankan kondisi ini dapat digunakan cara lain.] Setelah interval 24 jam atau kelipatannya (seperti tertera pada Hasil), pindahkan kemasan dari bejana dan biarkan terjadi kesetimbangan selama lebih kurang 45 menit. Catat bobot masing-masing kemasan dan kembalikan ke dalam bejana. Timbang kemasan kontrol sebagai suatu satuan, dan bagi bobot total dengan jumlah kemasan kontrol untuk memperoleh bobot kemasan kosong rata-rata. [Catatan Jika pelet menunjukkan perubahan warna menjadi merah muda selama pengerjaan atau jika bobot pelet naik melebihi 10%, hentikan pengujian dan anggap penetapan terdahulu sebagai hasil yang valid.] Hitung laju permeasi kelembaban rata-rata, dalam mg per hari untuk tiap wadah dosis-satuan atau blister dalam setiap kemasan yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{1}{NX}\right) [(W_F - W_I) - (C_F - C_I)]$$

N adalah jumlah hari hingga akhir periode pengujian (dimulai setelah 24 jam pertama dari periode kesetimbangan); *X* adalah jumlah unit segel yang terpisah per kemasan; (*W_F* - *W_I*) adalah perbedaan antara bobot akhir dan bobot awal setiap kemasan uji dalam mg; dan (*C_F* - *C_I*) adalah perbedaan rata-rata antara bobot akhir dan bobot awal kemasan kontrol dalam mg, laju dihitung hingga dua angka dibelakang koma.

Hasil Wadah dosis satuan tunggal yang diuji menurut *Metode I* dinyatakan sebagai *Kelas A* jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai laju permeabilitas kelembaban lebih dari 0,5 mg per hari dan tidak satupun lebih dari 1 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas B* jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji melebihi 5 mg per hari dan tidak satupun lebih dari 10 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas C* jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji

melebihi 20 mg per hari dan tidak satupun lebih dari 40 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas D* jika wadah tidak memenuhi persyaratan laju permeasi kelembaban.

Kemasan yang diuji pada *Metode II* dinyatakan sebagai *Kelas A* jika tidak satupun kemasan uji mempunyai rata-rata laju permeabilitas kelembaban blister melebihi 0,5 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas B* jika tidak satupun kemasan uji melebihi 5 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas C* jika tidak satupun kemasan uji melebihi 20 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas D* jika kemasan uji tidak memenuhi persyaratan rata-rata laju permeabilitas kelembaban blister.

Dengan penggunaan *Desikan* seperti tersebut di atas, seperti yang dinyatakan pada *Metode I* dan *Metode II*, setelah setiap 24 jam, wadah uji dan wadah kontrol atau kemasan ditimbang; dan interval uji yang sesuai untuk penimbangan akhir W_F dan C_F adalah 24 jam untuk *Kelas D*; 48 jam untuk *Kelas C*; 7 hari untuk *Kelas B*; dan tidak kurang dari 28 hari untuk *Kelas A*.

Wadah Satuan Ganda dan Wadah Dosis Satuan untuk Cairan

Standar dan uji yang diberikan dalam bagian ini untuk mengukur kegunaan dan kinerja dari wadah plastik yang biasa digunakan untuk kemasan sediaan berbasis air melalui pengukuran kehilangan bobot cairan air sebagai persen kandungan. Uji ini dapat juga digunakan untuk menunjukkan kinerja atau fungsi yang dapat diperbandingkan. *[Catatan Dari keseluruhan prosedur yang diikuti, tentukan bobot masing-masing wadah-sistem penutup (botol, jika digunakan segel sebelah dalam dan penutup) berturut-turut sebagai bobot tara dan bobot isi dengan ketelitian mendekati 0,1 mg jika kapasitas botol kurang dari 200 ml; ketelitian mendekati 1 mg jika kapasitas botol 200 ml atau lebih tetapi kurang dari 1000 ml; atau ketelitian mendekati 10 mg jika kapasitas botol 1000 ml atau lebih.]*

Prosedur Pilih 12 botol dengan ukuran dan tipe seragam, bersihkan permukaan segel dengan kain bebas serat. Pastikan setiap botol dengan 1 penutup ulir (jika digunakan) atau penutup. Beri nomor setiap wadah-sistem penutup dan catat bobot tara.

Buka penutup dan isi 10 botol dengan air sampai penuh dengan menggunakan pipet. Isi 2 wadah yang lain dengan manik-manik gelas dengan bobot setara dengan wadah yang diisi air. Pastikan botol dengan segel dan gunakan penutup. Jika menggunakan penutup sekrup, gunakan tenaga putaran dalam rentang kerapatan yang tertera pada *Tabel 1*. Simpan semua wadah bersegel pada suhu $25^{\circ}\pm 2^{\circ}$ dan kelembaban relatif $40\pm 2\%$. Setelah 336 ± 1 jam (14 hari), catat bobot masing-masing wadah. Hitung laju permeasi uap air, dalam persen kehilangan bobot air per tahun untuk setiap botol yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{(W_{li} - W_T) - (W_{14i} - W_T) - (WC_1 - WC)_{14}}{(W_{li} - W_T)14} \right) \times 365$$

W_{li} adalah bobot awal masing-masing wadah; W_T adalah bobot tara; W_{14i} adalah bobot masing-masing wadah pada hari ke 14; dan $(WC_1 - WC)_{14}$ adalah bobot rata-rata perubahan kontrol dari awal sampai hari ke-14. Wadah yang diuji memenuhi persyaratan wadah tertutup rapat jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji, kehilangan bobot air melebihi 2,5% per tahun dan tidak satupun melebihi 5,0% per tahun.

UJI TRANSMISI CAHAYA

Alat Gunakan spektrofotometer dengan sensitivitas dan akurasi yang sesuai untuk pengukuran sejumlah cahaya yang ditransmisikan oleh kaca atau bahan kaca tembus cahaya yang digunakan untuk wadah farmasetik. Selain itu, spektrofotometer mampu mengukur dan merekam difusi cahaya yang ditransmisikan sama baik dengan sinar paralel.

Prosedur Pilih bagian yang mewakili ketebalan rata-rata. Potong 2 atau lebih secara sirkular bagian wadah dan buat garis untuk memberikan tanda bagian dari ukuran yang tepat untuk tempat spesimen dalam spektrofotometer. Cuci dan keringkan setiap spesimen, jaga agar permukaan tidak tergores. Jika spesimen terlalu kecil untuk menutupi tempat spesimen yang terbuka, tutup bagian yang tidak tertutup dengan kertas tidak tembus cahaya atau pita penutup, hal ini memberikan panjang spesimen yang lebih besar dari celah spektrofotometer. Segera sebelum ditempatkan pada tempat spesimen, usap spesimen dengan kertas lensa. Tempatkan spesimen dengan bantuan malam atau alat lain yang tepat, jaga agar sidik jari yang tertinggal atau tanda lain pada permukaan tidak terlewat oleh jalan cahaya. Tempatkan bagian dalam spektrofotometer dengan aksis silindris yang paralel terhadap bidang celah dan lebih kurang di pusat celah. Jika ditempatkan dengan baik, berkas cahaya yang sampai ke permukaan, hanya sedikit (minimum) yang dipantulkan.

Ukur berturut-turut transmittan bagian tersebut dengan pembandingan terhadap udara dalam daerah spektra yang diinginkan dengan pembacaan instrumen atau pada interval lebih kurang 20 nm dengan instrumen manual dalam rentang antara 290 dan 450 nm.

Batas Transmisi cahaya yang diamati tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2* untuk wadah penggunaan parenteral.

Tabel 2
Batas untuk Kelas Plastik I sampai VI

Ukuran Nominal (ml)	Persentase Maksimum Transmisi Cahaya pada berbagai Panjang Gelombang antara 290 dan 450 nm	
	Wadah yang ditutup dengan pemanasan	Wadah dengan penutup segel
1	50	25
2	45	20

5	40	15
10	35	13
20	30	12
50	15	10

[Catatan Tiap wadah berukuran diantara ukuran yang tertera pada Tabel menunjukkan transmisi yang tidak lebih besar dari transmisi wadah berukuran lebih besar berikutnya. Untuk wadah lebih besar dari 50 ml, gunakan batas untuk 50 ml.]

Transmisi cahaya yang diamati pada wadah plastik untuk pemberian oral dan topikal, tidak lebih dari 10% pada berbagai panjang gelombang dalam rentang antara 290 dan 450 nm.

WARNA DAN AKROMISITAS <1291>

Metode 1

Definisi Warna dalam hal ini didefinisikan sebagai persepsi atau respon subjektif seorang pengamat terhadap rangsangan objektif energi sinar pada spektrum cahaya tampak pada panjang gelombang 400 - 700 nm. Warna yang tampak jelas merupakan fungsi dari tiga variabel, yaitu sifat spektrum benda, serapan dan refleksi; sifat spektrum sumber iluminasi dan sifat visual dari pengamat.

Dua benda disebut memiliki warna sepadan untuk iluminasi tertentu bila seorang pengamat tidak dapat membedakan perbedaan warna tersebut. Bila sepasang benda menunjukkan warna yang sepadan terhadap satu sumber iluminasi dan tidak dengan yang lain, keduanya merupakan pasangan metamerik. Warna yang sepadan dari dua benda terjadi untuk semua sumber iluminasi bila spektrum serapan dan reflektans dari dua benda tersebut sama.

Akromisitas atau ketidakberwarnaan adalah suatu skala warna transmisi cahaya yang ekstrim. Hal itu berarti tidak ada warna, dan oleh karena itu spektrum cahaya tampak benda tersebut kurang memberikan serapan. Untuk tujuan praktis, bila pengamat menyatakan sedikit atau tidak sama sekali terjadi penyerapan dalam spektrum cahaya tampak.

Sifat-sifat warna Karena sensasi warna dapat bersifat subjektif dan objektif, warna tidak dapat digambarkan hanya dalam batasan-batasan spektrofotometrik saja. Oleh karena itu sifat-sifat umum suatu warna tidak dapat dikaitkan langsung dengan terminologi spektrum.

Tiga sifat yang umum digunakan untuk mengidentifikasi suatu warna adalah (1) Warna atau kualitas yang membedakan satu golongan warna dari lainnya seperti merah, kuning, biru hijau dan warna-warna diantaranya, (2) Nilai atau kualitas yang membedakan warna gelap terhadap terang, (3) Intensitas warna, atau kualitas yang membedakan warna kuat terhadap yang lemah atau sejauh mana suatu warna berbeda dari nilai yang sama.

Ketiga sifat warna dapat digunakan untuk menetapkan ruang warna tiga dimensi berdasarkan koordinatnya. Ruang warna yang dipilih adalah ruang warna dengan keseragaman secara visual, bila jarak geometrik antara dua warna dalam ruang warna merupakan ukuran langsung jarak warnanya. Koordinat silindris sering merupakan pilihan yang sesuai.

Titik-titik di sepanjang aksis panjang menunjukkan nilai dari gelap ke terang atau dari hitam ke putih, memiliki warna yang tidak dapat ditetapkan dan tanpa intensitas warna. Dengan menggunakan perpotongan garis tegak lurus terhadap aksis nilai, warna ditetapkan berdasarkan sudut sepanjang aksis panjang dan intensitas warna ditetapkan berdasarkan jarak aksis panjang. Merah, kuning, hijau, biru, ungu dan warna-warna diantaranya diperoleh dari perbedaan sudutnya. Warna sepanjang radius dari perpotongan memiliki warna yang sama, tetapi intensitas akan meningkat dengan bertambahnya jarak. Contoh: air tidak berwarna atau jernih memiliki warna yang tidak dapat ditetapkan, nilai tinggi dan tanpa intensitas warna. Bila suatu zat berwarna yang larut ditambahkan, air menjadi berwarna. Lebih banyak ditambahkan, warna menjadi lebih gelap, lebih kuat, lebih tua, dengan demikian intensitas warna umumnya bertambah dan nilainya berkurang. Jika zat yang larut berwarna netral, yaitu abu-abu, nilai akan berkurang, tidak ada peningkatan intensitas warna yang teramat dan warna tetap tidak dapat ditetapkan.

Pengukuran secara spektroskopik dapat dikonversikan menjadi pengukuran ketiga sifat warna. Hasil spektroskopik ketiga cahaya atau stimulus terpilih diberi bobot oleh ketiga fungsi distribusi hingga menghasilkan nilai tristimulus X, Y, Z seperti tertera pada *Pengukuran Warna dengan Instrumen* <1341>. Fungsi distribusi ditetapkan berdasarkan percobaan perbandingan warna dengan subyek manusia.

Nilai tristimulus bukan merupakan koordinat dalam ruang warna dengan keseragaman secara visual; namun beberapa transformasi telah diusulkan sebagai pendekatan bentuk keseragaman, diantaranya seperti tertera pada *Pengukuran Warna dengan Instrumen* <1341>. Nilai tersebut sering merupakan fungsi nilai Y saja. Untuk memperoleh keseragaman dalam sub ruang warna dan intensitas, belum memuaskan. Secara praktis hal ini berarti bahwa dalam membandingkan warna secara visual dari dua benda yang warnanya berbeda secara berarti, sulit memutuskan intensitas warna mana yang lebih tinggi. Dengan demikian adalah penting membandingkan warna baku terhadap contoh sedekat mungkin, terutama untuk sifat-sifat warna dan intensitas warna.

Penetapan warna dan baku Pengertian warna dan kesepadanan warna tergantung pada kondisi-kondisi pandangan dan iluminasi. Penetapan harus menggunakan iluminasi baur dan seragam pada kondisi yang dapat mengurangi bayangan dan reflektans non spektral sampai tingkat minimum. Permukaan serbuk harus dihaluskan dengan tekanan ringan sehingga diperoleh permukaan yang datar bebas dari ketidakaturan.

Cairan harus dibandingkan dalam tabung pembanding warna yang sepadan, dengan latar belakang putih. Jika hasil yang diperoleh bervariasi menurut iluminasinya, hasil yang diperoleh dari cahaya alam atau cahaya buatan pada siang hari dianggap yang benar. Selain penetapan secara visual dapat digunakan metode peralatan yang sesuai.

Baku warna harus sedekat mungkin terhadap warna bahan uji untuk penetapan kuantitatif perbedaan warna. Baku untuk bahan tidak tembus cahaya tersedia secara komersial. Larutan padanan untuk membandingkan warna-warna cairan dapat dibuat menurut *Tabel* berikut. Untuk membuat larutan padanan yang diperlukan, pipet sejumlah volume larutan uji kolorimetri (seperti tertera pada *Larutan Kolorimetri (LK)*) dan air ke dalam salah satu tabung pembanding, campur. Buat pembanding sesuai dengan yang tertera pada masing-masing monografi dibawah kondisi pengamatan. *Larutan padanan* atau campuran larutan kolorimetri lain, dapat digunakan dengan kadar sangat rendah untuk mengukur deviasi akromisitas.

Tabel 1 Larutan Padanan Metode 1

Larutan padanan	Bagian Kobalt(II) klorida LK	Bagian Besi (III) klorida LK	Bagian Tembaga (II)sulfat LK	Bagian Air
A	0,1	0,4	0,1	4,4
B	0,3	0,9	0,3	3,5
C	0,1	0,6	0,1	4,2
D	0,3	0,6	0,4	3,7
E	0,4	1,2	0,3	3,1
F	0,3	1,2	0,0	3,5
G	0,5	1,2	0,2	3,1
H	0,2	1,5	0,0	3,3
I	0,4	2,2	0,1	2,3
J	0,4	3,5	0,1	1,0
K	0,5	4,5	0,0	0,0
L	0,8	3,8	0,1	0,3
M	0,1	2,0	0,1	2,8
N	0,0	4,9	0,1	0,0
O	0,1	4,8	0,1	0,0
P	0,2	0,4	0,1	4,3
Q	0,2	0,3	0,1	4,4
R	0,3	0,4	0,2	4,1
S	0,2	0,1	0,0	4,7
T	0,5	0,5	0,4	3,6

Metode II

Definisi Larutan dinyatakan tidak berwarna jika mempunyai penampilan seperti air atau pelarut atau warnanya tidak lebih kuat dari *Larutan padanan U9*.

Penetapan warna Gunakan tabung yang sama, tidak berwarna, tembus pandang, kaca netral, dengan diameter luar 12 mm, bandingkan 2,0 ml dari larutan yang diuji dengan 2,0 ml air atau pelarut atau *Larutan padanan* (*Tabel Larutan Padanan Induk Metode II dan Metode*

III, Larutan padanan U, Larutan Padanan V, Larutan padanan W, Larutan padanan X, Larutan padanan Y) yang dinyatakan dalam monografi. Bandingkan warna dalam cahaya baur dengan mengamati secara horisontal terhadap latar belakang putih.

Penyimpanan Simpan *Larutan padanan* dalam tabung yang disegel, tidak berwarna, transparan, kaca netral dengan diameter luar 12 mm dan terlindung cahaya.

Metode III

Definisi Larutan dinyatakan tidak berwarna jika mempunyai penampilan seperti air atau pelarut atau warnanya tidak lebih kuat dari *Larutan padanan U9*.

Penetapan warna Gunakan tabung yang sama, tidak berwarna, tembus pandang, kaca netral, dengan alas datar dan diameter dalam 15 - 25 mm, bandingkan 40 mm lapisan larutan yang diuji dengan 40 ml lapisan air atau pelarut atau *Larutan padanan*. (*Tabel Larutan Padanan Induk Metode II dan Metode III, Larutan Padanan U, Larutan Padanan V, Larutan padanan W, Larutan Padanan X, Larutan Padanan Y*) yang dinyatakan dalam monografi. Bandingkan kolom cairan dalam cahaya baur dengan mengamati dari atas terhadap latar belakang putih.

Penyimpanan Buat *Larutan padanan* segera sebelum digunakan dari *Larutan padanan induk*.

Tabel Larutan Padanan Induk Metode II dan Metode III

Larutan padanan Induk	Kobalt(II) klorida LK (ml)	Besi (III) klorida LK (ml)	Tembaga (II) sulfat LK (ml)	Asam klorida 1% b/v (ml)
U	30	30	24	16
V	10	24	4	62
W	6	24	0	70
X	2	96	2	0
Y	20	10	0	70

Tabel Larutan Padanan U

Larutan padanan	Larutan padanan induk U (ml)	Asam klorida 1% b/v (ml)
U1	75,0	25,0
U2	50,0	50,0
U3	37,5	62,5
U4	25,0	75,0
U5	12,5	87,5
U6	5,0	95,0
U7	2,5	97,5
U8	1,5	98,5
U9	1,0	99,0

Tabel Larutan Padanan V

Larutan padanan	Larutan padanan induk V (ml)	Asam klorida 1% b/v (ml)
V1	100,0	0
V2	75,0	25,0
V3	50,0	50,0
V4	25,0	75,0
V5	12,5	87,5
V6	5,0	95,0
V7	2,5	97,5

Tabel Larutan Padanan W

Larutan padanan	Larutan padanan induk W (ml)	Asam klorida 1% b/v (ml)
W1	100,0	0
W2	75,0	25,0
W3	50,0	50,0
W4	25,0	75,0
W5	12,5	87,5
W6	5,0	95,0
W7	2,5	97,5

Tabel Larutan Padanan X

Larutan padanan	Larutan padanan induk X (ml)	Asam klorida 1% b/v (ml)
X1	25,0	75,0
X2	15,0	85,0
X3	8,5	91,5
X4	5,0	95,0
X5	3,0	97,0
X6	1,5	98,5
X7	0,75	99,25

Tabel Larutan Padanan Y

Larutan padanan	Larutan padanan induk Y (ml)	Asam klorida 1% b/v (ml)
Y1	100,0	0
Y2	75,0	25,0
Y3	50,0	50,0
Y4	37,5	62,5
Y5	25,0	75,0
Y6	12,5	87,5
Y7	5,0	95,0

ZAT LARUT DALAM AIR <1301>

Gunakan *Metode I* kecuali dinyatakan lain pada monografi

Metode I

Didihkan 7 g zat dengan 700 ml air selama 30 menit sambil sering diaduk dan tambahkan air yang hilang karena penguapan. Enaptuankan cairan ke dalam gelas piala, tekan hati-hati sisa air yang tertinggal pada bahan dengan batang pengaduk, campur larutan dan saring ekstrak selagi panas. Uapkan 400 ml dan keringkan residu sampai bobot tetap pada suhu 100° - 105°.

Metode II

Keringkan 5 g zat sampai bobot tetap pada suhu 105° dan tetapkan kehilangan bobot. Tambahkan 400 ml air, panaskan perlahan dan didihkan selama 1 menit, dinginkan dengan penambahan lebih kurang 400 ml air dan enaptuankan cairan melalui penyaring dengan ukuran lubang 106 µm, peras bahan dengan tangan untuk menghilangkan cairan sebanyak mungkin; kembalikan bahan ke dalam wadah dan ulangi pencucian lima kali, tiap kali dengan 400 ml air dengan cara yang sama. Masukkan bahan dan benang atau serat yang terlepas dari penyaring ke dalam gelas piala, tambahkan larutan diastase 0,5%, panaskan dan pertahankan suhu pada 70° atau jika bahan mengandung wol pada suhu 45° - 50°, sampai bebas pati. Enaptuankan cairan melalui penyaringan, kembalikan serat atau benang yang terlepas yang tertahan pada penyaring kepada bahan di dalam wadah, ulangi pencucian dengan air mendidih dan kembalikan lagi serat atau benang yang terlepas pada bahan. Keringkan bahan dan tetapkan kehilangan bobot.

Untuk krep katun, dikurangkan dari kehilangan bobot 3% dari bobot contoh akhir yang telah dikeringkan; jika bahan berwarna, dikurangkan 1%; untuk pembalut krep, dikurangkan 2%.

Hitung persentase zat larut dalam air terhadap bahan yang dikeringkan sampai bobot tetap pada suhu 105°.

ZAT LARUT DALAM ETHER <1311>

Masukkan 5 g ke dalam alat Soxhlet, ekstraksi dengan *eter P* selama 4 jam, atur alat sedemikian rupa sehingga laju tidak kurang dari 4 ekstraksi per jam. Uapkan ekstrak eter dan keringkan residu sampai bobot tetap pada suhu 100° - 105°, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

INDIKATOR BIOLOGIK UNTUK STERILISASI <1321>

Indikator biologik secara luas didefinisikan sebagai produk terkarakteristik dari mikroba spesifik yang resisten terhadap proses sterilisasi tertentu. Beberapa mikroorganisme yang secara luas dikenal sesuai sebagai indikator biologik adalah bakteri pembentuk spora yang secara nyata lebih resisten dibandingkan mikroflora

normal, kecuali dengan proses radiasi ionisasi. Indikator biologik digunakan untuk:

- membantu kualifikasi kinerja alat sterilisasi, dalam pengembangan dan penetapan proses sterilisasi yang tervalidasi untuk bahan tertentu.
- proses yang menghasilkan produk steril dalam wadah atau kemasan akhir, juga untuk sterilisasi peralatan, bahan, dan komponen kemasan yang digunakan pada proses aseptik.
- memantau siklus sterilisasi yang pernah dilakukan dan revalidasi proses sterilisasi secara berkala.
- mengevaluasi kemampuan proses dekontaminasi isolator atau lingkungan ruang bersih.

Prinsip dan persyaratan untuk aplikasi ini dijelaskan dalam *Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia* <1361>.

JENIS INDIKATOR BIOLOGIK

Terdapat sedikitnya tiga jenis indikator. Masing-masing jenis indikator mengandung satu jenis spesies mikroba yang telah diketahui resistensi sterilisasinya terhadap cara sterilisasi. Beberapa indikator biologik dapat juga mengandung dua spesies yang berbeda dan jumlah mikroba.

Salah satu bentuk indikator biologik termasuk spora yang ditambahkan pada suatu pembawa (kertas saring berbentuk cakram atau strip; kaca, plastik atau bahan lain) dan dikemas sedemikian rupa agar dapat mempertahankan integritas dan viabilitas pembawa yang diinokulasi.

Pembawa dan kemasan primer harus tidak mengandung kontaminan (fisik, kimia atau mikroba) yang akan berdampak pada kinerja atau stabilitas karakteristik dari indikator biologik. Pembawa dan kemasan primer harus tidak terdegradasi oleh proses sterilisasi tertentu, yang akan mempengaruhi kinerja indikator biologik. Pembawa harus tidak terpengaruh selama transportasi dalam kemasan primer dan sekunder serta penanganan pada saat penggunaan. Desain pembawa dan kemasan primer harus meminimalkan kehilangan inokula asli pada waktu transportasi, penanganan, dan penyimpanan selama belum kedaluwarsa.

Bentuk lain dari indikator biologik adalah suspensi spora yang diinokulasi pada atau ke dalam unit yang mewakili bets yang disterilkan. Hal ini menunjukkan sediaan yang diinokulasi; akan tetapi dapat digunakan simulasi sediaan yang diinokulasi, apabila tidak praktis untuk menginokulasi sediaan sebenarnya. Simulasi sediaan adalah sediaan yang dibuat dengan satu atau beberapa perbedaan dari sediaan yang sebenarnya, tetapi kinerjanya sama seperti sediaan bila menggunakan kondisi uji dan proses sterilisasi yang sebenarnya. Suspensi spora dengan nilai D yang telah diketahui digunakan untuk menginokulasi sediaan sebenarnya atau sediaan simulasi. Apabila digunakan sediaan simulasi yang diinokulasi, maka harus dibuktikan bahwa itu tidak

akan menurunkan resistensi sterilisasi dari indikator biologik. Desain fisik sediaan sebenarnya atau sediaan simulasi dapat mempengaruhi resistensi suspensi spora yang diinokulasikan pada atau ke dalam sediaan. Pada kasus sediaan cair yang diinokulasi, sering disarankan untuk menetapkan kedua nilai D dan z dari mikroba indikator biologik spesifik pada sediaan cair tertentu. Bila perlu hendaknya ditentukan populasi, nilai D, nilai z dan titik akhir waktu kematian yang digunakan pada sediaan sebenarnya atau sediaan simulasi yang diinokulasi.

Bentuk ketiga dari indikator biologik adalah indikator "self-contained". Indikator biologik "self-contained" didesain sehingga kemasan primer yang ditujukan untuk inkubasi setelah proses sterilisasi, mengandung media pertumbuhan untuk menumbuhkan kembali mikroba yang terpapar. Bentuk indikator biologik bersama dengan media pertumbuhan "self-contained" dapat dianggap satu sistem. Pada kasus indikator biologik "self-contained", seluruh sistem memberikan resistensi terhadap proses sterilisasi.

Apabila indikator biologik adalah strip atau cakram kertas pada kemasan "self-contained" yang mengandung media kultur, bentuk kemasannya seharusnya dapat dipenetrasi oleh agen pensteril. Untuk memberikan "time lag" agar agen pensteril mencapai mikroba yang terkandung dalam sistem, nilai D, proses titik akhir waktu kematian dan waktu bertahan hidup pada sistem harus dikarakterisasi, dan hal ini tidak hanya berlaku untuk strip kertas pada unit "self-contained". Setelah proses sterilisasi, strip atau cakram spora dicelupkan ke dalam media "self-contained", sehingga memungkinkan kontak media dengan kultur.

Indikator biologik "self-contained" juga dapat terdiri dari suspensi spora pada medianya sendiri, dan seringkali juga mengandung pewarna yang dapat menunjukkan pertumbuhan positif atau negatif setelah inkubasi. Resistensi sistem "self-contained" tergantung pada penetrasi dari agen pensteril ke dalam kemasan. Penetrasi dapat dikontrol oleh industri melalui berbagai desain dan komposisi dari bentuk kemasan, ampul atau wadah. Ampul yang mengandung indikator biologik "self-contained" dapat langsung diinkubasi setelah terpapar proses sterilisasi. Seluruh sistem kemudian diinkubasi di bawah kondisi tertentu. Ada atau tidaknya pertumbuhan spora yang diberi perlakuan ditetapkan secara visual (dengan mengamati perubahan warna tertentu dari indikator yang dimasukkan dalam media atau dengan kekeruhan) atau dengan pengamatan mikroskopik dari media yang diinokulasi.

Karakteristik dari resistensi sistem *self-contained* juga harus sesuai dengan etiket dan monografi indikator biologik yang relevan. Sistem indikator biologik "self-contained" harus tidak terpengaruh selama transportasi dalam kemasan sekunder dan penanganan pada saat penggunaan tanpa rusak. Desain indikator biologik "self-contained" hendaknya sedemikian rupa sehingga meminimalkan kehilangan inokula mikroba asli selama transportasi dan penanganan. Selama atau sesudah proses sterilisasi, bahan yang digunakan dalam sistem

“self-contained” harus tidak menyisakan atau mengeluarkan zat yang dapat menghambat pertumbuhan sejumlah kecil mikroba indikator yang bertahan hidup pada kondisi pertumbuhan. Tahapan yang tepat harus dilakukan untuk membuktikan bahwa media untuk rekovery dapat mempertahankan sifat yang mendukung pertumbuhan setelah terpapar proses sterilisasi.

Penyiapan

Seluruh kegiatan yang berhubungan dengan penyiapan indikator biologik dikendalikan dengan sistem dokumen mutu. Ketertelusuran dipelihara untuk semua bahan dan komponen yang tergabung dalam atau yang masuk kontak langsung dengan suspensi mikroba, pembawa yang diinokulasi atau indikator biologik.

Penyiapan stok suspensi spora mikroba tertentu yang digunakan sebagai indikator biologik memerlukan pengembangan prosedur yang sesuai meliputi perbanyakan biakan, pemanenan, pemurnian, dan pemeliharaan suspensi spora. Stok suspensi harus mengandung terutama spora dorman (tidak bergerminasi) yang disimpan dalam cairan tidak bernetrisi.

Produk akhir (suspensi mikroba, pembawa terinokulasi atau indikator biologik) yang disediakan oleh industri harus tidak mengandung mikroba selain mikroba uji, dalam jumlah yang cukup untuk mempengaruhi produk. Sistem untuk meminimalkan keberadaan mikroba selain mikroba indikator biologik dalam produk harus divalidasi, dipantau dan dicatat.

Pemilihan Proses Sterilisasi Spesifik

Pemilihan indikator biologik memerlukan pengetahuan resistensi sistem indikator biologik terhadap proses sterilisasi spesifik. Harus dibuktikan bahwa sistem indikator biologik memberikan suatu ketahanan terhadap proses sterilisasi yang melebihi ketahanan mikroba alami yang ada dalam atau pada produk.

Penggunaan indikator biologik yang efektif untuk pengembangan siklus, proses dan validasi produk dan pemantauan produksi rutin dari sebuah proses sterilisasi membutuhkan pengetahuan yang menyeluruh atas produk yang akan disterilisasi dan komponennya (bahan dan kemasan). Hanya indikator biologik yang dikenal secara luas yang disebutkan dalam monografi indikator biologik yang dapat digunakan pada pengembangan atau validasi proses sterilisasi. Hal ini menjamin bahwa indikator biologik yang dipilih memberikan ketahanan yang lebih besar terhadap proses sterilisasi dibandingkan jumlah mikroba dalam atau pada produk. Beberapa pengguna mungkin membutuhkan indikator biologik dengan karakteristik yang berbeda dari yang beredar luas secara komersial. Pada kasus seperti ini, pengguna dapat menumbuhkan kultur spora sendiri dalam penyiapan indikator biologik buatan sendiri untuk digunakan sendiri. Pada kasus seperti itu, pengguna sangat

disarankan untuk menggunakan mikroba yang telah dinyatakan pada literatur ilmiah sebagai mikroba indikator dan pengguna harus mempunyai kemampuan menentukan nilai D dan z untuk indikator biologik buatan sendiri. Jika indikator biologik disiapkan sendiri, pengguna harus mengkonfirmasi populasi, kemurnian dan masa hidup indikator biologik tersebut untuk menjamin validitas setiap uji yang menggunakan indikator biologik buatan sendiri. Jika digunakan bentuk proses sterilisasi berdasarkan bioburden, data perbandingan resistensi antara indikator biologik terhadap bioburden sangat penting. Diperlukan juga penghitungan bioburden yang terkandung dalam bahan yang akan disterilkan. Proses ini harus menghasilkan kematian secara biologi terverifikasi yang memadai untuk mencapai suatu kemungkinan diperolehnya unit nonsteril kurang dari satu dalam sejuta.

Sebagai alternatif, metode “overkill” dapat digunakan dalam desain proses sterilisasi. Pada kasus ini, asumsi khusus dibuat berdasarkan asumsi resistensi yang digunakan dalam menetapkan persyaratan proses sterilisasi. Secara umum, semua proses “overkill” berdasarkan asumsi bahwa “bioburden” setara dengan satu juta mikro badan yang mempunyai resistensi tinggi sehingga untuk mencapai persyaratan probabilitas dari unit nonsteril yaitu kurang dari satu dalam satu juta, minimum diperlukan proses 12 D. Proses 12 D didefinisikan sebagai proses yang memberikan kematian yang cukup untuk menghasilkan penurunan 12 log, yaitu setara dengan 12 kali nilai D terhadap mikroba dengan resistensi yang lebih tinggi dibandingkan resistensi rata-rata “bioburden”. Karena “bioburden” diasumsikan sebagai satu juta, pada praktek sesungguhnya proses “overkill” akan menghasilkan probabilitas nonsteril lebih kecil dari 10^{-6} . Rancangan dan evaluasi proses “overkill” dapat berbeda tergantung proses sterilisasi dalam pengujian. Penggunaan rancangan “overkill” dan pendekatan validasi dapat meminimalkan atau meniadakan kebutuhan identifikasi dan perhitungan “bioburden”.

Panas basah Untuk sterilisasi panas basah, spora dari strain *Bacillus stearothermophilus* tersedia secara komersial sebagai indikator biologik dan sering digunakan. Mikroba pembentuk spora lain yang tahan pemanasan seperti *Clostridium sporogenes*, *Bacillus subtilis*, dan *Bacillus coagulans* juga telah digunakan dalam pengembangan dan validasi proses sterilisasi panas basah.

Panas kering Untuk sterilisasi panas kering, spora *Bacillus subtilis* spp. dapat digunakan untuk validasi proses. Selama validasi proses sterilisasi panas kering, pengkajian depirogenasi endotoksin biasanya dilakukan sebagai pengganti dari pengkajian inaktivasi mikroba selama penentuan siklus sterilisasi karena kecepatan inaktivasi endotoksin tersebut lebih lambat dibandingkan kecepatan inaktivasi spora *Bacillus subtilis*. Pada praktek penurunan titer endotoksin oleh 3 log atau lebih akan

berakibat dalam proses yang juga mencapai probabilitas unit nonsteril lebih rendah dari 10^{-6} .

Radiasi ionisasi Spora *Bacillus pumilus* telah digunakan untuk memantau proses sterilisasi menggunakan radiasi ionisasi, akan tetapi hal ini tidak praktis. Metode pengaturan dosis radiasi yang tidak menggunakan indikator biologik telah digunakan secara luas untuk melakukan proses radiasi. Disamping itu “bioburden” mikroba tertentu dapat menunjukkan resistensi yang lebih besar terhadap radiasi dibandingkan *Bacillus pumilus*

Etilen oksida Untuk sterilisasi etilen oksida, biasa digunakan spora sub spesies *Bacillus subtilis* (*Bacillus subtilis* var. *niger*). Sistem indikator biologik yang sama pada umumnya digunakan apabila etilen oksida 100% atau etilen oksida yang berbeda dan sistem pembawa gas digunakan sebagai pensteril.

Hidrogen Peroksida Fase Uap (“Vapor Phase Hydrogen Peroxide”/VPHP) Proses ini telah menunjukkan sebagai pensteril atau dekontaminan permukaan yang efektif. VPHP mampu mencapai sterilisasi (probabilitas nonsteril kurang dari satu dalam satu juta) jika kondisi proses tertentu dan target yang disterilisasi disusun dengan memadai. VPHP juga biasa digunakan sebagai agen dekontaminan permukaan pada perlakuan uji sterilitas, wadah bahan biologi atau kimia, isolator pabrik dan ruang steril.

Dekontaminasi permukaan adalah sebuah proses yang berbeda dari sterilisasi yang mengandung bahan yang bersentuhan dengan produk, wadah sistem tertutup atau produk. Proses ini dirancang untuk memberi lingkungan yang bebas dari mikroba yang dapat terdeteksi atau yang dapat hidup kembali. Akan tetapi pada kasus

dekontaminasi, nilai penurunan spora 3 sampai 4 log memadai karena sasarannya adalah lebih kepada dekontaminasi dibanding sterilisasi.

Bacillus stearothermophilus paling banyak digunakan sebagai indikator biologik untuk validasi VPHP. Mikroba lain yang dapat digunakan sebagai indikator biologik dalam proses VPHP adalah spora dari *Bacillus subtilis* dan *Clostridium sporogenes*. Mikroba lain dapat dipertimbangkan jika respons terhadap VPHP sama dengan mikroba yang disebutkan di atas.

Spora dapat diinokulasi pada permukaan berbagai sistem yang kedap air seperti permukaan kaca, logam atau plastik. Permukaan dengan daya serap tinggi seperti substrat fiber atau substrat lain yang dapat menyerap VPHP atau lembab dapat memberi pengaruh merugikan terhadap kadar VPHP untuk inaktivasi mikroba yang diinokulasi. Substrat kertas tidak digunakan karena VPHP akan mendegradasi bahan yang mengandung selulosa.

Karakteristik yang mewakili indikator biologik yang tersedia secara komersil tertera pada Tabel 1.

Indikator biologik juga dapat dikemas secara individu dalam sebuah kemasan primer terbungkus secara memadai yang tidak berpengaruh merugikan pada kinerja indikator dan dapat ditembus oleh VPHP. Bahan serat poliolefin telah terbukti sesuai sebagai pengemas indikator biologik yang dimaksudkan untuk penggunaan dalam evaluasi proses VPHP. Bahan yang sudah dikemas dapat mempermudah penanganan laboratorium untuk indikator biologik setelah paparan VPHP. Penggunaan bahan pengemas

Tabel 1 Karakteristik Spesifik Sistem Indikator Biologik Komersil

Cara sterilisasi	Contoh dari nilai D khas (menit)	Rentang nilai D untuk seleksi indikator biologik yang sesuai (menit)	Batas untuk resistensi yang sesuai (bergantung pada nilai D tertentu [menit])	
			Waktu bertahan hidup	Waktu kematian
Pemanasan kering ^a	1,9	Min. 1,0	Min. 4,0	10,0
		Maks. 3,0	Maks. 14,0	32,0
Etilen Oksida ^b				
600 mg /L	3,5	Min. 2,5	Min. 10,0	25,0
54°		Maks. 5,8	Maks. 27,0	68,0
60% RH%				
Panas basah ^c				
121°	1,9	Min. 1,5	Min. 4,5	13,5
		Maks. 3,0	Maks. 14,0	32,0

^a Untuk $1,0 \times 10^6$ sampai dengan $5,0 \times 10^6$ spora per pembawa

^b Untuk $1,0 \times 10^6$ sampai dengan $5,0 \times 10^7$ spora per pembawa

^c Untuk $1,0 \times 10^6$ sampai dengan $5,0 \times 10^8$ spora per pembawa

indikator biologik VPHP harus diperiksa secara cermat untuk memastikan bahwa, setelah pemaparan VPHP, hidrogen peroksida tidak tersisa pada bahan kemasan, yang dapat menghambat pertumbuhan mikroba selama tahap pemulihan. Nilai D mikroba akan dipengaruhi oleh adanya efek laju inaktivasi relatif daribahan pengemas indikator biologik dan adanya potensi sisa VPHP. Jika digunakan indikator biologik (pembawa terinokulasi) tanpa kemasan primer, perlu diperhatikan teknik aseptik yang benar.

EVALUASI KINERJA

Tanggung Jawab Produsen

Karakteristik kinerja dari indikator biologik yang diberikan pada pengguna merupakan tanggung jawab produsen. Produsen hendaknya menyediakan sertifikat analisis untuk setiap lot indikator biologik yang membuktikan keabsahan pernyataan kinerja indikator biologik yang tertulis pada etiket kemasan atau dimasukkan dalam kemasan. Produsen hendaknya menjelaskan proses sterilisasi indikator biologik yang akan digunakan untuk evaluasi. Karakterisasi dari setiap jenis indikator biologik yang menjadi dasar untuk pernyataan pada etiket, harus dilakukan oleh produsen menggunakan alat khusus dan terstandar pada kondisi yang ditetapkan secara tepat.¹ Produsen juga hendaknya memberikan informasi mengenai nilai D, metode penentuan nilai D, jumlah mikroba dan stabilitas ketahanan indikator biologik sebelum waktu kedaluwarsa yang tertera pada etiket. Kondisi penyimpanan yang optimum hendaknya ditetapkan oleh produsen, termasuk suhu, kelembaban relatif dan persyaratan lainnya untuk penyimpanan terkendali. Data yang diperoleh dari berbagai uji kinerja yang diperlukan hendaknya ditulis dalam sisipan kemasan atau pada etiket kemasan indikator biologik. Produsen hendaknya memberikan petunjuk penggunaan, termasuk media dan kondisi yang digunakan untuk pemulihan mikroba setelah terpapar proses sterilisasi. Cara pemusnahan harus disediakan oleh produsen indikator biologik tersebut.

Tanggung Jawab Pengguna

Produk Komersil Jika indikator biologik dibeli dari sumber komersil, kesesuaiannya untuk penggunaan pada proses sterilisasi spesifik sebaiknya ditetapkan melalui pengkajian pengembangan proses sterilisasi kecuali jika telah tersedia data untuk penggunaan pada proses sterilisasi. Pengguna sebaiknya menetapkan sendiri kriteria keberterimaan untuk lot indikator biologik dan mempertimbangkan penolakan apabila suatu lot indikator

biologik tidak mencapai standar kinerja yang telah ditetapkan. Sertifikat kinerja sebaiknya diperoleh dari masing-masing lot indikator dan pengguna sebaiknya melakukan audit terhadap fasilitas pabrik dan kinerja prosedur secara rutin. Jika tidak diperoleh sertifikat dan audit belum dilakukan atau jika indikator biologik digunakan diluar yang dinyatakan dalam etiket dari pabrik, verifikasi dan dokumentasi kinerja pada kondisi penggunaan harus tersedia.

Pada saat penerimaan awal indikator biologik dari pemasok komersil, pengguna sebaiknya memverifikasi kemurnian dan morfologi mikroba indikator biologik yang dibeli. Verifikasi yang diperlukan minimal sampai kebenaran genus dan juga sebaiknya dilakukan perhitungan jumlah mikroba untuk menentukan rata-rata tiap unit indikator biologik. Pernyataan pabrik yang berkaitan dengan rentang nilai D, kondisi penyimpanan, waktu kedaluwarsa dan stabilitas indikator biologik sebaiknya diperhatikan dan dicatat. Pengguna dapat mempertimbangkan untuk melakukan penilaian nilai D sebelum menerima lot tertentu. Laboratorium yang mempunyai kemampuan melakukan pengujian kinerja nilai D dapat melakukan penentuan nilai D menggunakan satu dari tiga metode yang tertera pada *Penetapan Nilai D dalam Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologik <65>* dan pada monografi yang sesuai untuk indikator biologik khusus. Jika dilakukan penyimpanan dalam jangka waktu lama perlu dilakukan verifikasi nilai D dan sistem perhitungan stabilitas indikator biologik yang digunakan.

Pada keadaan dimana spora dipelihara lebih dari 12 bulan di bawah kondisi penyimpanan yang terdokumentasi, harus dilakukan analisis jumlah dan resistensi spora, kecuali jika kinerja panen induk asli telah tervalidasi untuk penyimpanan yang lebih lama. Hasil uji angka spora dan resistensi sebaiknya berada dalam rentang keberterimaan yang ditetapkan selama penerimaan awal dari lot panen spora.

Produk Nonkomersil Pengguna dapat memilih untuk memperbanyak mikroba dalam pengembangan indikator biologik buatan sendiri untuk pengembangan atau validasi proses sterilisasi. Jika pengguna membuat indikator biologik, persyaratan kinerja indikator biologik harus dipenuhi. Jika sistem indikator biologik digunakan untuk pengembangan proses sterilisasi baru atau validasi proses yang sudah ada, kriteria kinerja yang sama seperti dijelaskan untuk pabrik komersil indikator biologik harus dipenuhi.

PERSIAPAN PANENAN SPORA

Umumnya indikator biologik menggunakan spora mikroba, oleh karena itu rekaman yang akurat tentang identifikasi panen spora harus didokumentasikan oleh pabrik indikator biologik komersil dan nonkomersil. Rekaman ini sebaiknya mencakup rekaman yang berkaitan dengan sumber awal kultur, identifikasi, ketertelusuran pada panen spora induk, frekuensi subkultur, media yang digunakan untuk sporulasi, perubahan penyiapan media, pengamatan kontaminasi

¹ Tertera pada *Peralatan dalam Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologik <65>*. Peralatan ini telah dirancang untuk memberikan kondisi fisik yang konsisten dan dapat diaplikasikan terhadap karakterisasi indikator biologik. Harus dinyatakan karakteristik kinerja yang diperlukan.

panenan dan data sebelum dan sesudah pemanasan ekstrim. Rekaman pemakaian panen spora dan resistensi terhadap sterilisasi (yaitu nilai D dan nilai z jika memungkinkan) sebaiknya juga didokumentasikan.

Peralatan

Peralatan yang digunakan untuk evaluasi resistensi sterilisasi panen spora harus konsisten dengan standar yang ada yang berhubungan dengan evaluasi kinerja sistem indikator biologik.

Peralatan untuk penetapan nilai D mikroba yang terpapar VPHP sebaiknya dapat mengendalikan secara ketat parameter operasional lain dari yang tertera pada *Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologik <65>*. Perlu diperhatikan jaminan kemampuan menghasilkan kadar VPHP secara konsisten, diberikan dalam waktu yang terbatas, dan dipertahankan dalam rentang kadar tertentu atau rentang tekanan VPHP untuk menetapkan penambahan waktu yang diperlukan. Indikator biologik yang dimasukkan dalam kadar yang tetap pada kondisi VPHP sebaiknya melalui suatu sistem yang memungkinkan pemasukan dan pelepasan unit kerja secara cepat dari ruangan. Rancangan ruang uji sebaiknya memungkinkan pencapaian kadar dan tekanan VPHP yang tetap, atau penggunaan jumlah tertentu volume VPHP yang mengalir pada tekanan dan suhu yang ditetapkan. Saat ini, peralatan pengukur kadar VPHP tidak digunakan secara luas. Oleh karena itu, kondisi pemaparan perlu didasarkan pada tekanan VPHP tetap atau hasil laju alir dari berat awal hidrogen peroksida yang telah diketahui, ditambahkan ke dalam ruangan dalam waktu tertentu. Berdasarkan informasi ini, volume tertentu ruangan yang telah diketahui, perhitungan perkiraan kadar VPHP dapat dilakukan. Jika keseluruhan kondisi dipertahankan secara tetap selama penilaian masing-masing nilai D yang digunakan, perbandingan resistensi relatif antara lot indikator biologik yang berbeda dapat ditentukan.

PENGUNAAN DALAM PROSES VALIDASI

Tanpa memperhatikan cara sterilisasi, jumlah populasi mikroba awal, resistensinya terhadap sterilisasi dan tempat inokulasi pada atau di dalam produk dapat mempengaruhi kecepatan inaktivasi indikator biologik.

Pada produk yang mengandung mikrobaantang, beberapa posisi dari produk sebaiknya diinokulasi dengan indikator biologik. Sebagai contoh, jika sebuah wadah dengan sistem tertutup disterilasi, larutan produk dan penutupnya dapat ditantang untuk menjamin sterilisasi sebanding dengan 10^{-6} (probabilitas unit nonsteril satu dalam satu juta) tingkat jaminan sterilisasi (*Sterilization Assurance Level*, SAL) akan diperoleh pada larutan dan juga pada penutup.

Sebelumnya perlu dilakukan pengkajian laboratorium apakah komponen produk lebih sulit untuk disterilasi daripada sediaannya. Tergantung pada lokasi komponen produk yang paling sulit untuk disterilasi, parameter

proses yang berbeda dapat diterapkan dalam menjamin inaktivasi mikroba terhadap 10^{-6} SAL. Fase kualifikasi kinerja produk hendaknya mengidentifikasi parameter proses yang penting untuk inaktivasi mikroba pada bagian yang paling sulit untuk disterilkan. Jika parameter proses yang penting ini telah ditetapkan, selama sterilisasi pada proses validasi produk, sebaiknya dioperasikan pada kondisi kurang dari kondisi yang dinyatakan pada spesifikasi proses sterilisasi. Kelangsungan hidup indikator biologik didasarkan pada resistensi dan populasi. Sehingga, 10^{-6} populasi indikator biologik tidak selalu dipersyaratkan untuk menghasilkan 10^{-6} SAL. Penggunaan indikator biologik yang semestinya adalah menggunakannya untuk mengkonfirmasi bahwa hasil parameter proses yang dikembangkan berada dalam SAL yang diinginkan. Pada sterilisasi basah, indikator biologik digunakan untuk membuktikan bahwa kematian yang terukur secara fisik dapat diverifikasi secara biologi. Indikator biologik dengan nilai D yang sebenarnya dan populasi yang sebenarnya kurang dari 10^6 cukup untuk validasi beberapa proses sterilisasi dan dekontaminasi. Penting bahwa pengguna dapat menetapkan pemilihan indikator biologik secara ilmiah.

PENCUCIAN PERALATAN KACA <1331>

Keberhasilan dalam melakukan pengujian dan penetapan kadar dalam farmakope tergantung sepenuhnya pada kebersihan peralatan kaca yang digunakan. Sebagai contoh, akurasi penetapan kadar heparin natrium, aktivitas vitamin B₁₂, uji pirogen dan karbon organik total, terutama tergantung pada kebersihan peralatan kaca.

Pada masa lalu salah satu cara yang paling efektif untuk membersihkan peralatan kaca adalah dengan asam nitrat panas. Metode konvensional lain untuk membersihkan bahan organik yang tidak memerlukan panas adalah menggunakan campuran asam sulfat-asam kromat. Penggunaan pencuci asam kromat tidak dianjurkan karena sifat bahan yang berbahaya dan beracun.

Beberapa alternatif yang lebih aman, termasuk penggunaan bahan pencuci, seperti trisodium fosfat dan detergen sintetis, telah terbukti sangat berguna, tetapi memerlukan pembilasan yang lebih lama. Mungkin lebih mudah untuk membilas menggunakan asam nitrat encer atau asam sulfat sebelum pembilasan dengan air. Sistem ini akan menghilangkan residu bahan yang bersifat basa.

Untuk alat kaca yang digunakan pada pengukuran optik, perlu penanganan khusus untuk pembersihan wadah, penggunaan asam kromat maupun larutan alkali pekat hendaknya dihindari.

Pembersihan bahan organik yang efektif sangat penting pada pengujian air untuk penggunaan farmasi dalam hubungannya dengan pengujian *Karbon Organik Total <875>*. Telah terbukti bahwa detergen sintetis dengan kalium hidroksida sebagai komponen utama meninggalkan paling sedikit residu bahan organik. Pemanasan dalam cawan pemejar memberikan hasil yang

sebanding dan merupakan prosedur yang ringkas, tetapi memerlukan peralatan khusus.

Pada semua kasus, sangat penting untuk memverifikasi prosedur pembersihan yang sesuai untuk uji dan penetapan kadar yang dilakukan. Hal ini dapat dilakukan melalui penggunaan blangko, penjelasan ilmiah, data residu bahan pembersih dari produsen, atau kontrol lainnya. Terutama, penanganan khusus diperlukan untuk pembersihan wadah yang digunakan untuk pengukuran secara optik: hindari penggunaan alkali pekat dan tidak diajurkan penggunaan larutan asam kromat. Perlu dicantumkan pernyataan dalam protokol pencucian yang menjelaskan bagaimana menilai pencucian yang baik.

PENGUKURAN WARNA DENGAN INSTRUMEN <1341>

Warna yang diamati dari suatu benda tergantung pada energi spektral iluminasi, sifat menyerap benda dan kepekaan visual pengamat terhadap rentang cahaya tampak seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291>. Penting untuk diperhatikan bahwa metode pengukuran warna dengan instrumen yang digunakan secara luas harus memperhitungkan juga faktor-faktor tersebut di atas.

Pengukuran warna dengan instrumen memberikan data yang lebih obyektif daripada pengamatan subyektif oleh beberapa orang. Dengan pemeliharaan dan kalibrasi instrumen yang memadai, metode ini memberikan pengukuran warna dan perbedaan warna yang tepat dan akurat yang tidak berubah dengan perbedaan waktu pengukuran. Dasar pengukuran warna dengan instrumen adalah bahwa mata manusia telah dibuktikan untuk mendeteksi warna melalui tiga reseptor. Karena itu semua warna dapat dibagi ke dalam campuran tiga stimuli cahaya yang dapat dipilih dan sesuai untuk merangsang ketiga reseptor dalam mata. Walaupun tidak ada satu perangkatpun sumber cahaya yang dapat digunakan untuk menyepadankan semua warna (misal untuk setiap tiga cahaya yang dipilih, beberapa warna memerlukan suatu jumlah negatif dari satu atau lebih cahaya), tiga stimuli yang dapat berubah telah ditetapkan, sehingga memungkinkan untuk menetapkan semua warna yang sebenarnya. Melalui percobaan perbandingan warna yang luas dengan pengamat manusia yang mempunyai penglihatan warna normal, telah diukur koefisien distribusi untuk tiap panjang gelombang daerah cahaya tampak (400 - 700 nm) yang memberikan jumlah relatif stimulasi pada tiap reseptor yang disebabkan oleh cahaya dari panjang gelombang bersangkutan. Koefisien distribusi ini, $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ dapat dilihat pada *Gambar*. Demikian juga untuk setiap warna, jumlah rangsangan pada tiap reseptor di mata dinyatakan oleh pasangan *Nilai Tristimulus* (X, Y, Z) untuk warna tersebut.

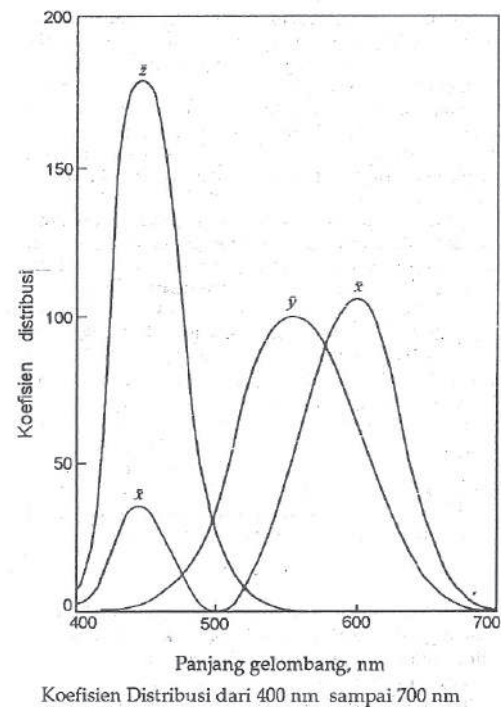
Hubungan antara koefisien distribusi (lihat *Gambar*) dan nilai tristimulus diberikan dalam persamaan berikut:

$$X = \int_0^\infty \frac{\bar{x}_\lambda P_\lambda d\lambda}{Y'}$$

$$Y = \int_0^\infty \frac{\bar{y}_\lambda P_\lambda d\lambda}{Y'}$$

$$Z = \int_0^\infty \frac{\bar{z}_\lambda P_\lambda d\lambda}{Y'}$$

$Y' = \int_0^\infty \bar{y}_\lambda P_\lambda d\lambda$; P_λ adalah daya spektral pencahayaan, dan $\bar{f}_\lambda$ adalah reflektans spektral (P_λ) atau transmitans spektral (τ_λ) dari bahan.



Begitu nilai tristimulus warna telah ditetapkan, nilai itu dapat digunakan untuk menghitung koordinat warna dalam ruang warna tiga dimensi yang ideal sebagai ruang warna yang seragam secara visual. Banyak persamaan warna telah dikembangkan dalam usaha menentukan ruang warna. Persamaan yang dituliskan dalam bagian ini merupakan kesepakatan antara kesederhanaan perhitungan dengan yang ideal.

Koordinat warna dalam ruang warna yang seragam secara visual dapat digunakan untuk menghitung deviasi warna dari titik pembanding warna yang dipilih. Jika metode pengukuran warna dengan instrumen digunakan untuk menetapkan hasil suatu pengujian yang memerlukan pembandingan warna antara sediaan uji dan larutan pembanding atau baku, parameter yang dibandingkan adalah perbedaan antara warna blangko dan warna sediaan uji atau baku dalam ruang warna yang seragam secara visual.

Prosedur

Pertimbangan yang dibahas dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dapat ditetapkan juga pada pengukuran warna dengan instrumen. Dalam metode spektrofotometri, nilai reflaktans atau nilai transmitans diperoleh pada panjang gelombang yang berbeda sepanjang spektrum cahaya tampak, menggunakan suatu lebar pita 10 nm atau kurang. Nilai-nilai ini kemudian digunakan faktor pembobotan. Pada metode kolorimetri, pembobotan diperoleh melalui penggunaan filter.

Pada pengukuran reflaktans spektral zat padat tidak tembus cahaya, sudut pengamatan dipisahkan dari sudut pencahayaan sedemikian rupa, sehingga hanya cahaya terefleksi secara difusi yang dipancarkan dari bahan uji memasuki reseptor. Refleksi yang lain dan penyimpanan cahaya tidak diukur.

Untuk pengukuran transmitans spektral cairan jernih, cairan disinari dalam batas 5 derajat dari normal terhadap permukaannya, dan energi transmisi yang diukur adalah dalam batas 5 derajat dari normal. Warna cairan berubah dengan ketebalan lapisan yang diukur. Kecuali dinyatakan lain harus digunakan ketebalan lapisan 1 cm.

Metode ini tidak dapat digunakan untuk cairan keruh atau zat padat tembus cahaya.

KALIBRASI

Untuk tujuan kalibrasi salah satu dari bahan pembanding berikut dapat digunakan, sebagaimana dibutuhkan pada geometri instrumen. Untuk pengukuran transmitans, air murni dapat digunakan sebagai baku putih dan ditetapkan transmitans 1,000 pada semua panjang gelombang. Kemudian nilai trimulus X , Y dan Z untuk C sumber CIE masing-masing 98,0; 100,0; dan 118,1. Untuk pengukuran reflaktans dapat digunakan lempeng porselen yang tidak tembus cahaya, yang dasar kalibrasinya adalah reflektor difusi sempurna dan karakteristik reflaktansnya telah ditetapkan untuk geometri instrumen yang dapat digunakan. Bila geometri yang ditunjukkan bahan uji mengganggu penggunaan lempeng tersebut, dapat digunakan barium sulfat yang ditenkan dengan kualitas baku reflaktans putih.

Setelah kalibrasi dengan bahan tersebut di atas, sebaiknya bila mungkin ukur bahan pembanding yang warnanya sedapat mungkin mendekati warna contoh.

Bila contoh bahan uji tidak sesuai untuk digunakan sebagai baku jangka panjang, dapat digunakan keping warna yang seragam secara visual dalam bagian yang kecil. Penggunaan baku pembanding seperti ini dianjurkan untuk memantau kinerja alat sekalipun untuk penetapan warna absolut.

METODE SPEKTROFOTOMETRI

Tetapkan reflaktans atau transmitans dari 380 - 770 nm dengan interval 10 nm. Nyatakan hasil dalam presentase, dengan maksimum 100,0. Hitung nilai tristimulus X , Y dan Z sebagai berikut.

Bahan Refleksi Untuk bahan refleksi jumlah X , Y dan Z adalah

$$X = \sum_{380}^{770} \frac{\rho_{\lambda} \bar{x}_{\lambda} P_{\lambda} \Delta\lambda}{Y'}$$

$$Y = \sum_{380}^{770} \frac{\rho_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} P_{\lambda} \Delta\lambda}{Y'}$$

$$Z = \sum_{380}^{770} \frac{\rho_{\lambda} \bar{z}_{\lambda} P_{\lambda} \Delta\lambda}{Y'}$$

$Y' = \sum_{380}^{770} \bar{y}_{\lambda} P_{\lambda} \Delta\lambda$; ρ_{λ} adalah reflaktans spektral bahan, $\bar{x}_{\lambda} P_{\lambda}$, $\bar{y}_{\lambda} P_{\lambda}$ dan $\bar{z}_{\lambda} P_{\lambda}$ adalah nilai yang diketahui dari tiap sumber baku, dan $\Delta\lambda$ dinyatakan dalam nm.

Bahan Transmisi Untuk bahan transmisi, jumlah X , Y dan Z dihitung dengan cara diatas, τ_{λ} (transmitans spektral) sebagai pengganti untuk ρ_{λ} .

METODE KOLOMETRI

Atur kolorimeter yang sesuai untuk memperoleh nilai yang setara nilai tristimulus X , Y dan Z . Ketepatan dapat ditunjukkan dalam memperoleh hasil dari filter kolorimeter sepadan dengan nilai tristimulus lempeng warna jenuh yang kuat dan membandingkan nilai tersebut dengan hasil perhitungan dari pengukuran spektral pada spektrofotometer.

Interpretasi KOORDINAT WARNA

Koordinat warna, L^* , a^* dan b^* didefinisikan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} L^* &= 116 (Y/Y_0)^{1/3} - 16 \\ a^* &= 500 [X/X_0]^{1/3} - (Y/Y_0)^{1/3} \\ b^* &= 200 [(Y/Y_0) - (Z/Z_0)^{1/3}] \end{aligned}$$

X_0 , Y_0 dan Z_0 adalah nilai tristimulus dari baku tidak berwarna atau putih dan $Y/Y_0 > 0,01$. Umumnya nilai tersebut setara dengan nilai tristimulus dari pencahayaan baku dengan Y_0 dibuat setara 100,0. Dalam hal ini $X_0 = 98,0$ dan $Z_0 = 118,1$.

PERBEDAAN WARNA

Jumlah Perbedaan warna ΔE adalah:

$$\Delta E = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$$

ΔL^* , Δa^* dan Δb^* adalah perbedaan dalam koordinat warna dari bahan yang akan dibandingkan. Walaupun perbandingan yang dipercaya dapat dibuat antara warna yang serupa yang diukur bersamaan, hasil yang diperoleh dengan instrumen berbeda atau dalam kondisi operasional

yang berbeda harus dibandingkan secara hati-hati. Jika diperlukan untuk membandingkan data yang diperoleh dari instrumen yang berbeda atau yang dicatat pada waktu yang berbeda atau kondisi lain yang berbeda, akan sangat membantu untuk memperoleh data secara bersamaan. Perbandingan hasil pembacaan pada bahan pembanding membantu untuk identifikasi perbedaan yang diakibatkan oleh instrumen.

PENIMBANGAN PADA TIMBANGAN ANALITIK <1342>

Penimbangan adalah tahap yang sering dilakukan pada prosedur analitik dan timbangan adalah perlengkapan penting laboratorium analisis. Namun, penimbangan adalah sumber kesalahan umum yang sulit dideteksi pada hasil akhir analisis. Bab ini berlaku untuk timbangan elektronik; oleh karena itu, bagian tertentu bab ini tidak sesuai untuk jenis timbangan lain. Prosedur penimbangan terdiri dari tiga langkah dasar yaitu: persiapan, pemeriksaan timbangan, dan penimbangan bahan.

PERSIAPAN

Langkah awal adalah mengumpulkan peralatan yang sesuai seperti wadah untuk penimbangan, wadah untuk bahan setelah ditimbang, pinset, pipet, spatula dengan ukuran yang sesuai, dan sebagainya. Gunakan ukuran wadah yang tidak melampaui kapasitas beban timbangan. Pastikan wadah yang digunakan untuk menimbang bahan, bersih dan kering. Kumpulkan bahan kimia berupa pereaksi atau larutan yang dibutuhkan.

Perlu disiapkan juga bahan yang akan ditimbang. Bahan mungkin perlu digerus dan dikeringkan. Beberapa bahan perlu dipanaskan atau disimpan di lemari pendingin. Bahan perlu disesuaikan dengan suhu ruang penimbangan sebelum ditimbang. Untuk menghindari kondensasi kelembaban, bahan yang didinginkan harus disesuaikan dengan suhu ruang sebelum wadah dibuka.

PEMERIKSAAN TIMBANGAN

Langkah selanjutnya yang penting untuk diingat yaitu timbangan diperiksa setiap sebelum penimbangan, karena kesalahan mudah terjadi yang menyebabkan kesalahan pada data analitik. Pengguna timbangan seharusnya mengecek lingkungan timbangan, kalibrasi, dan ketidakpastian timbangan. Jangan menganggap bahwa timbangan ditinggalkan kondisi benar oleh pengguna sebelumnya.

Lingkungan timbangan

Timbangan ditempatkan pada tempat yang sesuai dengan getaran dan aliran udara yang rendah. Timbangan harus memiliki pasokan listrik yang stabil. Timbangan dan sekitar area kerja harus dijaga rapi dan tertib. Cara yang baik bila akan melakukan penimbangan, gunakan

kuas atau yang setara untuk membersihkan pan timbangan dari bahan yang tertinggal pada penimbangan sebelumnya. *[Catatan Setiap personil harus membersihkan remah, membuang bahan yang tumpah atau kertas dan memindahkan barang-barang yang digunakan untuk pengukuran.]* Apabila suatu timbangan dipindahkan harus diikuti dengan penyesuaian suhu lingkungan baru dan dikalibrasi ulang.

Kalibrasi

Jika perlu, nyalakan tombol power dan biarkan timbangan untuk disetimbangkan sekurang-kurangnya 1 jam sebelum proses kalibrasi. (Timbangan mikro mungkin membutuhkan 24 jam untuk mencapai kesetimbangan). Jika timbangan mati dan hidup kembali, timbangan jenis tertentu akan menampilkan pesan yang mengindikasikan bahwa timbangan harus dikalibrasi sebelum penimbangan. Jika operator menyentuh bar timbangan, pesan akan hilang dan timbangan akan menunjukkan nilai 0, akan tetapi timbangan tidak akan memberikan penimbangan yang benar sampai timbangan dikalibrasi. Timbangan analitik elektronik memiliki sistem kalibrasi internal berdasarkan beban. Kalibrasi dilakukan pada suhu ruang.

Ketidakpastian timbangan

PENGURANGAN PENYIMPANGAN

Penyimpangan adalah salah satu kesalahan yang sering terjadi, dan juga salah satu yang paling mudah untuk dikurangi atau dihilangkan. Penyimpangan timbangan dapat terjadi tanpa operator menyadari masalahnya. Lakukan pemeriksaan terhadap sampel, timbangan dan lingkungan laboratorium untuk menelusuri dan menetapkan penyebab kesalahan dan menghilangkannya:

1. Pintu timbangan dibuka.
2. Suhu timbangan dan bahan yang ditimbang tidak sama.
3. Pengurangan sampel atau penambahan bobot.
4. Timbangan baru saja dipindahkan tapi belum disesuaikan dengan lingkungan baru dan dikalibrasi ulang.
5. Aliran udara yang ada di laboratorium.
6. Suhu dalam laboratorium berubah-ubah.
7. Timbangan tidak ditempatkan pada tempat yang rata sesuai penyipat datar (*"water-pass"*).
8. Kegiatan laboratorium yang menimbulkan getaran.
9. Gangguan mekanis yang terjadi selama penimbangan.

GANGGUAN MEKANIS

Gangguan pada timbangan disebabkan oleh peregang pegas yang berlebihan dan terutama karena memuat terlalu banyak atau penetasan sesuatu secara tidak sengaja diatas pan timbangan. Timbangan mikro sangat sensitif terhadap beban yang banyak dan goncangan. Saat menggunakan timbangan mikro, atur tuas ke posisi istirahat saat penambahan atau pemindahan bahan; putar tuas ke posisi menimbang untuk menunjukkan berat. Untuk beberapa kasus penyimpangan

karena gangguan, dapat dihilangkan dengan membiarkan timbangan tanpa penimbangan cukup lama untuk kembali pulih. Jika peregangan pegas berlebihan, diperlukan pemeriksaan timbangan yang lebih teliti. Dalam kasus perbaikan kekuatan elektronik timbangan, pegas akan diganti dengan bahan lentur dan massa "creep" lebih tahan terhadap gangguan.

PROSEDUR JAMINAN MUTU UNTUK PENGUKURAN GANGGUAN TIMBANGAN

Dalam waktu yang lama, gangguan timbangan dan perubahan lain dari hari ke hari diperiksa dengan menimbang anak timbangan baku secara periodik: pemeriksaan ini hendaknya dilakukan setelah timbangan dikalibrasi pada suhu laboratorium. Pemeriksaan ini sebaiknya dilakukan sebelum penimbangan pertama pada hari tersebut atau setelah kejadian yang mungkin mengganggu kalibrasi timbangan (kegagalan daya, perpindahan timbangan ke lokasi baru, dll). Anak timbangan baku berbentuk sesuatu dengan massa yang tetap dan stabil dan tidak melebihi batas beban timbangan. Bobot yang setimbang membuat anak timbangan baku dapat diandalkan. Tiap timbangan seharusnya dilengkapi dengan anak timbangan baku yang disimpan pada wadah yang terlindung dekat timbangan. Prosedur dibawah ini untuk mengurangi kesalahan timbangan dan kemungkinan kesalahan pembacaan karena penyimpangan:

1. Pastikan daya listrik pada timbangan hidup dan posisi penyipat datar berada di tengah indikator.
2. Lakukan kalibrasi timbangan analitik atau timbangan mikro. *[Catatan Beberapa timbangan memiliki tuas kalibrasi yang akan kembali pada posisi penimbangan asal. Jangan bergantung pada kalibrasi sebelumnya.]*
3. Setiap hari orang pertama yang menggunakan timbangan hendaknya menimbang anak timbangan baku dan mencatatnya dalam "logbook" untuk perbandingan dengan pembacaan sebelumnya. Jika diketahui penyimpangan lebih besar dari ketentuan maka harus dilaporkan untuk diperbaiki. *[Catatan Anak timbangan baku cenderung untuk bertambah bobot selama penyimpanan disebabkan kesalahan penanganan dan paparan kontaminan di lingkungan. Anak timbangan ini dapat dibersihkan dengan menyeka menggunakan kain yang dibasahi sedikit pelarut yang tepat seperti dietil eter.]*

Timbangan analitik Pilih massa anak timbangan baku yang sesuai untuk memeriksa timbangan analitik. Jika mungkin atur timbangan untuk membaca sampai lima desimal. Ikuti petunjuk dari pabrik. Ambil anak timbangan baku dengan pinset, tempatkan hati-hati pada pan timbangan dan timbang. *[Catatan Jangan menjatuhkan anak timbangan baku pada pan timbangan karena dapat menyebabkan kerusakan timbangan.]* Tempatkan beban pada tengah pan untuk menghilangkan perbedaan sudut penimbangan. Akurasi bobot tidak penting: faktor yang menjadi perhatian adalah apakah terjadi penyimpangan. Jika penyimpangan tidak terjadi

nilai seharusnya stabil. Penimbangan periodik anak timbangan baku akan menentukan apakah papan (atau tepi pisau pada timbangan mekanik) pada alat dalam kondisi baik. Pemeriksaan penyimpangan pada posisi yang paling sensitif akan menunjukkan kelainan: variasi berat yang diamati tidak melebihi $\pm 0,2$ mg. Contoh dengan berat 20 gram jika nilai rerata yang terbaca 19,9984 toleransi dari 19,9982 sampai dengan 19,9986 gram. Oleh karena itu, harus dilakukan beberapa pembacaan sebelum menetapkan toleransi. *[Catatan Anak timbangan baku tidak perlu akurasi tinggi tapi yang penting bahwa massa stabil. Sebagai tambahan, toleransi tidak berhubungan dengan nilai 0,1%, seperti tertera pada Timbangan dan Anak Timbangan <41> untuk penimbangan bahan secara akurat. Toleransi bertujuan untuk menyatakan kemungkinan gangguan atau kesalahan kalibrasi; toleransi ini dengan mudah dicapai oleh timbangan elektronik modern.]*

Timbangan mikro Lakukan seperti pada *Timbangan analitik*, tetapi gunakan anak timbangan baku yang sesuai untuk timbangan khusus. Contoh, anak timbangan baku 100 mg dapat dipilih untuk timbangan yang batas beban 150 mg atau anak timbangan baku 10 mg dapat digunakan untuk timbangan ultramikro dengan batas beban 15 mg (operator harus tahu kapasitas maksimum timbangan untuk memilih anak timbangan baku yang benar). Timbangan menunjukkan bobot dalam mg, catat bobot segera pada saat pembacaan stabil untuk beberapa detik. Variasi penimbangan seharusnya dengan rentang yang sepadan dengan spesifikasi yang diberikan oleh pabrik tetapi tidak lebih dari 0,1% jumlah jenis bahan yang ditimbang. Contoh, jika 10 mg sampel secara rutin ditimbang, variasi pada penimbangan anak timbangan baku tidak melebihi 0,01 mg.

PENIMBANGAN BAHAN

Langkah terakhir ini, pemilihan angka desimal diperlukan untuk prosedur analitik. Kebanyakan analisis farmasi menggunakan sejumlah kecil bahan, yang memerlukan pembacaan timbangan hingga lima desimal untuk mencapai akurasi yang diperlukan. Pembacaan penimbangan dengan empat desimal lebih disukai untuk penimbangan mendekati jumlah dalam gram. Jangan membiarkan bahan tersisa pada timbangan untuk waktu yang lama karena dapat terjadi perubahan disebabkan oleh interaksi dengan air atau karbon dioksida di udara.

Batas beban

Pilih timbangan yang tepat untuk jumlah dan akurasi yang dibutuhkan. Tiap timbangan memiliki batas beban yang seharusnya tidak dilampaui. Tiap pabrik timbangan menyediakan kondisi maksimum beban, dan batas tersebut bervariasi tergantung jenis timbangan. Operator harus mengetahui batas tersebut sehingga timbangan tidak rusak. *[Catatan Timbangan elektronik bekerja dengan prinsip "load cell" yang menghasilkan keluaran*

elektrik sebanding dengan pergerakan "strain gauge" dan linier pada rentangnya.]

Wadah

Wadah yang tepat untuk bahan yang ditimbang harus dipilih. Bobot wadah ditambah bobot yang diukur tidak boleh melebihi beban maksimum timbangan; ukuran dan bentuk wadah seharusnya sesuai dengan ruang dan pan timbangan tanpa mengganggu kegiatan penimbangan. Hal yang penting adalah wadah dalam keadaan bersih dan kering. Wadah yang umum adalah botol timbang, corong timbang, labu, dan kertas timbang. Wadah yang benar tergantung pada jumlah dan tipe bahan yang akan ditimbang (cairan, padatan atau serbuk). Bejana dengan massa yang rendah sebaiknya dipilih saat menimbang sejumlah kecil bahan. Disarankan menggunakan sarung tangan, pinset, atau alat jenis lain saat menangani wadah karena minyak dari tangan dapat menambah bobot.

Corong timbang merupakan wadah yang paling memuaskan, karena dapat berfungsi sebagai cawan timbang dan sebagai corong pemindah, sehingga memudahkan pemindahan ke dalam labu tentukur. Corong timbang tersedia dalam berbagai ukuran: pilihlah ukuran yang sesuai untuk penimbangan.

Kertas timbang dapat digunakan untuk zat padat. Wadah kertas harus ditangani dengan hati-hati untuk menghindari tumpahan.

Penimbangan dengan Perbedaan

Penimbangan biasanya dilakukan dengan perbedaan. Metode berikut dapat digunakan untuk hasil analitik yang baik:

METODE 1

Tara wadah kosong seperti berikut. Tempatkan wadah pada timbangan di tengah pan, dan tekan tombol tara pada timbangan. Operasi ini secara elektrik mengatur sinyal dari "strain gauge" ke 0 sehingga bobot wadah tidak ikut ditimbang. Tambahkan bahan yang ditimbang ke dalam wadah dan catat bobot. Pindahkan bahan yang sudah ditimbang ke dalam wadah akhir kemudian timbang kembali wadah asli dengan menempatkan wadah ke posisi sama pada pan. *[Catatan Jangan mengubah pengaturan tara timbangan antara dua penimbangan.]* Bobot kedua mewakili bahan yang tidak terpindahkan dan dikurangkan terhadap jumlah bobot bahan yang ditimbang untuk menentukan bobot bahan yang dipindahkan.

METODE 2

Jika wadah kosong tidak ditara, tambahkan bahan yang ditimbang ke dalam wadah dan tempatkan wadah pada timbangan di tengah pan. Catat bobot dan pindahkan bahan yang ditimbang ke dalam wadah akhir. Kemudian timbang kembali wadah awal dengan mengembalikan pada posisi sama pada pan. Bobot kedua menunjukkan

jumlah bobot wadah dan bahan yang tidak terpindahkan, kurangkan terhadap jumlah total bobot bahan dan wadah untuk menentukan bobot bahan yang dipindahkan.

METODE 3

Metode ini menjelaskan pemindahan kuantitatif. Bahan yang ditimbang ditambahkan pada wadah yang telah ditara, jumlah ditentukan oleh selisih diantaranya dan kemudian seluruh bahan dipindahkan secara kuantitatif (contoh menggunakan pelarut) ke wadah akhir.

PROSEDUR KEAMANAN PENANGANAN BAHAN

Operator harus mengetahui tindakan pencegahan seperti dijelaskan dalam lembar keselamatan kerja bahan sebelum penimbangan. Bahan berbahaya harus ditangani dalam wadah tertutup yang memiliki filtrasi udara yang tepat. Banyak bahan mungkin sangat toksik, menyebabkan alergi dan mungkin berupa cairan atau partikel halus. Masker yang menutupi hidung dan mulut seharusnya digunakan untuk mencegah inhalasi serbuk kimia. Sarung tangan seharusnya digunakan untuk mencegah kontak dengan kulit. *[Catatan Penggunaan sarung tangan adalah praktek yang baik untuk penanganan berbagai bahan kimia. Jika sarung tangan diperlukan untuk menangani wadah selama penimbangan, operator seharusnya menggunakan sarung tangan, tidak hanya untuk perlindungan diri tapi juga untuk mencegah penimbunan lembab dan minyak pada wadah.]* Selama penimbangan operator mungkin terpapar bahan murni dengan konsentrasi tinggi; oleh karena itu setiap saat operator harus berhati-hati mempertimbangkan kemungkinan tersebut.

Penimbangan dilakukan pada banyak jenis bahan yang berbeda, seperti padatan yang besar, serbuk halus dan cairan (kental atau tidak kental, mudah menguap atau tidak mudah menguap). Tiap jenis bahan memerlukan penanganan khusus.

Penimbangan Padatan

Padatan dibagi dalam 2 bentuk yaitu potongan besar dengan atau tanpa serbuk pada permukaan dan serbuk halus atau hablur kecil. Jika menimbang potongan besar dengan serbuk pada permukaan, sekurang-kurangnya satu kertas timbang ditempatkan di pan timbangan untuk menjaga dari kerusakan. Potongan besar yang tidak reaktif dengan permukaan tanpa serbuk dapat ditempatkan langsung pada pan (misal tablet salut). *[Catatan Potongan padatan harus ditangani dengan pinset, tidak boleh dengan tangan.]*

MUATAN STATIS

Serbuk halus memiliki kecenderungan menimbulkan muatan statis yang menyebabkan partikel berterbangan. Muatan statis harus dihilangkan sebelum penimbangan. Gunakan alat antistatis untuk meminimalkan masalah ini. *[Catatan Beberapa alat mungkin menggunakan komponen*

'piezoelectric' atau sejumlah kecil elemen radioaktif (sejenis polonium) untuk menghasilkan aliran ion yang menghilangkan muatan statis serbuk yang ditimbang.] Muatan statis bergantung pada kelembaban relatif laboratorium yang bergantung pada kondisi lingkungan. Dalam kondisi tertentu muatan statis diakibatkan oleh pakaian yang digunakan operator, muatan statis ini menyebabkan kesalahan besar pada saat penimbangan.

PROSEDUR PENIMBANGAN

Tempatkan wadah pada pan timbangan, tutup pintu timbangan dan lakukan penimbangan seperti tertera pada *Penimbangan dengan Perbedaan* dengan tambahan sebagai berikut. Tambahkan bahan yang telah diserbukkan menggunakan spatula sampai jumlah yang diinginkan secara hati-hati. Hindari tumpahan. Tutup pintu timbangan dan catat bobot segera saat timbangan menunjukkan pembacaan yang stabil.

TUMPAHAN

Jika padatan tumpah, pindahkan wadah dan bersihkan bahan yang tumpah dari timbangan. Bahan yang tumpah harus dibuang dengan tepat dan tidak boleh disingkirkan ke meja timbangan sehingga operator lain mungkin kontak dengan bahan tersebut. Kemudian dapat memulai proses menimbang atau menimbang kembali sisa bahan. [Catatan Jangan pernah mengembalikan kelebihan bahan ke wadah awal. Kelebihan bahan harus dibuang dengan cara yang tepat.]

Penimbangan Cairan

Cairan mungkin mudah menguap atau tidak mudah menguap dan kental atau tidak kental. Setiap jenis membutuhkan perhatian khusus.

PROSEDUR PENIMBANGAN

Lakukan penimbangan seperti tertera pada *Penimbangan dengan perbedaan* dengan tambahan sebagai berikut: Cairan sebaiknya selalu ditimbang pada wadah yang dapat ditutup sehingga tidak ada bahan yang hilang. Langkah terbaik apabila cairan ditambahkan pada wadah di luar timbangan karena adanya kemungkinan tumpah. [Catatan Cairan yang tumpah pada alat penimbangan dapat menyebabkan kerusakan serius terhadap timbangan dan tumpahan cairan susah dihilangkan.]

Cairan yang tidak kental dapat ditangani dengan pipet kapiler Pasteur yang dilengkapi dengan balon karet seperti pipet tetes. Sejumlah kecil cairan kental dapat ditangani dengan menyentuhkan pengaduk pada permukaan cairan dan dengan hati-hati menyentuhkan pengaduk ke sisi wadah yang akan mengalirkan bahan ke wadah lain.

Penimbangan Bahan Korosif

Banyak bahan kimia seperti garam, bersifat korosif, dan jenis bahan ini tidak boleh tumpah pada pan timbangan atau masuk pada alat penimbangan. Penting untuk lebih berhati-hati saat menimbang bahan jenis ini.

KESIMPULAN

Dengan mengikuti prosedur diatas secara hati-hati, personil laboratorium akan menghilangkan banyak kesalahan yang mungkin terjadi dalam prosedur penimbangan. Meskipun demikian, penting setiap timbangan dipelihara dan dikalibrasi secara teratur oleh personil terlatih dari pihak internal maupun eksternal. Timbangan harus diuji menggunakan timbangan yang tertelusur ke standar nasional maupun internasional. Perbaikan timbangan harus dilakukan oleh personil yang kompeten.

PERTIMBANGAN TENTANG STABILITAS DALAM PEMBERIAN OBAT <1351>

[Catatan Uraian dalam bab ini ditujukan hanya untuk informasi umum, tidak dimaksudkan untuk memodifikasi atau menggantikan persyaratan khusus yang tertera pada Farmakope ini.]

Aspek stabilitas produk obat yang merupakan perhatian utama bagi Apoteker dalam pemberian obat akan dibicarakan di sini.

Apoteker sebaiknya menghindari bahan dan kondisi yang menyebabkan terjadinya penurunan mutu fisik atau peruraian sediaan obat secara kimia. Stabilitas dan efek klinik sediaan obat dapat dipertahankan dengan meniadakan perubahan atau menghindari cara pembuatan yang tidak tepat. Apoteker sebaiknya menetapkan dan mempertahankan kondisi yang dapat memastikan kestabilan obat guna membantu mencegah kegagalan terapi dan respons yang merugikan.

Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, yaitu "shelf life" nya, sifat dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat produk dibuat. Lima jenis stabilitas yang umum dikenal, dapat dilihat pada tabel.

Kriteria untuk Tingkat Penerimaan Stabilitas

Jenis stabilitas	Kondisi yang dipertahankan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan obat
Kimia	Tiap zat aktif mempertahankan keutuhan kimia dan potensi yang tertera pada etiket dalam batas yang ditetapkan.
Fisika	Mempertahankan sifat fisika awal, termasuk pemerian, kesesuaian, keseragaman, disolusi dan kemampuan untuk disuspensikan.

Mikrobiologi	Sterilitas atau resistensi terhadap pertumbuhan mikroba dipertahankan sesuai dengan persyaratan yang dinyatakan. Zat antimikroba yang ada mempertahankan efektivitas dalam batas yang ditetapkan.
Terapi	Efek terapi tidak berubah.
Toksikologi	Tidak terjadi peningkatan toksisitas yang bermakna.

Faktor-faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Produk

Tiap bahan di dalam suatu bentuk sediaan, baik yang berkhasiat terapi aktif atau inaktif dapat mempengaruhi stabilitas. Faktor lingkungan utama yang dapat menurunkan stabilitas seperti paparan terhadap suhu yang merugikan, cahaya, oksigen, karbon dioksida dan kelembaban. Demikian juga faktor utama bentuk sediaan yang mempengaruhi stabilitas obat seperti ukuran partikel (terutama dalam emulsi dan suspensi), pH, komposisi sistem pelarut (misalnya persentase air dan kepolaran), kesesuaian antara anion dan kation, kekuatan ion larutan, wadah utama, adanya bahan tambahan kimia spesifik, ikatan molekular, difusi obat dan adanya bahan pengisi. Dalam sediaan obat, reaksi-reaksi berikut biasanya menyebabkan berkurangnya kandungan zat aktif dan perubahan ini biasanya tidak tampak secara visual.

Hidrolisis Ester dan β -laktam adalah ikatan kimia yang dapat terhidrolisis dengan adanya air. Sebagai contoh, ester asetil dalam aspirin terhidrolisis menjadi asam asetat dan asam salisilat pada kondisi lembab, tetapi pada kondisi lingkungan kering hidrolisis ini dapat diabaikan. Kecepatan hidrolisis aspirin meningkat dengan meningkatnya tekanan uap air di lingkungan.

Ikatan amida juga terhidrolisis, walaupun pada umumnya lebih lambat dibanding ester. Sebagai contoh, prokain (suatu ester) akan terhidrolisis jika disterilkan dalam autoklaf, tetapi prokainamida tidak. Ikatan amida atau peptida dalam berbagai senyawa peptida dan protein bervariasi dalam kelabilan untuk terhidrolisis.

Ikatan laktam dan azometin (atau imin) dalam benzodiazepin juga labil terhadap hidrolisis. Pemacu atau katalis proses hidrolisis yang utama adalah pH dan zat kimia tertentu (misalnya dekstrosa dan tembaga pada hidrolisis ampisilin).

Epimerisasi Golongan tetrasiklin paling mudah mengalami epimerisasi. Reaksi ini terjadi dengan cepat jika obat terlarut diberi suasana pH lebih dari 3 dan menghasilkan penyusunan ulang sterik pada golongan dimetilamino. Epitetrasiklin adalah epimer tetrasiklin, hanya sedikit atau tidak mempunyai aktivitas antibakteri.

Dekarboksilasi Beberapa asam karboksilat yang larut seperti asam p-aminosalisilat, kehilangan karbondioksida dari gugus karboksilnya jika dipanaskan. Reaksi ini mengurangi kekuatan farmakologi.

Dekarboksilasi β -keto dapat terjadi pada beberapa antibiotik padat yang mempunyai gugus karbonil pada β -karbon dari asam karboksilat atau anion karboksilat. Dekarboksilasi semacam ini terjadi pada antibiotik: natrium karbenisilin, asam bebas karbenisilin, natrium tikarsilin dan asam bebas tikarsilin.

Dehidrasi Dehidrasi tetrasiklin yang dikatalisasi dengan asam membentuk epianhidrotetrasiklin, suatu produk yang kekurangan aktivitas antibakteri dan menyebabkan toksisitas.

Oksidasi Struktur molekul yang mudah teroksidasi adalah yang mempunyai gugus hidroksil yang terikat langsung pada cincin aromatik (contohnya turunan fenol seperti katekolamin dan morfin), diena terkonjugasi (seperti vitamin A dan asam lemak bebas tak jenuh), cincin aromatik heterosiklik, turunan nitroso dan nitrit, serta aldehid (contohnya perasa). Hasil oksidasi biasanya kekurangan aktivitas terapi. Contoh identifikasi terjadinya oksidasi secara visual adalah perubahan warna epinefrin dari tidak berwarna menjadi kekuningan yang mungkin tidak terlihat pada beberapa pengenceran atau dengan beberapa mata.

Oksidasi dikatalisasi dengan nilai pH yang lebih tinggi dari nilai pH optimum, ion logam berat polivalen (contohnya besi dan tembaga) dan paparan terhadap oksigen dan cahaya UV. Dua terakhir penyebab oksidasi membenarkan penggunaan zat kimia antioksidan, gas nitrogen yang dialirkan pada saat pengisian ampul dan vial atau wadah /pengemas yang tidak tembus cahaya dan gelas bening coklat atau wadah plastik.

Dekomposisi fotokimia Paparan cahaya UV dapat menyebabkan oksidasi (fotooksidasi) dan fotolisis pada ikatan kovalen. Nifedipin, nitroprussida, riboflavin dan fenotiazin sangat labil terhadap fotooksidasi. Pada senyawa yang rentan, energi fotokimia menghasilkan radikal bebas antara yang dapat mengkatalkan reaksi berantai.

Kekuatan ion Efek konsentrasi total dari elektrolit terlarut terhadap kecepatan reaksi hidrolisis berasal dari pengaruh kekuatan ion pada daya tarik antar ion. Pada umumnya kecepatan hidrolisis yang konstan merupakan perbandingan kekuatan ion dengan ion yang berlawanan muatan (contohnya, kation obat dan anion pengisi) dan secara langsung sebanding dengan kekuatan ion. Reaksi yang menghasilkan ion yang bermuatan berlawanan dengan obat aslinya karena peningkatan kekuatan ion, dapat meningkatkan kecepatan hidrolisis. Kekuatan ion garam organik yang tinggi dapat juga mengurangi kelarutan beberapa obat lainnya.

Efek pH Degradasi banyak obat dalam larutan meningkat atau menurun secara eksponensial ketika pH menurun atau meningkat melampaui rentang nilai pH spesifik. Tingkat pH yang tidak tepat dengan terkena kenaikan suhu merupakan faktor yang banyak menyebabkan obat kehilangan efek klinik yang

bermakna, disebabkan oleh reaksi hidrolisis dan oksidasi. Sebagai contoh, larutan atau suspensi obat, mungkin stabil selama beberapa hari, minggu, bahkan tahun dalam bentuk formulasi aslinya, tetapi jika dicampur dengan cairan lain yang mengubah pH, akan terdegradasi dalam beberapa menit atau hari. Dengan perubahan pH walaupun hanya 1 unit (misalnya dari 4 menjadi 3 atau dari 8 menjadi 9) dapat menurunkan stabilitas obat dengan faktor 10 atau lebih.

Suatu sistem dapar pH, biasanya asam atau basa lemah dan garamnya, merupakan bahan pengisi yang biasa digunakan dalam sediaan cairan untuk mempertahankan pH pada suatu rentang yang akan meminimalkan kecepatan degradasi obat. pH larutan obat dapat juga diatur atau didapar untuk mencapai kelarutan obat. Sebagai contoh, pH yang berkaitan dengan pKa akan mengontrol fraksi terionisasi yang biasanya lebih larut dan jenis non ionik yang kurang larut dari suatu senyawa organik yang bersifat elektrolit lemah.

Pengaruh pH pada stabilitas fisik sistem dua fase, terutama emulsi, juga penting. Sebagai contoh, emulsi lemak intravena yang stabil dengan adanya pH asam.

Kompatibilitas (ketercampuran) antar ion (Ion^{N^+} - Ion^{N^-}) Kompatibilitas atau kelarutan ion-ion berlawanan muatan terutama tergantung pada jumlah muatan per ion dan ukuran molekul ion. Pada umumnya ion polivalen yang berlawanan muatan akan menjadi lebih tidak tercampur. Jadi suatu ketidaktercampuran lebih mudah terjadi pada penambahan ion yang banyak dengan muatan yang berlawanan dengan obat.

Kestabilan keadaan padat Reaksi-reaksi relatif lambat pada keadaan padat. Jadi, stabilitas obat pada keadaan padat jarang diperhatikan pada pembuatan obat. Kecepatan degradasi zat padat kering biasanya ditunjukkan dengan kurva kinetik ordo 1 atau kurva sigmoid. Oleh karena itu, obat-obat padat dengan suhu lebur lebih rendah sebaiknya tidak dikombinasi dengan senyawa kimia lain yang dapat membentuk campuran eutektik.

Pada keadaan lembab, dekomposisi obat padat dapat mengubah kinetik kimia orde 0 karena kecepatan dikontrol oleh fraksi obat yang relatif kecil yang ada dalam suatu larutan jenuh, berada pada permukaan produk ruahan obat padat (biasanya tidak kelihatan).

Suhu Pada umumnya kecepatan reaksi kimia akan meningkat secara eksponensial pada setiap kenaikan suhu 10° . Hubungan ini dapat diamati pada hampir semua reaksi hidrolisis obat dan beberapa reaksi oksidasi obat. Faktor aktual dari peningkatan kecepatan tergantung pada energi aktivasi dari reaksi tertentu. Energi aktivasi adalah suatu fungsi dari ikatan reaktif spesifik dan formulasi obat (misalnya pelarut, pH, bahan tambahan). Sebagai contoh, obat dapat terhidrolisis jika mengalami peningkatan suhu 20° , seperti dari dingin menjadi suhu ruang yang terkontrol (*Lihat Persyaratan dan Ketentuan Umum*). "*Shelf life*" obat pada suhu ruang terkontrol menurun $\frac{1}{4}$ sampai $\frac{1}{25}$ dari "*shelf life*" nya pada

keadaan suhu lemari pendingin.

Apoteker harus waspada bahwa suhu dingin yang tidak tepat dapat menimbulkan kerusakan. Sebagai contoh, lemari pendingin dapat menyebabkan viskositas yang ekstrim pada beberapa obat cair dan menyebabkan super saturasi pada yang lain. Pembekuan dapat memecah atau menyebabkan peningkatan ukuran tetesan suatu emulsi; juga dapat mendenaturasi protein; dan dalam kasus yang jarang terjadi dapat menyebabkan terbentuknya keadaan polimorfis yang kurang larut pada beberapa obat.

Penelitian Stabilitas dalam Pembuatan Obat

Cakupan dan rancangan penelitian stabilitas bervariasi tergantung pada produk dan pabrik yang bersangkutan. Umumnya formulator suatu produk pertama-tama menentukan pengaruh suhu, cahaya, udara, pH, kelembaban, sesepora logam dan bahan pengisi atau pelarut yang biasa digunakan pada zat aktif. Dari informasi ini, satu atau lebih formula suatu sediaan dibuat, dikemas dalam wadah yang sesuai dan disimpan dalam berbagai kondisi lingkungan yang berbeda, baik normal maupun tidak. Pada interval waktu tertentu, produk contoh ditetapkan potensinya menggunakan metode yang menunjukkan stabilitas, mengamati perubahan fisik jika memungkinkan, diuji sterilitas dan atau resistensi terhadap pertumbuhan mikroba serta toksisitas dan ketersediaan hayati. Penelitian seperti ini digabung dengan hasil uji klinik dan toksikologi, memungkinkan pabrik untuk memilih formulasi dan wadah yang optimum serta menetapkan kondisi penyimpanan yang dianjurkan dan tanggal kedaluwarsa untuk tiap bentuk sediaan dalam kemasannya.

Tanggung Jawab Apoteker

Apoteker membantu menjamin bahwa obat di bawah pengawasannya memenuhi kriteria stabilitas yang dapat diterima dengan: (1) Menyerahkan lebih dahulu obat yang paling lama disimpan dan memperhatikan waktu kedaluwarsa obat; (2) Menyimpan obat pada kondisi lingkungan seperti tertera pada masing-masing monografi dan atau pada etiket; (3) Mengamati produk terhadap terjadinya ketidakstabilan; (4) Membuat dan memberi etiket dengan benar pada produk yang dikemas kembali, diencerkan atau dicampur dengan produk lain; (5) Memberikan obat dalam wadah yang sesuai dengan tutup yang sesuai; (6) memberikan informasi dan pengetahuan pada pasien tentang cara penyimpanan dan pemakaian obat yang benar termasuk pengaturan resep yang sudah lama.

Perputaran persediaan dan pengamatan tanggal kedaluwarsa Perputaran persediaan yang benar diperlukan untuk meyakinkan pemberian obat yang sesuai. Obat yang jarang diberikan harus dimonitor dengan ketat sehingga obat yang telah disimpan lama perlu mendapat perhatian khusus, terutama berkaitan dengan tanggal kedaluwarsa. Pabrik dapat menjamin mutu obat hanya sampai pada tanggal kedaluwarsa yang

ditentukan bila obat disimpan dalam wadah asli pada kondisi penyimpanan yang dianjurkan.

Penyimpanan pada kondisi lingkungan yang dianjurkan Umumnya kondisi penyimpanan yang dianjurkan tertera pada etiket, yang harus diikuti dengan saksama. Termasuk rentang suhu atau kondisi tempat penyimpanan tertentu (misalnya lemari pendingin atau suhu ruang dengan suhu terkendali) seperti tertera pada *Ketentuan Umum*. Instruksi tambahan seperti cara melindungi produk dari cahaya juga harus diikuti dengan saksama. Bila suatu produk harus terlindung dari cahaya dan ditempatkan dalam wadah yang jernih dan tembus cahaya dengan penutup bagian luar buram, penutup tersebut tidak boleh dibuka atau dibuang hingga semua isinya digunakan. Jika tidak ada instruksi khusus, produk harus disimpan dalam suhu ruang yang terkendali seperti tertera pada *Suhu Penyimpanan* dalam *Ketentuan Umum*. Produk harus disimpan jauh dari lokasi yang dapat menimbulkan panas, dingin berlebih atau bervariasi, atau cahaya yang kuat, seperti dekat dengan pipa pemanas atau cahaya fluoresens.

Mengamati produk terhadap terjadinya ketidakstabilan Hilangnya potensi biasanya disebabkan oleh perubahan kimia; reaksi yang paling umum adalah hidrolisis, oksidasi-reduksi dan fotolisis. Perubahan kimia juga dapat terjadi melalui interaksi antara bahan-bahan dalam suatu produk atau jarang antara produk dengan wadah. Hilangnya potensi zat aktif dapat diakibatkan oleh difusi obat ke dalam atau kombinasinya dengan, permukaan sistem penutupan wadah. Bertambahnya potensi umumnya disebabkan oleh penguapan pelarut atau perembesan bahan-bahan dari sistem penutupan wadah.

Potensi kimia zat aktif harus tetap berada dalam batas yang tertera dalam monografi. Potensi ditetapkan menggunakan prosedur penetapan kadar yang dapat membedakan molekul utuh dan hasil urainya. Data stabilitas kimia harus disediakan oleh pabrik. Walaupun degradasi kimia umumnya tidak dapat dideteksi oleh Apoteker, degradasi kimia berlebihan kadang-kadang disertai dengan perubahan fisika yang dapat diamati. Selain itu, beberapa perubahan fisika tidak harus berkaitan dengan potensi kimia, seperti perubahan warna dan bau atau terbentuknya endapan atau timbulnya kekeruhan larutan, dapat merupakan petunjuk bagi Apoteker terhadap kemungkinan masalah stabilitas. Harus diasumsikan bahwa produk yang mengalami perubahan fisik yang tidak tertera pada etiket mungkin juga mengalami perubahan kimia, dan produk seperti itu jangan diserahkan. Pertumbuhan mikroba yang berlebihan dan atau kontaminasi juga dapat terjadi seperti halnya perubahan fisik. Perubahan besar dalam karakteristik fisik seperti warna atau bau adalah tanda ketidakstabilan setiap produk apapun. Tanda fisik lain yang umum dari kerusakan sediaan diuraikan di bawah ini.

SEDIAAN PADAT Banyak sediaan padat dibuat untuk disimpan pada kondisi kelembaban rendah. Sediaan seperti ini memerlukan perlindungan terhadap air dari lingkungannya, karena itu harus disimpan dalam wadah tertutup rapat seperti tertera pada *Wadah* dalam *Ketentuan Umum* atau dalam wadah yang disediakan oleh pabrik. Timbulnya kabut atau tetesan cairan atau penggumpalan produk di dalam wadah menunjukkan kondisi yang tidak benar. Adanya zat pengering di dalam wadah dari pabrik menandakan perlunya perhatian khusus dalam pemberian obat. Beberapa hasil urai, misalnya asam salisilat dari aspirin dapat menyublim dan membentuk hablur pada bagian luar sediaan atau pada dinding wadah.

Kapsul gelatin keras dan lunak Oleh karena formulasi kapsul diisikan ke dalam cangkang kapsul gelatin, perubahan besar dalam penampilan fisik atau konsistensi, termasuk pengerasan atau pelunakan cangkang merupakan tanda utama dari ketidakstabilan. Bukti adanya pelepasan gas seperti menggelembungnya petutup kertas adalah tanda lain dari ketidakstabilan.

Tablet tidak bersalut Ketidakstabilan fisik pada tablet tidak bersalut ditunjukkan oleh serbuk berlebih dan atau kepingan tablet (yaitu kerusakan oleh rapuhnya) tablet pada dasar wadah (berasal dari tablet yang terkelupas, pecah atau hancur); retak atau sumbing pada permukaan tablet, mengembang, berbintik-bintik, berubah warna, tablet saling berlekatan atau timbulnya hablur yang bukan bagian dari tablet pada dinding wadah atau pada tablet.

Tablet bersalut Ketidakstabilan fisik pada tablet bersalut ditunjukkan oleh retak, berbintik-bintik atau kusamnya penyalut dan menggumpalnya tablet.

Serbuk kering dan granul Serbuk kering dan granul yang tidak ditujukan untuk dikonstitusikan dalam bentuk cair, di dalam wadah aslinya dapat membentuk massa yang keras atau berubah warna dan dapat mengakibatkan sediaan tidak dapat diterima.

Serbuk dan granul yang dimaksudkan untuk dikonstitusikan dalam Larutan atau Suspensi Serbuk kering atau granul yang ditujukan untuk dikonstitusikan dalam larutan atau suspensi memerlukan perhatian khusus. Umumnya bentuk seperti ini adalah antibiotik atau vitamin yang sangat peka terhadap lembab. Karena selalu diberikan dalam wadah aslinya, umumnya tidak terkontaminasi oleh lembab. Tetapi timbulnya penggumpalan yang tidak umum memerlukan evaluasi hati-hati, dan timbulnya kabut atau tetesan cairan dalam wadah membuat sediaan tidak baik untuk digunakan. Adanya bau tidak enak juga merupakan petunjuk ketidakstabilan.

Tablet efervesen, granul dan serbuk Produk efervesen sangat peka terhadap lembab. Pembengkakan massa atau bertambahnya tekanan gas yang merupakan tanda khas dari ketidakstabilan, menunjukkan bahwa kerja beberapa efervesen telah terjadi lebih cepat.

SEDIAAN CAIR Yang menjadi perhatian utama berkaitan dengan bentuk sediaan cair adalah

homogenitas dan bebas dari kontaminasi dan pertumbuhan mikroba berlebih. Ketidakstabilan dapat ditunjukkan oleh kekeruhan atau endapan dalam larutan, pecahnya emulsi, gumpalan dalam suspensi yang tidak dapat disuspensikan kembali atau perubahan organoleptik. Pertumbuhan mikroba dapat disertai dengan perubahan warna, kekeruhan atau pembentukan gas.

Larutan, eliksir dan sirup Endapan dan adanya mikroba atau pembentukan gas kimia merupakan dua tanda utama ketidakstabilan.

Emulsi Pecahnya emulsi, yaitu terpisahnya fase minyak yang tidak mudah terdispersi, merupakan tanda karakteristik ketidakstabilan, tetapi jangan keliru dengan pembentukan krim yang merupakan pemisahan dari fase minyak yang mudah didispersikah kembali dan merupakan peristiwa yang umum pada emulsi yang stabil.

Suspensi Gumpalan fase padat yang tidak dapat disuspensikan kembali dengan pengocokan biasa adalah petunjuk utama ketidakstabilan dalam suspensi. Timbulnya partikel yang cukup besar dapat diartikan telah terjadi pembentukan hablur yang berlebih.

Tingtur dan ekstrak cair Tingtur, ekstrak cair dan sediaan sejenis umumnya berwarna gelap karena pekat dan harus diperiksa dengan cermat terhadap timbulnya endapan.

Cairan steril Mempertahankan sterilitas cairan steril adalah sangat penting. Timbulnya kontaminasi mikroba dalam cairan steril umumnya tidak dapat dideteksi secara visual, tetapi setiap perubahan warna, kekeruhan, selaput pada permukaan, bahan partikulat atau flokulan atau pembentukan gas yang samar merupakan alasan yang cukup untuk mencurigai adanya kontaminasi. Kejernihan larutan steril yang ditujukan untuk penggunaan optalmik atau parenteral adalah hal yang sangat penting. Kerusakan segel yang utuh pada produk harus dicurigai.

SEMISOLIDA (KRIM, SALEP DAN SUPOSITORIA) Untuk krim, salep dan supositoria, petunjuk utama ketidakstabilan yang sering ditemukan adalah perubahan warna atau perubahan dalam konsistensi atau bau.

Krim Berbeda dengan salep, krim biasanya adalah emulsi yang mengandung air dan minyak. Petunjuk ketidakstabilan dalam krim adalah pecahnya emulsi, pembentukan hablur, penciutan karena penguapan air dan kontaminasi mikroba yang besar.

Salep Tanda umum dari ketidakstabilan dalam salep adalah perubahan dalam konsistensi dan pemisahan sejumlah besar cairan dan pembentukan granul atau butiran kecil.

Suppositoria Pelunakan berlebihan adalah petunjuk utama ketidakstabilan suppositoria, walaupun beberapa suppositoria dapat mengering dan mengeras atau mengerut. Adanya bercak minyak pada bahan pengemas merupakan peringatan bagi Apoteker untuk memeriksa masing-masing suppositoria lebih ketat dengan membuka setiap pengemas bila diperlukan. Sebagai aturan umum (walaupun ada pengecualian), suppositoria harus

disimpan dalam lemari pendingin (seperti tertera pada *Suhu Penyimpanan* dalam *Ketentuan Umum*).

Perlakuan yang benar dari produk yang mendapatkan penanganan tambahan Dalam pengemasan kembali, pengenceran atau pencampuran suatu produk dengan produk yang lain, Apoteker harus dapat bertanggungjawab untuk kestabilan produk ini.

PENGEMASAN KEMBALI Pada umumnya, pengemasan kembali tidak dianjurkan. Tetapi jika pengemasan kembali diperlukan, pabrik sebaiknya dihubungi berkaitan dengan masalah-masalah yang mungkin terjadi. Dalam membuat obat menurut resep dokter, penting untuk menggunakan wadah yang sesuai. Kondisi penyimpanan yang tepat dan jika memungkinkan tanggal kedaluwarsa sebaiknya tertera pada etiket wadah. Wadah kemasan tunggal memerlukan perhatian, pertimbangan dan pengawasan ketat mengenai pedoman berikut ini: (1) Gunakan bahan pengemas yang sesuai; (2) Jika data Stabilitas pada kemasan baru tidak ada, kemas kembali pada waktu tertentu hanya untuk persediaan secukupnya untuk waktu yang terbatas; (3) Cantumkan pada etiket dosis tunggal, nomor bets dan tanggal kedaluwarsa yang sesuai; (4) Bila produk steril dikemas kembali dari vial dosis ganda ke dalam alat suntik dosis tunggal (disposibel), sisanya harus dibuang jika tidak digunakan dalam 24 jam, kecuali jika terdapat data yang menunjang untuk penyimpanan lebih lama; (5) Jika sejumlah produk dikemas terlebih dahulu untuk penggunaan segera, simpan catatan pengemasan kembali yang menunjukkan nama pabrik, nomor bets, tanggal dan identitas orang yang bertanggung jawab terhadap pengemasan kembali dan pemeriksaan kembali; (6) Jika diperlukan penutupan yang aman, gunakan sistem penutup wadah yang dipastikan dapat memenuhi aturan baku yang resmi untuk penyimpanan.

PENGECERAN ATAU PENCAMPURAN Jika suatu produk diencerkan atau jika dua produk dicampur, Apoteker sebaiknya mematuhi prosedur profesional dan ilmiah. Sebagai contoh: tingtur seperti belladon dan tingtur digitalis mengandung etanol kadar tinggi untuk melarutkan zat aktifnya, dapat membentuk endapan jika diencerkan atau dicampur dengan sistem yang mengandung air. Literatur teknis yang berkaitan dan pengetiketan sebaiknya didiskusikan secara rutin, dan sebaiknya menggunakan literatur mutakhir karena sewaktu-waktu formula dapat diganti oleh pabrik. Jika kombinasi khusus digunakan secara umum, dianjurkan untuk konsultasi dengan pabrik. Karena stabilitas kimia campuran yang dibuat segar tidak diketahui, penggunaan kombinasi seperti ini tidak dianjurkan; jika campuran tersebut mempunyai masalah inkompatibilitas, Apoteker harus bertanggung jawab. Sediaan antibiotik oral yang dibuat dari serbuk menjadi bentuk cairan tidak boleh dicampur dengan produk lainnya.

Kombinasi produk parenteral memerlukan penanganan khusus, terutama untuk larutan intravena, karena cara pemberiannya. Tempat pembuatan

memerlukan perhatian besar, teknik aseptik, pertimbangan dan ketekunan. Karena masalah yang mungkin tidak terlihat terjadi berkaitan dengan sterilitas dan stabilitas kimia, semua sediaan parenteral sebaiknya digunakan dalam waktu 24 jam kecuali terdapat data yang dapat menunjang penyimpanan yang lebih lama.

Informasi dan pengetahuan pada pasien Sebagai langkah akhir dalam memenuhi tanggung jawab terhadap kestabilan obat yang diberikan, Apoteker berkewajiban memberi informasi kepada pasien mengenai kondisi penyimpanan yang benar (Contoh: dalam tempat yang dingin dan kering, bukan dalam kamar mandi), baik untuk obat dengan resep atau tanpa resep dokter dan memberikan perkiraan waktu kapan obat harus dibuang. Jika terdapat tanggal kedaluwarsa, Apoteker harus menekankan pada pasien bahwa tanggal ini hanya berlaku jika disimpan dengan cara yang benar. Pasien dianjurkan untuk membersihkan lemari penyimpanan obatnya secara berkala.

PRAKTEK LABORATORIUM MIKROBIOLOGI YANG BAIK <1352>

PENDAHULUAN

Praktek laboratorium yang baik pada laboratorium mikrobiologi terdiri dari aktivitas yang bergantung pada beberapa prinsip yaitu teknik aseptik, kontrol media, kontrol galur uji, kontrol peralatan, pencatatan dan evaluasi data yang teratur dan pelatihan staf laboratorium. Karena variabilitas data mikrobiologi, reliabilitas dan reproduisibilitas bergantung pada penggunaan metode yang diterima dan kepatuhan terhadap praktek laboratorium yang baik.

PERSIAPAN DAN KONTROL KUALITAS MEDIA

Persiapan Media

Media kultur adalah dasar untuk sebagian besar uji mikrobiologi. Oleh karena itu, pemeliharaan kualitas media merupakan faktor penting untuk keberhasilan laboratorium mikrobiologi. Persiapan media, penyimpanan yang benar, dan uji kontrol kualitas dapat menjamin konsistensi persediaan dari media berkualitas tinggi.

Hal ini penting untuk pemilihan media yang benar atau komponen dalam pembuatan media, berdasarkan pada sumber atau referensi yang dapat diterima untuk formula. Formula dan petunjuk persiapan media dari produsen, secara rutin menyertai media kering dan media siap pakai. Karena perbedaan jenis media mungkin terdapat perbedaan persyaratan persiapan (misal pemanasan, zat tambahan, dan pengukuran pH), petunjuk ini penting diikuti untuk menjamin persiapan kualitas media yang dapat diterima. Sertifikat analisis yang menerangkan batas tanggal kedaluwarsa dan merekomendasikan kondisi penyimpanan, menyertai media siap pakai seperti halnya

kontrol kualitas organisme yang digunakan dalam uji fertilitas dan selektivitas media.

Air adalah pelarut umum untuk media mikrobiologi. Air murni sering digunakan, untuk persiapan media, tetapi dalam kasus tertentu mungkin cukup menggunakan air deionisasi atau air destilasi. Volume air yang digunakan hendaknya dicatat.

Persiapan media yang konsisten memerlukan penimbangan yang akurat dari media kering atau unsur utama media. Untuk ramuan media hendaknya digunakan timbangan yang dikalibrasi dengan rentang penimbangan berat yang sesuai. Hendaknya digunakan wadah penimbangan dan peralatan yang bersih (contoh spatula) untuk mencegah bahan asing yang mungkin mengubah komposisi akhir media dari ramuan awal. Berat komponen hendaknya dicatat.

Media kering hendaknya dilarutkan dalam air sebelum dibagikan dan sterilisasi. Jika pemanasan dibutuhkan untuk membantu melarutkan media, hendaknya diperhatikan untuk tidak terlalu panas pada semua media kultur, pemanasan tidak terlalu lama atau terlalu singkat untuk media yang sensitif terhadap panas. Perlengkapan yang digunakan untuk persiapan media hendaknya sesuai dan memungkinkan untuk pengontrolan panas, pengocokan yang konstan dan pencampuran media. Penghitaman warna media (Reaksi tipe Milliard atau pencokelatan non enzimatis) menunjukkan indikasi umum pemanasan yang berlebih bila diperlukan penambahan suplemen ke dalam media, maka setelah penambahan suplemen hendaknya dilakukan pencampuran yang memadai.

Persiapan media dalam alat gelas yang kurang dapat menyebabkan masuknya zat penghambat ke dalam media. Zat penghambat dapat berasal dari residu deterjen saat alat gelas dibersihkan atau dari bahan yang digunakan dalam alat gelas tersebut sebelumnya. Pastikan bahwa proses pembersihan alat gelas telah menghilangkan pengotor dan bahan asing dan kemudian deterjen yang digunakan dibilas dengan air destilasi Lihat *Pencucian Peralatan Kaca* sebagai petunjuk tambahan.

Sterilisasi media hendaknya dilakukan dengan parameter yang disediakan oleh produsen atau divalidasi oleh pengguna. Media siap-pakai komersial hendaknya menyediakan dokumentasi metode sterilisasi yang digunakan. Idealnya produsen menyediakan *Jaminan Tingkat Sterilitas (JTS)* dari media, terhadap indikator biologi yang diakui. Penggunaan otoklaf dengan pemanasan basah merupakan teknik sterilisasi yang lebih dipilih, kecuali misal jika diperlukan pendidihan, untuk menghindari kerusakan komponen media yang tidak tahan panas. Sterilisasi dengan penyaringan mungkin juga lebih sesuai untuk beberapa formula.

Efek metode sterilisasi dan kondisi media hendaknya divalidasi dengan uji sterilitas dan uji fertilitas media. Sebagai tambahan, jika sterilisasi dengan panas basah, kinerja otoklaf hendaknya divalidasi untuk menjamin ketepatan distribusi panas untuk beban atau volume yang dipilih. Secara khusus produsen merekomendasikan penggunaan kinerja otoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit menggunakan otoklaf yang tervalidasi. Kondisi

ini diterapkan untuk waktu dan suhu media. Selama susunan beban dalam otoklaf akan mempengaruhi kecepatan pemanasan, maka diperlukan kinerja yang lebih lama untuk beban yang lebih besar.

Meskipun demikian waktu untuk sterilisasi akan tergantung pada volume media dan beban otoklaf. Kinerja sterilisasi otoklaf yang lambat untuk meningkatkan suhu mungkin akan menghasilkan pemanasan yang berlebih untuk media. Oleh karena itu validasi kinerja sterilisasi harus diperhatikan untuk memberi JTS minimal yang dipersyaratkan, keseimbangan kebutuhan media steril terhadap kecenderungan media mengalami degradasi di bawah kondisi pemanasan yang berlebihan. Penyimpanan media dalam otoklaf setelah siklus pencairan lengkap tidak direkomendasikan setelah pendinginan, karena akan merusak media. Pemanasan atau kondisi sterilisasi yang tidak cukup akan menghasilkan perbedaan perubahan warna, kurang jernih, perubahan kepadatan atau penyimpangan dari pH rentang yang direkomendasikan oleh produsen.

pH tiap bets media hendaknya di konfirmasi setelah didinginkan pada suhu ruangan (25°) dengan mengambil sebagian sampel secara aseptik untuk pengujian. "Probe" pH yang datar direkomendasikan untuk permukaan agar dan "probe" yang dicelup direkomendasikan untuk cairan. pH media hendaknya dalam kisaran $\pm 0,2$ dari nilai yang ditunjukkan oleh produsen, kecuali rentang yang lebar dapat diterima oleh metode validasi.

Media yang telah disiapkan hendaknya diperiksa dengan mengamati lempeng dan tabung media terhadap:

- Keretakan wadah atau tutup
- Pengisian wadah yang tidak mencukupi
- Dehidrasi yang mengakibatkan retak atau cekungan pada permukaan media padat
- Hemolisis
- Penghitaman yang berlebihan atau perubahan warna
- Pembentukan kristal dan kemungkinan pembekuan
- Gelembung dengan jumlah yang berlebihan
- Kontaminasi mikroba
- Status indikator redoks (jika diperlukan)
- Pemeriksaan dan pencatatan nomor bets dan tanggal kedaluarsa.
- Sterilitas media

Penyimpanan Media

Perlu diperhitungkan dengan bijaksana bagaimana produsen atau suplier memindahkan dan menyimpan media sebelum didistribusi sampai ke pengguna akhir. Produsen media hendaknya menggunakan kondisi transportasi dan penyimpanan yang dapat meminimalkan penurunan kelembaban, kontrol suhu, dan menyediakan perlindungan mekanik hingga persiapan media.

Media hendaknya diberi label dengan bets atau nomer lot, persiapan, dan tanggal kedaluarsa dan identifikasi media. Media hendaknya disimpan sesuai instruksi produsen. Media buatan sendiri hendaknya disimpan di bawah kondisi yang tervalidasi. Jangan menyimpan media agar pada atau suhu di bawah 0° karena

pembekuan dapat merusak struktur gel. Lindungi penyimpanan media dari paparan cahaya dan suhu yang berlebihan. Sebelum disimpan lama, lempeng agar hendaknya ditempatkan dalam bungkus atau wadah yang dapat mencegah menurunnya kelembaban.

Pelelehan kembali media padat dari wadah asli hanya boleh dilakukan sekali untuk menghindari penurunan kualitas media akibat pemanasan berlebihan atau mudah terkontaminasi. Pelelehan media direkomendasikan dilakukan dalam penangas air atau aliran uap air. Penggunaan oven "microwave" dan lempeng pemanas adalah umum, tapi hendaknya berhati-hati untuk menghindari kerusakan media karena terlalu panas dan untuk menghindari kemungkinan melukai personil laboratorium akibat pecahan gelas dan terbakar. Media agar cair dapat disimpan dalam penangas air yang termonitor pada suhu 45° - 50°C tidak lebih dari 8 jam. Hendaknya diperhatikan, saat menuangkan media dari wadah yang terendam dalam tangas air, untuk mencegah tetesan air ke dalam media steril. Dianjurkan mengeringkan bagian luar wadah sebelum menuangkan media.

Pembuangan media kultur yang digunakan (misal media kedaluarsa) hendaknya mengikuti prosedur keselamatan biohazard setempat.

Uji Kontrol Kualitas

Sementara media pertumbuhan dapat dipersiapkan di laboratorium dari masing-masing komponennya, banyak laboratorium, untuk kemudahan penggunaan, menggunakan media kering atau media jadi dalam bentuk lempeng atau wadah dari gelas. Produsen media berusaha menstandarisasi bahan baku dari sumber biologi, tapi terus menangani dengan konstan perbedaan yang tidak dapat dihindari terhadap bahan baku yang berasal dari sumber alam, oleh karena itu variabilitas media dari lot ke lot, harus dipertimbangkan. Kinerja media yang disiapkan laboratorium atau oleh produsen sangat bergantung pada persiapannya. Media yang disiapkan secara tidak sesuai, dapat menyebabkan kondisi pertumbuhan atau rekoveri mikroba yang tidak memuaskan dan hasil yang tidak sesuai kenyataan.

Uji kontrol kualitas harus dilakukan pada semua media yang disiapkan. Uji dilakukan secara teratur, untuk media yang dibuat sendiri adalah pH, uji fertilitas dan uji stabilitas secara periodik untuk menetapkan tanggal kedaluarsa.

Bila media mikrobiologi buatan sendiri sudah dipersiapkan dan disterilkan dengan baik menggunakan metode tervalidasi, uji fertilitas mungkin dibatasi untuk tiap lot media kering berikutnya, kecuali jika diinstruksikan lain oleh metode kompendial yang relevan. Jika persiapan media tidak divalidasi, maka setiap bets media harus dilakukan uji fertilitas. Mikroba uji mungkin dapat dipilih dari bab uji kompendial yang tepat berdasarkan rekomendasi produsen media khusus atau mungkin termasuk isolat mikroba yang mewakili lingkungan.

Tanggal kedaluarsa pada media hendaknya mendukung uji fertilitas menunjukkan bahwa kinerja media masih memenuhi kriteria penerimaan sampai dengan tanggal kedaluarsa. Panjangnya waktu paruh dari betas media akan bergantung pada stabilitas komposisi dan formulasi di bawah kondisi khusus yang ditetapkan misalnya jenis wadah dan penutupan.

Ketika betas media tidak memenuhi persyaratan uji fertilitas, hendaknya mulai diinvestigasi untuk mengidentifikasi penyebabnya. Investigasi termasuk rencana tindakan perbaikan untuk mencegah masalah terulang kembali. Setiap lot yang tidak sesuai hendaknya tidak digunakan jika penyebab pengalihan atau resolusi perbaikan relatif menunjang tidak adanya pertumbuhan, tidak dapat ditentukan.

Beberapa pereaksi yang digunakan untuk tujuan diagnostik dapat untuk membantu mendukung identifikasi mikroba, misalnya pewarna Gram dan pereaksi uji oksidase. Pereaksi tersebut mungkin memiliki sifat yang dapat diuji dengan pengendalian kualitas mirip dengan media mikrobiologi. Pilih mikroorganisme baku dengan kontrol kualitas yang benar, mengikuti petunjuk produsen dan lakukan uji pendahuluan terhadap uji diagnostik untuk sampel yang tidak diketahui.

Hendaknya ada perhatian khusus pada media yang digunakan dalam studi monitoring lingkungan. Media yang digunakan untuk monitoring lingkungan area kritis hendaknya dibungkus secara rangkap dan kemudian disterilisasi. Jika sterilisasi akhir tidak dilakukan, maka media harus di pre-inkubasi dan 100 % diperiksa sebelum digunakan dalam area kritis. Hal ini akan mencegah kontaminasi dari luar yang dibawa ke dalam lingkungan yang terkendali dan akan mencegah hasil positif palsu. Penambahan ketebalan agar untuk lempeng kontak permukaan hendaknya diverifikasi.

PEMELIHARAAN BIAKAN MIKROBIOLOGI

Spesimen biologi dapat menjadi standar yang paling sulit untuk ditangani karena kelangsungan hidup dan karakteristiknya bergantung pada penanganan dan penyimpanan yang sesuai. Standardisasi penanganan dan penyimpanan kultur oleh laboratorium pengguna harus dilakukan untuk meminimalkan peluang kontaminasi atau perubahan karakteristik pertumbuhan. Perlakuan yang hati-hati dan konsisten pada biakan persediaan ("*stock culture*") adalah faktor kritis penting untuk konsistensi hasil uji mikrobiologi. Biakan untuk pengujian kompendial hendaknya berasal dari koleksi biakan nasional. Biakan dapat diperoleh dalam bentuk beku, beku kering, agar miring, atau bentuk siap-pakai. Konfirmasi kemurnian dan identitas biakan hendaknya sudah dilakukan sebelum digunakan dalam pengujian kontrol kualitas. Kultur siap-pakai mungkin memerlukan konfirmasi kemurnian, identitas dan konsentrasi inokulum. Konfirmasi identitas galur mikroba yang biasa digunakan di laboratorium, hendaknya dilakukan pada tingkat analisis genotip (sebagai contoh "*fingerprint*'

DNA, sekuensing gen 16S rRNA, atau analisis PCR menggunakan probe tervalidasi yang sesuai).

Persiapan dan resusitasi biakan seharusnya mengikuti petunjuk pemasok atau metode yang dibuat dan telah divalidasi. Teknik Lot Benih direkomendasikan untuk penyimpanan biakan persediaan. Sampel asli dari koleksi biakan nasional ditumbuhkan kembali pada media yang sesuai. Biakan persediaan dari pemindahan atau *pasase* pertama disuspensikan dalam media '*cryoprotective*', kemudian dialikuot ke dalam vial-vial, dan dibekukan pada -30° atau lebih rendah sampai digunakan. Jika di simpan pada suhu -70° atau dalam bentuk beku kering, galur mikroba mungkin dapat disimpan pada waktu yang tidak terbatas. Persediaan beku ini kemudian dapat digunakan untuk inokulasi bulanan atau mingguan dan pembuatan biakan kerja ("*working culture*"). Sekali biakan persediaan beku dibuka, suspensi sel yang tidak digunakan setelah pembiakan suspensi kerja, jangan dibekukan kembali. Bagian yang tidak terpakai harus dibuang untuk meminimalkan resiko penurunan viabilitas dan kontaminasi persediaan.

Jumlah pemindahan biakan kerja kontrol harus diikuti untuk mencegah subkultur yang berlebihan yang dapat meningkatkan resiko perubahan fenotip biakan. Satu "*pasase*" didefinisikan sebagai pemindahan mikroba dari biakan hidup ke media segar dengan pertumbuhan mikroorganisme. Setiap bentuk subkultur dianggap sebagai satu *pasase*/pemindahan.

PEMELIHARAAN PERALATAN LABORATORIUM

Sebagian besar peralatan laboratorium (seperti inkubator, tangas air dan otoklaf) menjadi pokok praktek validasi baku untuk kualifikasi alat, kualifikasi operasional dan kualifikasi kinerja. Biasanya diperlukan tambahan kalibrasi secara periodik (umumnya setiap tahun). Peralatan baru yang kritikal untuk pengoperasian laboratorium, hendaknya dikualifikasi menurut protokol yang disetujui oleh unit jaminan mutu.

Alat (pH meter dan spektrofotometer) yang digunakan di laboratorium mikrobiologi hendaknya di kalibrasi dengan jadwal teratur dan diuji untuk verifikasi kinerja secara rutin. Frekuensi kalibrasi dan verifikasi kinerja akan bervariasi bergantung pada tipe alat dan pentingnya peralatan untuk kelangsungan data di laboratorium.

LAY - OUT DAN PENGOPERASIAN LABORATORIUM

"*Lay-out*" dan rancangan laboratorium hendaknya disesuaikan dengan persyaratan praktek mikrobiologi yang baik dan keamanan laboratorium. Hal penting bahwa kontaminasi silang terhadap biakan mikroba sedapat mungkin diminimalkan dan juga penting bahwa sampel mikrobiologi di tangani dalam suatu lingkungan yang membuat pencemaran sangat tidak dimungkinkan.

Secara umum laboratorium hendaknya dibagi menjadi area bersih atau aseptik dan area biakan hidup. Area atau lingkungan dimana sampel produk steril ditangani dan diinkubasi hendaknya dijaga benar-benar bebas dari

biakan hidup. Jika pemisahan area hidup dan bersih tidak dapat dicapai, maka hendaknya ada penghalang lain dan dilakukan praktek aseptik untuk mengurangi kemungkinan kontaminasi secara tidak sengaja. Penghalang tersebut termasuk pakaian pelindung, sanitasi, dan prosedur disinfeksi dan penggunaan "Biological Safety Cabinet" (BSC) yang dirancang hanya untuk pekerjaan bersih dan aseptik. Prosedur untuk penanganan tumpahan dan kecelakaan dengan biakan hidup harus tersedia, dan semua tenaga teknis yang relevan hendaknya dilatih mengenai metode ini.

Beberapa sampel yang menunjukkan adanya pertumbuhan mikroba selanjutnya memerlukan analisis laboratorium untuk mengidentifikasi kontaminasi. Bila dideteksi ada pertumbuhan, maka sampel harus segera diambil dari area bersih di laboratorium ke area biakan hidup tanpa penundaan. Subkultur, pewarnaan, identifikasi mikroba, atau investigasi operasional lain harus dilakukan di area biakan hidup dari laboratorium. Jika mungkin tiap sampel yang mengandung pertumbuhan koloni, hendaknya tidak dibuka pada area bersih laboratorium. Pemisahan secara hati-hati terhadap sampel dan bahan-bahan terkontaminasi akan mengurangi hasil positif palsu.

Staf yang ikut serta dalam aktifitas penanganan sampel hendaknya tidak masuk atau bekerja di area penanganan biakan hidup di laboratorium, kecuali dengan tindakan pencegahan, termasuk memakai baju pelindung, sarung tangan dan melakukan sanitasi tangan pada waktu keluar. Idealnya staf yang bertugas pada kegiatan sampling, terutama yang menunjang proses aseptik, hendaknya tidak bekerja di sekitar area biakan hidup di laboratorium. Juga seluruh sampel mikrobiologi hendaknya ditangani menggunakan teknik aseptik, termasuk dalam menunjang produk tidak steril. Jika memungkinkan semua sampel mikrobiologi hendaknya ditangani di bawah kondisi aseptik penuh dalam area sampling khusus.

Penting untuk dipertimbangkan bahwa selalu ada kemungkinan kontaminasi mikroba pada sampel yang menyebabkan hasil positif palsu, kecuali tindakan pencegahan secara aseptik dilakukan dengan hati-hati. Fasilitas harus dirancang sehingga bahan baku dan sampling zat tambahan dapat dilakukan dalam kondisi terkontrol termasuk tepat "gowning" dan pensterilan peralatan sampling yang tepat. Tidak selalu memungkinkan menunjukkan sistem sampling seperti sistem air, sepenuhnya di bawah kondisi aseptik, bagaimanapun jika sampel diambil tidak secara aseptik, reabilitasnya harus dikompromikan.

Metode sampling untuk lingkungan hendaknya mempunyai penanganan aseptik minimal untuk peralatan sampling dalam keadaan isi maupun kosong. Bila memungkinkan peralatan sampling disertai media rekoveri mikrobiologi pada lingkungan yang menjadi sampel.

Semua pengujian di laboratorium yang menggunakan prosedur pengujian kritis, seperti uji sterilitas bentuk sediaan akhir, produk ruahan, kultur benih atau biakan sel yang digunakan dalam produksi biologi, hendaknya dilakukan di bawah kondisi terkendali. Teknologi isolator

juga sesuai untuk hal-hal kritis, dalam pengujian mikrobiologi yang steril. Isolator telah terbukti memiliki tingkat pencemaran lingkungan lebih rendah dari pada ruangan bersih, dan umumnya lebih sedikit menimbulkan hasil positif palsu. Validasi isolator secara tepat merupakan hal penting untuk menjamin baik integritas lingkungan maupun mencegah kemungkinan hasil negatif palsu sebagai akibat dari disinfeksi secara kimia terhadap bahan-bahan yang digunakan dalam isolator.

PELATIHAN PERSONIL

Setiap personil yang terlibat dalam pengujian produk farmasi hendaknya memiliki pendidikan, pelatihan, dan pengalaman untuk dapat melakukan pekerjaannya. Tuntutan uji mikrobiologi membutuhkan latar belakang pendidikan staf, penyelia, dan manajer di bidang mikrobiologi atau yang berhubungan dengan ilmu biologi. Mereka hendaknya mampu bertanggungjawab, dan memelihara keterampilan serta pengalaman mereka.

Prosedur pengoperasian dengan sistem koheren dibutuhkan untuk menjalankan laboratorium mikrobiologi. Prosedur ini dapat membantu dua tujuan dalam program pelatihan. Pertama adalah adanya Prosedur Operasional Baku (POB) yang menggambarkan metodologi yang harus diikuti seorang mikrobiologis untuk mendapatkan hasil akurat dan reproduibel sehingga dapat dijadikan dasar pelatihan. Kedua, dengan mengetahui jejak prosedur yang menunjukkan kemahiran mikrobiologis, nomer atau judul prosedur dapat membantu mengidentifikasi pelatihan spesifik apa yang telah diterima mikrobiologis untuk fungsi pekerjaannya.

Program pelatihan hendaknya ditetapkan bagi setiap anggota staf laboratorium secara spesifik untuk fungsi pekerjaannya. Mereka hendaknya tidak melakukan uji mikrobiologi secara bebas sebelum dinyatakan memiliki kualifikasi untuk menjalankan uji tersebut. Catatan dan pendokumentasian pelatihan mikrobiologis hendaknya dimutakhirkan dalam revisi POB khusus.

Penilaian kinerja secara berkala adalah modal yang baik dalam kualitas data. Uji kinerja ini harus dapat memberikan bukti kompetensi dalam kegiatan inti laboratorium mikrobiologi seperti kebersihan, pembuatan lempeng, teknik aseptik, dokumentasi, dan lainnya seperti yang disarankan oleh fungsi dari pekerjaan mikrobiologis.

Mikrobiologis dengan tanggung jawab pengawasan atau manajerial harus memiliki pendidikan yang sesuai dan pelatihan "in-house" dalam keterampilan pengawasan, keamanan laboratorium, penjadwalan, investigasi laboratorium, teknik penulisan laporan, POB yang relevan, dan aspek penting lain dari pengelolaan laboratorium seperti yang disarankan dalam peran mereka untuk menjalankan fungsi laboratorium.

DOKUMENTASI

Dokumentasi harus cukup menggambarkan bahwa uji dilakukan di laboratorium dan dengan metode terkendali.

Hal ini mencakup, namun tidak terbatas pada dokumentasi berikut:

- Pelatihan mikrobiologi dan verifikasi keahlian.
- Validasi peralatan, kalibrasi, dan perawatan.
- Kinerja peralatan selama pengujian (contoh catatan bagan 24 jam / 7 hari)
- Penyiapan media, pemeriksaan sterilitas dan uji fertilitas dan selektivitas.
- Inventarisasi dan pengujian kontrol media
- Komponen penting dari pengujian yang dilakukan dalam prosedur khusus.
- Data dan verifikasi perhitungan.
- Laporan yang diperiksa oleh unit jaminan mutu atau manager yang bertanggung jawab.
- Investigasi data yang menyimpang (jika diperlukan).

PEMELIHARAAN CATATAN LABORATORIUM

Pencatatan data dan studi yang tepat sangat penting bagi keberhasilan laboratorium mikrobiologi. Prinsip utama adalah bahwa pengujian harus dilakukan seperti yang tertulis dalam POB, POB hendaknya ditulis untuk mencerminkan bagaimana pengujian dilakukan yang sebenarnya dan buku catatan laboratorium harus memuat catatan semua hal penting secara rinci yang diperlukan untuk memastikan integritas data. Laporan tertulis laboratorium minimal mencakup hal berikut :

- tanggal
- bahan yang diuji
- nama penguji
- nomor prosedur
- dokumen hasil uji
- penyimpanan (jika ada)
- parameter terdokumen (peralatan, mikroba *biakan persediaan* dan media yang digunakan)
- tandatangan manajemen / pemeriksa kedua

Setiap bagian kritis dari peralatan, harus dicatat di dalam laporan tertulis dan semua peralatan harus dikalibrasi dengan jadwal terdokumentasi dalam POB dan catatan pemeliharaan. Bila diperlukan hendaknya tersedia "logbook" atau formulir yang mendukung buku catatan laboratorium. Suhu peralatan (penangas air, inkubator, otoklaf) harus dicatat dan mampu telusur.

Pengaturan POB dan revisi hendaknya dicatat secara jelas dalam laporan tertulis Perubahan dalam data harus dicoret dengan garis tunggal dan diparaf. Data asli tidak boleh dihapus atau ditutupi.

Hasil pengujian termasuk angka lempeng asli, seharusnya memungkinkan digunakan pemeriksa untuk menghitung kembali perolehan hasil uji akhir. Metode untuk analisis data harus disebutkan rinci dalam POB.

Semua catatan laboratorium harus diarsipkan dan dilindungi terhadap risiko bencana. Catatan penyimpanan yang formal dan program pengambilannya harus berada pada tempatnya.

INTERPRETASI HASIL PENGUJIAN

Hasil pengujian mikrobiologi analitik dapat sulit diinterpretasikan untuk beberapa alasan penting : (1) Mikroba ada dimana-mana di alam dan umumnya pencemar lingkungan, terutama organisme yang berhubungan dengan manusia mendominasi berbagai jenis analisis mikrobiologi; (2) Analisis berpotensi untuk mengkontaminasi selama penanganan sampel atau proses di laboratorium; (3) Mikroba tidak mungkin tersebar merata dalam sampel atau lingkungan dan (4) Pengujian mikrobiologi menjadi sasaran hasil yang sangat bervariasi. Oleh karena itu perbedaan kecil dari hasil yang diinginkan mungkin tidak akan bermakna.

Karena karakteristik analisis mikrobiologi tersebut, studi laboratorium harus dilakukan dengan hati-hati untuk menghindari kontaminasi dari luar seperti diskusi sebelumnya pada bab ini. Sama pentingnya, hasil harus diinterpretasikan dari pertimbangan perspektif mikrobiologi yang luas, tidak hanya dugaan kontaminan alami, tetapi kemungkinan adalah organisme yang bertahan hidup dalam komposisi produk farmasi, zat tambahan atau lingkungan pengujian. Sebagai tambahan, karakteristik pertumbuhan mikroba hendaknya dipertimbangkan (khususnya untuk pertanyaan tentang pertumbuhan jamur *filamentous* dalam media cair).

Ketika hasil yang diamati tidak sesuai dengan monografi kompendial, atau target kuantitatif yang diinginkan, maka diperlukan investigasi untuk menemukannya. Ada dua alasan jelas untuk pengamatan kontaminasi mikroba yang tidak memenuhi target atau persyaratan : 1). Mungkin ada kesalahan laboratorium atau kondisi lingkungan laboratorium yang mengakibatkan hasil yang tidak valid, atau produk mengandung kontaminasi atau jenis kontaminan spesifik di luar tingkat atau batas yang ditetapkan atau terbatas. Dalam kasus ini, manajemen laboratorium dan pada kebanyakan kasus, manajemen umum harus segera diberitahu.

Evaluasi secara lengkap dan komprehensif tentang situasi di sekitar hasil, hendaknya dilakukan. Semua kondisi mikrobiologi atau faktor yang dapat mempengaruhi kondisi yang diamati harus benar-benar dipertimbangkan, termasuk besarnya penyimpangan dibandingkan dengan batas atau tingkat yang telah ditetapkan. Hal ini sangat penting untuk diketahui apakah temuan bermakna secara statistik mengingat variabilitas pengujian.

Lingkungan laboratorium, kondisi perlindungan di tempat sampling, riwayat temuan mengenai bahan yang diuji, dan sifat alami bahan, terutama yang berkaitan dengan kelangsungan hidup atau proliferasi mikroba yang berhubungan dengan materi, hendaknya dipertimbangkan dalam investigasi. Sebagai tambahan, wawancara dengan analis laboratorium mungkin dapat memberikan informasi sehubungan dengan pelaksanaan pengujian yang sebenarnya akan berguna dalam menentukan realibilitas hasil dan tindakan program pelatihan yang tepat. Jika kegiatan laboratorium teridentifikasi sebagai penyebab hasil uji tidak sesuai, maka harus dilakukan

rencana tindakan perbaikan untuk menyelesaikan masalah. Setelah persetujuan dan pelaksanaan rencana tindakan perbaikan, situasi hendaknya dipantau secara hati-hati dan ditentukan tindakan perbaikan yang memadai.

Jika hasil pengujian tidak valid berdasarkan pada temuan kesalahan yang timbul, tindakan perbaikan harus didokumentasikan. Laboratorium juga hendaknya telah mempunyai prosedur untuk uji konfirmasi (uji ulang) dan jika perlu, sampling kembali apabila peraturan khusus dari regulator atau panduan kompendial tidak mengatur pelaksanaan uji investigasi.

PROSEDUR DISOLUSI : PENGEMBANGAN DAN VALIDASI <1353>

UMUM

Prosedur disolusi memerlukan suatu alat, media disolusi dan kondisi uji yang memberikan metode diskriminatif (mampu membedakan), sesuai ketegaran dan keberulangannya untuk dilakukan penetapan dari hari ke hari dan mampu dilakukan antar laboratorium.

Kriteria penerimaan harus dapat mewakili beberapa betas dengan komposisi nominal yang sama dan proses pembuatannya, termasuk betas yang digunakan dalam penelitian dan mewakili kinerja dalam studi stabilitas.

Prosedur harus mampu membedakan dengan tepat perubahan bermakna dalam komposisi atau proses pembuatan yang mungkin dapat mempengaruhi kinerja *in-vivo*. Mungkin juga prosedur menunjukkan perbedaan antar betas ketika tidak ada perbedaan bermakna yang diamati dalam *in vivo*. Situasi ini memerlukan evaluasi saksama apakah prosedur terlalu sensitif atau memang mampu membedakan dengan tepat. Menilai hasil dari beberapa betas yang memperlihatkan variabilitas khas dalam parameter komposisi dan pembuatan, dapat membantu dalam evaluasi ini. Kadang-kadang merupakan hal yang berharga, untuk secara sengaja membuat variasi parameter pembuatan, seperti pelumasan, waktu pencampuran, gaya tekan, atau parameter pengeringan, untuk lebih lanjut mencirikan kemampuan pembedaan dari prosedur.

Dengan mempertimbangkan stabilitas, uji disolusi harus menunjukkan perubahan yang sesuai terhadap sediaan obat dari waktu ke waktu yang disebabkan oleh suhu, kelembaban, fotosensitivitas dan tekanan lainnya.

Suatu uji yang dirancang dengan baik, harus memberikan data yang tidak terlalu bervariasi dan tidak dikaitkan dengan masalah stabilitas yang bermakna dari larutan analitik. Variabilitas yang tinggi dari hasil uji, menyebabkan sukar untuk melakukan identifikasi kecenderungan atau efek dari perubahan formulasi. Hasil disolusi dapat sangat bervariasi jika simpangan baku relatif (SBR) lebih besar dari 20% pada titik waktu tidak lebih dari 10 menit atau kurang dan (SBR) lebih besar 10% pada titik waktu selanjutnya. Namun, kebanyakan hasil disolusi menunjukkan variabilitas yang kurang dari nilai tersebut diatas. Sumber variabilitas harus

diinvestigasi dan harus dilakukan usaha untuk mengurangi variabilitas, bila memungkinkan. Dua penyebab yang paling mungkin adalah formulasi (contoh: zat aktif, zat tambahan, atau proses pembuatan) dan peralatan yang berhubungan dengan prosedur uji (contoh: pengerucutan ("*coning*"), tablet melekat pada dinding labu disolusi atau kawat keranjang). Pengamatan visual sering berguna untuk memahami sumber variabilitas dan apakah uji disolusi itu sendiri berkontribusi terhadap variabilitas. Hasil yang menyimpang dapat terjadi, setiap kali kandungan sediaan tidak bebas terdispersi di seluruh labu secara seragam. Tergantung pada masalahnya, biasanya dilakukan perbaikan termasuk mengganti tipe alat, kecepatan pengadukan atau awaudara; pertimbangan dan/atau pemeriksaan tipe singker; dan perubahan komposisi media. Modifikasi alat mungkin juga berguna dengan alasan yang tepat dan divalidasi.

Banyak penyebab variabilitas dapat ditemukan dalam formulasi dan proses pembuatan. Sebagai contoh, keseragaman sediaan yang buruk, ketidakkonsistenan proses, reaksi yang terjadi pada kecepatan yang berbeda selama disolusi, interaksi zat tambahan atau interferensi/gangguan, salut film, penuaan cangkang kapsul, dan pengerasan atau pelunakan bentuk sediaan pada stabilitas dapat menjadi sumber variabilitas dan interferensi. Selama pengujian rutin produk, variabilitas diluar rentang yang diharapkan harus diinvestigasi dari sudut analisis, formulasi dan proses pembuatan.

MEDIA

Data fisika dan kimia untuk bahan obat dan sediaan perlu ditentukan sebelum memilih media disolusi. Dua kunci sifat obat adalah kelarutan dan tingkat stabilitas larutan obat sebagai fungsi dari nilai pH. Ketika memilih komposisi media, pengaruh dapar, nilai pH, dan surfaktan pada kelarutan dan stabilitas obat perlu dievaluasi. Sifat utama dari sediaan yang mempengaruhi disolusi, termasuk mekanisme pelepasan (segera, tunda, atau modifikasi) dan kecepatan disintegrasi yang dipengaruhi oleh kekerasan, friabilitas/kerapuhan, adanya bahan peningkat kelarutan, dan adanya zat tambahan lainnya.

Pada umumnya, ketika mengembangkan prosedur disolusi, tujuan utama adalah memperoleh kondisi tenggelam ("*sink condition*") yang didefinisikan sebagai volume media minimal tiga kali yang diperlukan untuk membentuk suatu larutan jenuh bahan obat. Pada saat kondisi tenggelam sudah terbentuk, hasil disolusi akan mencerminkan sifat bentuk sediaan. Suatu media yang gagal membentuk kondisi tenggelam, mungkin dapat diterima jika terbukti lebih mampu menunjukkan perbedaan atau memberikan alasan lain yang tepat.

Menggunakan campuran pelarut organik-pelarut berair sebagai media disolusi tidak dianjurkan; akan tetapi media jenis ini dapat diterima dengan alasan yang tepat.

Air murni sering digunakan sebagai media disolusi, tetapi tidak ideal karena beberapa alasan. Pertama, kualitas air dapat beragam tergantung pada sumber air, dan nilai pH air yang tidak dapat dikendalikan. Kedua, nilai pH dapat beragam dari hari ke hari dan dapat juga

berubah selama pengujian, tergantung zat aktif dan zat tambahan. Terlepas dari keterbatasan ini, air tidak mahal, siap tersedia, mudah dibuang, secara ekologi dapat diterima, dan sesuai untuk produk dengan kecepatan pelepasan yang tidak tergantung pada nilai pH media.

Karakteristik disolusi dari formulasi oral harus dievaluasi dalam rentang pH fisiologis 1,2 - 6,8 (1,2 - 7,5 untuk formulasi sediaan lepas modifikasi). Selama pengembangan metode, mengukur pH sebelum dan sesudah pengujian dapat berguna untuk mengetahui apakah pH berubah selama pengujian. Pemilihan kondisi metode yang paling tepat untuk pengujian rutin berdasarkan pada kapabilitas pembeda, ketegaran ("ruggeness"), stabilitas analit dalam media uji dan relevansi terhadap kinerja "*in vivo*", jika memungkinkan.

Jenis media untuk disolusi dapat termasuk berikut (tidak terdaftar berdasarkan rekomendasi): asam klorida encer, dapat dalam rentang pH fisiologis 1,2 - 7,5; cairan lambung buatan atau cairan usus buatan (dengan atau tanpa enzim) air dan surfaktan (dengan atau tanpa asam atau dapat) seperti polisorbitat 80, natrium lauril sulfat dan garam empedu.

Molaritas dapat dan asam yang digunakan dapat mempengaruhi efek melarutkan dan faktor ini mungkin dapat dievaluasi.

Untuk senyawa dengan kelarutan tinggi dan permeabilitas tinggi, pemilihan media dan alat dapat berpengaruh.

Untuk senyawa yang sangat buruk kelarutannya, larutan air mengandung persentase suatu surfaktan (contoh: natrium lauril sulfat, polisorbitat, laurildimetilamin oksida) dapat digunakan untuk menambah kelarutan obat. Kebutuhan surfaktan dan konsentrasi yang digunakan dapat dibenarkan dengan menunjukkan profil pada beberapa konsentrasi yang berbeda. Surfaktan dapat digunakan sebagai bahan pembasah atau untuk melarutkan bahan obat.

Volume

Umumnya, untuk pengaduk keranjang dan dayung, volume media disolusi adalah 500 - 1000 ml. Volume yang paling umum adalah 900 ml. Volume dapat dinaikkan menjadi antara 2000 dan 4000 ml, menggunakan labu yang lebih besar dan tergantung pada konsentrasi dan kondisi tenggelam dari obat; diharapkan ada alasan untuk prosedur ini.

Awaudara

Peran awaudara pada media harus ditentukan, karena gelembung udara dapat mengganggu hasil uji, sebagai suatu penghalang untuk terjadi disolusi jika ada pada sediaan atau pada kawat keranjang. Selanjutnya, gelembung udara dapat menyebabkan partikel melekat pada alat dan dinding labu. Disamping itu, gelembung pada sediaan mungkin dapat meningkatkan daya apung, mengakibatkan meningkatnya laju disolusi atau menurunnya daerah permukaan yang tersedia sehingga menurunnya laju disolusi. Metode awaudara digambarkan

pada catatan kaki pada *Prosedur* seperti tertera dalam *Uji Disolusi* <1231>. Langkah-langkah tersebut antara lain pemanasan media, penyaringan, dan menarik vakum untuk waktu singkat. Metode awaudara lainnya, tersedia dan secara rutin digunakan di industri. Media yang mengandung surfaktan biasanya tidak diawaudarakan karena hasil proses awaudara memberikan reaksi penyabunan yang berlebihan. Untuk menentukan apakah diperlukan awaudara terhadap media, hasil dari sampel disolusi dengan dan tanpa dilakukan awaudara terhadap media, harus dibandingkan.

Enzim

Penggunaan enzim pada media disolusi diperbolehkan sesuai yang tertera pada *Uji Disolusi* <1231> ketika disolusi gagal sebagai akibat dari "*cross-linking*" (silang antara) dengan kapsul gelatin dan produk salut gelatin.

Korelasi *in vitro* - *in vivo*

Media biorelevan adalah media yang memiliki beberapa korelasi terhadap kinerja sediaan secara *in vivo*. Pemilihan suatu media biorelevan berdasarkan pada (1) suatu pendekatan mekanik yang mempertimbangkan tempat absorpsi, jika diketahui, dan (2) apakah "*rate-limiting step*" dari absorpsi adalah disolusi atau permeabilitas senyawa. Dalam beberapa kasus, media biorelevan akan berbeda dari kondisi uji yang dipilih untuk pengujian yang ditetapkan dan juga titik waktu yang berbeda. Jika senyawa melarut cepat di lambung dan permeabilitas tinggi, maka waktu pengosongan lambung mungkin merupakan "*rate-limiting step*" dari absorpsi. Dalam hal ini, uji disolusi seharusnya menunjukkan bahwa obat dilepaskan dengan cepat pada kondisi lambung (asam). Disamping itu, jika disolusi terjadi terutama pada saluran pencernaan (contoh: untuk yang larut buruk, asam lemah), rentang pH lebih tinggi (contoh: cairan usus buatan dengan pH 6,8) mungkin lebih sesuai. Pada kondisi makan dan berpuasa mungkin juga memiliki efek bermakna terhadap absorpsi atau kelarutan senyawa. Komposisi media untuk kondisi makan dan berpuasa dapat ditemukan pada literatur. Media ini menggambarkan perubahan pH, konsentrasi empedu dan osmolaritas setelah makan. Oleh karena itu terdapat perbedaan komposisi dari media kompendial. Media tersebut terutama digunakan untuk menetapkan korelasi "*in vitro-in vivo*" selama pengembangan formulasi dan untuk menilai efek potensial terhadap makanan dan tidak direncanakan untuk tujuan kontrol kualitas. Untuk tujuan kontrol kualitas, penggantian surfaktan dari alam (komponen empedu) dengan surfaktan buatan yang tepat, diperbolehkan dan dianjurkan karena mahalnya biaya bahan dari alam dan persiapan intensif dari media biorelevan.

ALAT/PENGADUK

Alat

Pemilihan alat berdasarkan pada pengetahuan rancangan formulasi dan praktek aspek kinerja bentuk sediaan pada sistem uji "*in vitro*". Untuk bentuk sediaan padat oral, alat tipe 1 dan tipe 2 yang paling sering digunakan.

Ketika alat tipe 1 atau tipe 2 tidak sesuai, alat lain mungkin dapat digunakan. Alat tipe 3 ("*Reciprocating Cylinder*") sudah digunakan untuk bentuk sediaan "*bead-type modified-release*". Alat tipe 4 ("*Flow-Through Cell*") dapat memberikan keuntungan untuk bentuk sediaan lepas-modifikasi yang mengandung bahan aktif dengan kelarutan terbatas. Disamping itu, alat tipe 3 atau tipe 4 memiliki kegunaan untuk kapsul gelatin lunak, "*bead product*", supositoria atau obat dengan kelarutan rendah. Alat tipe 5 (*Paddle over Disk*) dan alat tipe 6 (*Rotating Cylinder*) digunakan untuk evaluasi dan uji dari bentuk sediaan transdermal. Alat tipe 7 (*Reciprocating Holder*) digunakan untuk bentuk sediaan oral non disintegrasi lepas-modifikasi, seperti pada untuk bentuk sediaan transdermal.

Beberapa perubahan dapat dibuat pada alat; contoh: ukuran mesh suatu keranjang dengan ukuran selain 40 mesh (antara lain 10, 20, 80 mesh) dapat digunakan ketika kebutuhan tersebut jelas didokumentasikan oleh data pendukung. Jika teredia berbagai ukuran mesh yang dipersyaratkan FI, bahan keranjang dengan dimensi metrik terdekat harus digunakan. Perlu diperhatikan bahwa keranjang harus seragam dan memenuhi persyaratan dimensi, seperti tertera pada Uji *Disolusi* <1231>. Jika permukaan keranjang menjadi tersumbat selama disolusi formulasi kapsul atau tablet, dianjurkan untuk menukar dengan metode pengaduk dayung. Volume dapat ditingkatkan dari 900 - 1000 ml dengan menggunakan labu 2000 - 4000 ml untuk membantu membentuk kondisi tenggelam pada obat dengan kelarutan rendah.

Suatu alat nonkompendial memiliki beberapa kegunaan dengan pembenaran yang tepat, kualifikasi dan pendokumentasian yang lebih unggul di atas alat standar. Contoh, suatu alat volume kecil dengan pengaduk dayung dan keranjang berukuran kecil (mini), dapat dipertimbangkan untuk produk dengan kekuatan dosis rendah. Botol berputar atau tabung statik (tabung stasioner berjaket tertutup dengan jaket air dan dilengkapi dengan suatu pengaduk magnetik) juga memiliki kegunaan untuk mikrosfer dan implan, labu yang tinggi untuk menghilangkan pengerucutan (*coning*) dan modifikasi alat tipe 4 untuk bentuk sediaan khusus termasuk serbuk dan "*stents*".

Singker

Ketika singker digunakan, deskripsi singker harus diuraikan pada prosedur tertulis. Hal ini berguna untuk mengevaluasi perbedaan singker, mengenali bahwa singker dapat berpengaruh secara bermakna terhadap

profil disolusi suatu sediaan. Ketika prosedur diganti, singker harus diduplikasi/ditiru sedekat mungkin dalam fasilitas berikutnya. Terdapat beberapa tipe singker yang tersedia di perdagangan. Metode untuk membuat sendiri singker menggunakan tangan, singker yang mirip dengan 'beberapa putaran berbentuk spiral dari kawat' seperti yang diuraikan pada *Alat tipe 2 (Alat Dayung)* dalam Uji *Disolusi* <1231> digambarkan berikut ini.

Bahan Gunakan kawat baja tahan karat 316 atau bahan iner lain, biasanya 0,032 *inchi*/20 *gauge*; dan silinder dengan diameter yang sesuai (antara lain gabus). Ukuran dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tipe cangkang kapsul	Panjang kabel	Ukuran diameter (cm)	Nomor gabus
#0, memanjang	12	0,8	4
#1 dan #2	10	0,7	3
#3 dan #4	8	0,55	2

Prosedur Potong kawat dengan panjang tertentu, gulung mengelilingi silinder dengan ukuran yang sesuai, dan gunakan tang kecil untuk memelintirkan pada ujung kawat. Perhatikan ketika digunakan, karena ujung kawat mungkin kasar dan perlu dihaluskan.

Jika singker dibuat sendiri (menggunakan tangan), bahan singker dan penyusunan petunjuk prosedur harus didokumentasikan; jika menggunakan singker yang dibeli, nomor tipe harus dicatat.

Pengadukan

Untuk formulasi kapsul atau tablet lepas segera, alat tipe 1 (keranjang) pada 100 rpm atau alat tipe 2 (dayung) pada 50 atau 75 rpm paling banyak digunakan. Kecepatan pengadukan dan alat lain dapat diterima dengan pembenaran yang tepat.

Kecepatan di luar rentang 25 - 150 rpm biasanya tidak tepat karena ketidakkonsistensian hidrodinamik di bawah 25 rpm dan karena turbulensi di atas 150 rpm. Kecepatan pengadukan antara 25 dan 50 rpm umumnya dapat diterima untuk suspensi. Untuk bentuk sediaan yang menunjukkan pengerucutan (*coning-mounding*) dengan menggunakan pengaduk dayung pada 50 rpm, pengerucutan (*coning*) dapat dikurangi dengan meningkatkan kecepatan dayung sampai 75 rpm, kemudian mengurangi bagian-bagian kecil yang terlepas dan memperbaiki data. Dengan pembenaran, 100 rpm mungkin dapat digunakan, terutama untuk sediaan lepas lambat. Penurunan atau peningkatan kecepatan perputaran alat dapat dibenarkan jika profil yang lebih baik dalam menggambarkan kinerja "*in vivo*" dan/atau hasil metode menghasilkan perbedaan yang lebih baik tanpa mempengaruhi keberulangan metode.

Pemilihan pengadukan dan parameter lain untuk bentuk sediaan lepas-modifikasi mirip dengan sediaan lepas segera. Parameter tersebut harus sesuai dengan persyaratan dan spesifikasi yang tertera pada Uji *Disolusi* <1231> ketika alat telah dikalibrasi dengan tepat.

RANCANGAN PENGUJIAN

Titik Waktu

Untuk bentuk sediaan lepas segera, lamanya prosedur biasanya 30 - 60 menit. Umumnya spesifikasi satu titik waktu, cukup untuk persyaratan Farmakope. Konsep pada industri dan regulasi untuk kinerja dan kesesuaian produk mungkin memerlukan titik waktu tambahan yang juga mungkin diperlukan untuk pendaftaran atau persetujuan produk. Sejumlah titik waktu yang memadai, harus dipilih untuk cukup membedakan fase naik dan fase plato dari kurva disolusi. Menurut sistem klasifikasi biofarmasi, obat sangat larut dan sangat permiabel diformulasi untuk produk yang melarut dengan cepat, tidak perlu menggunakan perbandingan profil jika produk obat dapat menunjukkan pelepasan zat aktif obat tidak kurang dari 85% selama 15 menit. Untuk jenis produk ini, uji satu titik sudah cukup memadai. Bagaimanapun juga, kebanyakan produk tidak termasuk dalam kategori ini. Profil disolusi untuk produk lepas segera, biasanya menunjukkan suatu peningkatan bertahap mencapai 85% sampai 100% pada lebih kurang 30 - 45 menit. Kemudian titik waktu disolusi dalam rentang 15, 20, 30, 45 dan 60 menit biasanya untuk kebanyakan produk lepas segera. Untuk produk yang melarut dengan cepat, termasuk suspensi, informasi yang berguna mungkin diperoleh dari titik-titik waktu sebelumnya, misalnya 5 - 10 menit. Untuk produk yang melarut lebih lambat, titik waktu lebih dari 60 menit dapat digunakan. Titik-titik waktu uji disolusi untuk uji pada kompendia, biasanya ditetapkan berdasarkan suatu evaluasi data profil disolusi.

Titik waktu tak terbatas dapat berguna selama pengembangan penelitian. Untuk memperoleh waktu tak terbatas, kecepatan pengaduk dayung atau keranjang ditingkatkan pada akhir uji untuk periode berikutnya (biasanya 15 - 60 menit), setelah dilakukan uji dengan tambahan titik waktu. Meskipun tidak ada persyaratan untuk disolusi 100% pada profil disolusi, waktu tak terbatas dapat memberikan data yang dapat menambah keseragaman data dan memberikan informasi berguna tentang karakteristik formulasi selama awal pengembangan atau tentang ketidaktepatan metode.

Untuk bentuk sediaan lepas lambat, minimal tiga titik waktu uji yang dipilih untuk mengkarakterisasi profil pelepasan obat secara "*in vitro*" untuk memenuhi persyaratan farmakope. Penambahan titik waktu mungkin diperlukan untuk tujuan perizinan obat. Pada titik waktu awal, biasanya 1 - 2 jam, dipilih untuk menunjukkan adanya kemungkinan kecil dosis terbuang. Pada titik waktu menengah, dipilih untuk menunjukkan profil pelepasan bentuk sediaan secara "*in vitro*", dan pada titik waktu akhir, pada dasarnya menunjukkan pelepasan obat secara keseluruhan. Titik-titik waktu uji dan spesifikasi biasanya ditetapkan berdasarkan pada evaluasi data profil pelepasan obat. Untuk produk yang mengandung lebih dari satu bahan aktif, pelepasan obat ditentukan untuk masing-masing bahan aktif.

Pengamatan

Pengamatan visual, pencatatan disolusi dan disintegrasi produk sangat berguna karena pola disolusi dan disintegrasi dapat menjadi indikasi dari variabel dalam formulasi atau proses produksi. Untuk melakukan pengamatan visual, sangat penting adanya pencahayaan yang tepat pada isi labu (dengan pertimbangan ada tidaknya fotodegradasi) dan visibilitas dari tangas. Mendokumentasikan pengamatan dengan menggambar sketsa dan mengambil foto atau video dapat menjadi pelajaran dan berguna untuk personil yang tidak dapat mengamati saat dilakukan uji disolusi. Pengamatan terutama berguna selama pengembangan metode dan optimasi formulasi. Berikut contoh pengamatan khas, namun tidak terbatas pada di bawah ini:

1. Tidak meratanya distribusi partikel pada labu. Hal ini dapat terjadi saat partikel melekat pada sisi labu, ketika ada pengerucutan (*coning-mounding*) secara langsung pada alat, saat partikel mengambang pada permukaan media, saat tablet salut selaput menempel pada labu, dan/atau saat terbentuk "*mounds*" di tengah-tengah.
2. Gelembung udara dalam labu atau pada alat atau pada sediaan. Kilau pada alat juga merupakan tanda adanya gelembung udara. Pengamatan ini, biasanya akan dilakukan ketika menilai kebutuhan untuk awaudara media.
3. Berputarnya sediaan atau sediaan terbentur pengaduk dayung.
4. Adhesi partikel terhadap pengaduk dayung atau bagian dalam dari keranjang, yang mungkin dapat diamati pada pergerakan pengadukan pada akhir proses disolusi.
5. "*Pellicles*" atau formasi yang analog seperti kantong transparan atau karet, mengembangnya massa disekitar isi kapsul.
6. Adanya partikel besar atau potongan sediaan yang mengambang.
7. Pengamatan kecepatan disintegrasi (contoh, persentase penurunan unit dosis dalam jangka waktu tertentu)
8. Disintegrasi kompleks dari penyalutan yang dimodifikasi atau produk salut enterik. Contoh : terbuka sebagian dan membelah terpisah (seperti kulit kerang) atau terbukanya cangkang secara tidak sempurna disertai dengan pelepasan gelembung udara dan zat tambahan.

Sampling

Manual Sampling secara manual menggunakan siring dari plastik atau kaca, suatu kanula dari baja tahan karat yang biasanya melengkung untuk memungkinkan sampling pada labu, suatu penyaring dan/atau suatu pemegang penyaring. Posisi sampling harus disesuaikan dengan spesifikasi yang tertera pada *Uji Disolusi* <1231>

Autosampling Sampling secara otomatis (*autosampling*) adalah alternatif lain sampling secara

manual yang berguna khususnya jika uji dilakukan pada beberapa titik waktu. Tetapi karena aturan pada laboratorium dalam menjalankan uji disolusi menggunakan sampling manual, maka "*autosampling*" memerlukan validasi terhadap sampling manual.

Ada banyak merk "*autosamplers*", termasuk sistem semiotomatis dan otomatis penuh. Pemeriksaan kinerja yang dilakukan secara rutin, pembersihan dan perawatan seperti yang diuraikan pada prosedur operasional baku atau dokumen metrologi merupakan hal-hal yang berguna untuk pemakaian yang dapat dipercaya dari alat ini.

Beberapa alat dilengkapi dengan sampling melalui keranjang atau batang pengaduk dayung. Validasi yang tepat (antara lain menunjukkan kesetaraan terhadap hasil dengan prosedur sampling yang biasa dilakukan) mungkin diperlukan.

Gangguan hidrodinamika labu oleh alat pengambil sampel harus dipertimbangkan dan dilakukan validasi yang memadai untuk memastikan bahwa alat tidak menyebabkan perubahan yang bermakna terhadap laju disolusi.

Perbandingan prosedur manual dan otomatis harus dilakukan untuk mengevaluasi pergantian prosedur. Hal ini dapat dicapai dengan membandingkan data dari dua prosedur sampling secara terpisah atau dalam beberapa kasus, sampling dengan ke dua cara tersebut dilakukan pada labu yang sama. Hasil harus konsisten dengan persyaratan untuk presisi antara (diuraikan pada bagian *Validasi*) jika prosedur diganti.

Aspek lain dari validasi proses otomatisasi, dapat mencakup sisa-sisa residu obat, pengaruh alat (sampling secara simultan yang disebutkan diatas tidak sesuai dengan kasus ini), adsorpsi obat, dan siklus pembersihan dan/atau pembilasan.

Penyaring

Penyaringan sampel disolusi biasanya diperlukan untuk mencegah partikel obat yang tidak melarut, masuk ke dalam sampel analitik dan kemudian melarut. Penyaringan juga menghilangkan zat tambahan tidak larut yang mungkin menyebabkan latar belakang tinggi atau kekeruhan. Pembasahan awal dengan media terhadap penyaring mungkin diperlukan.

Penyaring dapat sejalan atau pada akhir alat pengambil sampel atau keduanya. Porositas penyaring dapat berkisar antara 0,45 - 70 μm . Jenis penyaring yang biasa digunakan adalah "*depth*", cakram, dan "*flow-through*". Jika gangguan zat tambahan tinggi, atau filtrat tampak berkabut, atau jika penyaring tersumbat, harus dievaluasi alternatif jenis penyaring atau porositas penyaring.

Adsorpsi obat pada penyaring perlu dievaluasi. Jika adsorpsi obat terjadi, jumlah filtrat awal yang dibuang, mungkin perlu ditambah. Jika hasil masih tidak sesuai, dapat dicari suatu bahan penyaring alternatif.

Validasi penyaring dapat dicapai dengan pembuatan larutan baku yang sesuai atau larutan sampel terdisolusi sempurna (antara lain, dibuat sebagai suatu sampel yang khas dalam suatu labu atau sampel dimasukkan ke dalam gelas piala dan diaduk dengan pengaduk magnetik selama

1 jam). Untuk larutan baku, bandingkan hasil larutan yang disaring (setelah membuang volume awal yang sesuai) terhadap larutan yang tidak disaring. Untuk larutan sampel, bandingkan hasil larutan yang disaring (setelah membuang volume awal yang tepat) terhadap larutan yang disentrifus tanpa disaring.

Sentrifugasi

Sentrifugasi sampel tidak dipilih karena disolusi dapat berlanjut dan karena mungkin ada gradien konsentrasi pada beningan. Pengecualian untuk senyawa yang mengadsorbsi pada semua penyaring yang umum digunakan.

Penetapan Kadar

Penetapan kadar yang biasa dilakukan untuk sampel disolusi adalah penetapan secara spektrofotometri atau Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Metode analisis yang lebih disukai adalah penetapan secara spektrofotometri karena hasil dapat diperoleh lebih cepat, analisis lebih sederhana, dan pelarut yang digunakan lebih sedikit. Metode KCKT digunakan jika ada gangguan yang bermakna dari zat tambahan atau diantara obat pada formulasi untuk memperbaiki sensitivitas analitik dan/atau ketika analisis dapat diotomatisasi. Hal ini mungkin berguna dalam memperoleh data untuk obat dengan penetapan kadar yang mengindikasikan stabilitas (misalnya kromatogram KCKT) dalam media terpilih, bahkan jika penetapan kadar didasarkan pada metode spektrofotometri.

Validasi

Topik validasi yang diuraikan pada bagian ini adalah khas tetapi tidak semua inklusif. Elemen validasi dapat beragam, tergantung pada fase pengembangan atau kegunaan yang dimaksudkan untuk data. Kriteria penerimaan dinyatakan hanya sebagai pedoman dan dapat berbeda untuk beberapa produk. Perusahaan seharusnya mendokumentasikan kriteria penerimaan untuk produknya dalam prosedur operasional baku. Pertimbangan lain mungkin penting untuk bentuk sediaan khusus. Tingkat validasi tergantung pada fase pengembangan produk. Validasi lengkap dilaksanakan pada waktu dilakukan studi klinik fase III. Studi validasi harus menunjukkan variasi yang berhubungan dengan profil titik waktu yang berbeda. Untuk produk yang mengandung lebih dari satu bahan aktif obat, metode disolusi harus divalidasi untuk masing-masing bahan aktif.

Spesifisitas/Gangguan Plasebo

Sangat penting untuk menunjukkan bahwa hasil tidak semestinya dipengaruhi oleh komponen plasebo, zat aktif obat lain, atau degradasinya.

Plasebo terdiri dari semua zat tambahan dan penyalut (juga termasuk zat warna, singker, dan cangkang kapsul yang sesuai) tanpa bahan aktif. Gangguan plasebo dapat ditetapkan dengan menimbang sampel campuran plasebo dan melarutkan atau mendispersikan ke dalam media disolusi pada konsentrasi yang diketahui selama uji. Diharapkan uji ini dilakukan pada suhu 37°, bandingkan dengan baku 100% dengan rumus:

$$100C \left(\frac{A_p}{A_s} \right) \left(\frac{V}{L} \right)$$

C adalah kadar baku dalam mg per ml; A_p dan A_s berturut-turut adalah serapan plasebo dan baku; V adalah volume media dalam ml; dan L adalah jumlah bahan aktif dalam mg yang tertera pada etiket. Gangguan tidak lebih dari 2%.

Catatan Untuk produk lepas-lambat, plasebo dari bentuk sediaan akhir mungkin lebih tepat digunakan dari pada campuran, karena formulasi plasebo ini akan melepaskan beragam zat tambahan yang lebih menunjukkan produk daripada campuran sederhana dari zat tambahan. Pada kasus ini, akan tepat jika mengevaluasi gangguan potensial pada beberapa titik sampling dalam profil pelepasan.]

Jika gangguan plasebo lebih dari 2%, maka modifikasi metode seperti: (1) pemilihan panjang gelombang lain; (2) pengurangan garis dasar menggunakan panjang gelombang yang lebih panjang; atau (3) menggunakan KCKT, mungkin diperlukan untuk mencegah gangguan. Jika ada zat aktif obat lain atau degradasinya yang bermakna, perlu ditunjukkan bahwa hal tersebut tidak mempengaruhi hasil secara bermakna. Prosedur untuk melakukan hal ini adalah mengukur matrik dengan atau tanpa zat aktif obat lain atau degradasinya: gangguan tidak lebih dari 2%.

Linearitas dan Rentang

Linearitas dan rentang ditetapkan dengan membuat larutan obat, pada rentang kadar di bawah kadar terendah yang diharapkan hingga di atas kadar tertinggi selama pelepasan. Hal ini dapat dilakukan bersamaan dengan penetapan akurasi/perolehan kembali. Skema dapat diubah jika berbeda ukuran "flow-cell" atau volume penyuntikan yang digunakan.

Jika memungkinkan, larutan dibuat dari satu larutan persediaan yang umum. Untuk kadar tertinggi, penetapan tidak boleh melebihi batas linieritas alat.

Pelarut organik dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat pada pembuatan larutan baku; akan tetapi tidak lebih dari 5% (v/v) pelarut organik dalam larutan akhir yang seharusnya digunakan, kecuali dilakukan validasi.

Linearitas dapat dihitung menggunakan program "least-squares regression" yang sesuai. Koefisien korelasi kuadrat ($r^2 \geq 0,98$) menunjukkan linearitas, kemiringan harus tidak berbeda secara bermakna dari nol.

Akurasi / Perolehan kembali

Akurasi/perolehan kembali ditetapkan dengan membuat berbagai sampel yang mengandung obat dan kandungan lain yang ada dalam bentuk sediaan (antara lain zat tambahan, bahan penyalut, cangkang kapsul) pada rentang kadar di bawah kadar terendah yang diharapkan hingga di atas kadar tertinggi selama pelepasan.

Pada obat dengan kelarutan rendah, akurasi/perolehan kembali sebaiknya dilakukan dengan membuat larutan persediaan, dengan melarutkan bahan obat dalam sedikit pelarut organik (tidak lebih dari 5%) dan mengencerkan dengan media disolusi sampai kadar akhir. Sejumlah larutan persediaan yang setara dengan jumlah zat aktif yang tertera pada etiket dapat ditambahkan ke dalam labu menggantikan serbuk obat. Dengan cara yang sama, untuk obat dengan kekuatan sangat rendah, lebih baik membuat larutan persediaan daripada menimbang sejumlah sangat kecil bahan obat. Umumnya, perolehan kembali antara 95 dan 105% dari jumlah yang ditambahkan. Melakukan penggolongan matriks berbagai kadar dapat berguna pada tahap ini.

Kasus khusus untuk validasi adalah prosedur *Tahap Asam* yang diuraikan pada *Sediaan Lepas Tunda* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Batas tidak lebih dari 10% harus divalidasi. Jika senyawa terurai dalam asam, percobaan validasi harus berdasarkan pada kenyataan ini.

Presisi

Keberulangan Keberulangan ditetapkan melalui pengukuran berulang larutan baku dan/atau larutan uji. Keberulangan dapat diukur dengan perhitungan (SBR) dari beberapa kali penyuntikan atau pembacaan spektrofotometri untuk masing-masing larutan baku atau dari akurasi atau linearitas data.

Presisi Antara (Intermediate precision) Presisi antara dapat dievaluasi untuk menetapkan pengaruh presisi prosedur analitik secara acak. Evaluasi ini dilakukan setelah pengembangan produk obat. Dengan presisi dapat menjelaskan rentang kekuatan produk. Variasi yang diteliti adalah hari, analisis dan peralatan. Penggunaan rancangan matrik percobaan mendukung evaluasi presisi antara. Jika memungkinkan, presisi antara dapat dievaluasi menggunakan lot produk obat yang memiliki karakteristik baik dan keseragaman kandungan yang baik. Bila produk berkarakteristik baik tersebut tidak tersedia, plasebo dan bahan aktif dapat digunakan untuk mengidentifikasi presisi antara.

Profil disolusi pada sampel yang sama dapat dilakukan, setidaknya pada dua analisis yang berbeda, tiap analisis membuat larutan baku dan media. Analisis menggunakan tangas disolusi, spektrofotometer atau alat KCKT (termasuk kolom) dan *autosampler* yang berbeda dan analisis melakukan uji pada hari yang berbeda. Prosedur ini mungkin tidak perlu dilakukan untuk tiap kekuatan; sebagai gantinya, kekuatan tinggi dan rendah dapat diterima.

Kriteria penerimaan adalah perbedaan pada nilai rata-rata antara hasil disolusi pada dua kondisi menggunakan kekuatan yang sama, tidak lebih 10% absolut pada titik waktu kurang dari 85% terlarut dan tidak lebih 5% untuk titik waktu diatas 85%. Kriteria penerimaan untuk produk spesifik, serta batas dan uji statistik lain dapat digunakan.

Ketegaran (*Robustness*)

Evaluasi ketegaran untuk menilai efek yang dibuat kecil secara disengaja dengan mengubah kondisi disolusi, dilakukan selanjutnya pada saat pengembangan produk obat. Jumlah replikasi (3 atau 6) tergantung pada presisi antara.

Parameter dapat diubah, tergantung pada prosedur disolusi dan tipe analisis. Parameter tersebut termasuk komposisi media (antara lain kadar dapar atau surfaktan), pH, volume, kecepatan pengadukan dan suhu. Untuk analisis KCKT, parameter tersebut termasuk komposisi fase gerak (persentase larutan organik, kadar dapar, pH), laju alir, panjang gelombang, suhu kolom dan berbagai kolom dengan tipe yang sama. Untuk analisis secara spektrofotometri, panjang gelombang dapat diubah.

Stabilitas Larutan Baku dan Larutan Uji

Larutan baku disimpan pada kondisi yang terjamin stabilitasnya. Stabilitas baku dianalisis pada periode waktu yang ditentukan, menggunakan larutan baku yang dibuat baru, pada tiap interval waktu sebagai pembanding. Rentang yang dapat diterima untuk stabilitas larutan baku adalah antara 98% dan 102%.

Larutan uji disimpan pada suhu ruang, dianalisis pada periode waktu yang ditentukan, menggunakan respons larutan uji asli sebagai pembanding. Rentang yang dapat diterima untuk stabilitas larutan uji antara 98% dan 102% dibandingkan dengan analisis awal dari larutan uji. Jika larutan tidak stabil, hal yang dapat dipertimbangkan adalah suhu (lemari pendingin mungkin diperlukan), terlindung cahaya, dan wadah bahan (plastik atau kaca).

Pada prosedur perlu dinyatakan bahwa baku dan uji dianalisis dalam periode waktu dimana larutan tersebut stabil.

Analisis secara Spektrofotometri

Larutan uji dapat secara otomatis diukur pada spektrofotometer menggunakan pengisap otomatis (*autosipper*) dan "*flow cell*". Pemeriksaan kinerja yang dilakukan secara rutin, pembersihan dan perawatan seperti yang diuraikan pada prosedur operasional baku atau dokumen metrologi merupakan hal-hal yang berguna untuk pemakaian yang dapat dipercaya dari alat ini. Biasanya digunakan sel dengan panjang pada rentang dari 0,02 - 1 cm. Posisi sel dan gelembung udara dapat menjadi sumber kesalahan. Sel dengan panjang lebih kecil digunakan untuk mencegah pengenceran larutan uji; bagaimanapun juga, linearitas yang dapat diterima dan kesalahan baku perlu ditunjukkan.

Selama analisis, biasanya larutan baku dibuat dan dianalisis hanya pada satu kadar, yaitu pada 100% (atau nilai Q yang dipilih) dari kekuatan dosis. Selama profil analisis, kadar lain dapat digunakan. Larutan blangko, baku, dan uji dapat dianalisis dalam serangkaian yang menghubungkan larutan uji dengan baku dan blangko, terutama pada awal dan akhir analisis.

Dalam kebanyakan kasus, serapan rata-rata blangko media disolusi tidak lebih dari 1% terhadap baku. Nilai yang lebih tinggi dari 1% harus dievaluasi berdasarkan kasus per kasus. (SBR) untuk analisis ultra violet biasanya tidak lebih dari 2%.

Absorptivitas dihitung dengan membagi serapan rata-rata baku dengan kadar, dalam mg per ml, dibagi dengan panjang "*flow cell*" dalam cm. Setelah semua data cukup terkumpul, dapat ditetapkan rentang absorptivitas yang dapat diterima untuk analit (menggunakan "*flow cell*" yang sesuai). Nilai ini dapat digunakan untuk mengatasi penyimpangan data.

Serat optik sebagai sampel dan metode penetapan, dengan validasi yang tepat dapat menjadi sebuah pilihan.

Pemeriksaan spektrum ultra violet dari larutan obat mungkin berguna untuk memilih panjang gelombang optimum.

KCKT

Untuk analisis KCKT, dapat diperiksa kesesuaian antara media disolusi dan fase gerak, terutama jika diperlukan injektor volume besar (lebih dari 100 μ l). Sampel biasanya dianalisis dengan KCKT menggunakan sebuah detektor spektrofotometrik dan penyuntik otomatis ("*auto-injector*"). Penyuntikan tunggal dari tiap labu, pada titik waktu dengan baku suatu sistem merupakan desain yang umum. Uji kesesuaian sistem mencakup sekurang-kurangnya waktu retensi dan ketepatan volume penyuntikan. Umumnya, pada analisis KCKT (SBR) tidak lebih dari 2% pada lima atau enam kali penyuntikan larutan baku. Tingkat baku biasanya pada 100% terhadap jumlah yang tertera pada etiket, terutama untuk analisis "*single-point*".

Pembuatan sampel plasebo untuk analisis KCKT dilakukan dengan cara yang sama seperti pada analisis secara spektrofotometri. Pemeriksaan kromatogram untuk puncak yang tereluasi pada waktu retensi yang sama seperti obat. Jika ada puncak lain, suntikkan larutan baku, dan bandingkan waktu retensinya. Jika waktu retensi terlalu dekat, tambahkan obat pada larutan plasebo. Kromatogram dapat juga diperoleh dari waktu tambahan menggunakan blangko (media disolusi), baku, dan larutan uji untuk mengidentifikasi bahan tereluasi terakhir yang mungkin mengganggu analisis berikutnya.

Dokumentasi validasi termasuk kromatogram atau spektra blangko media disolusi, larutan plasebo yang disaring, larutan baku, dan sampel disolusi yang disaring. Tidak adanya puncak pengganggu dalam kromatogram plasebo atau kurangnya serapan plasebo pada panjang gelombang analitik, menunjukkan spesivitas.

Kriteria Penerimaan

Kriteria penerimaan untuk jumlah zat aktif terlarut, dinyatakan sebagai persentase jumlah yang tertera pada etiket (Q), dalam rentang 75% - 80% terlarut. Nilai Q yang lebih dari 80% tidak umum digunakan, karena perkiraan kebutuhan dibuat untuk rentang penetapan kadar dan keseragaman kandungan. Kriteria penerimaan termasuk waktu uji yang biasa ditetapkan berdasarkan evaluasi data profil disolusi. Kriteria penerimaan harus konsisten dengan data terdahulu, dan suatu harapan bahwa bets yang dapat diterima (antara lain tidak ada perbedaan yang bermakna dalam kinerja *in-vivo*, komposisi, atau prosedur produksi) akan menghasilkan kesesuaian dengan kriteria penerimaan.

STERILISASI DAN JAMINAN STERILITAS PADA SUATU SEDIAAN <1371>

Informasi pada bagian ini merupakan pandangan umum tentang konsep dan prinsip termasuk dalam pengendalian mutu bahan yang harus steril. Tiap perubahan atau variasi prosedur uji sterilitas yang tertera pada *Uji Sterilisitas* <71> harus divalidasi dalam seluruh program jaminan sterilitas, dan tidak ditujukan untuk cara alternatif dari yang tertera pada bab *Uji Sterilisitas* <71>.

Dengan definisi hakiki sterilitas dapat diartikan bahwa suatu contoh hanya dapat diartikan steril jika contoh tersebut seutuhnya bebas dari mikroba viabel pada benda tersebut. Bagaimanapun juga, definisi mutlak ini tidak dapat secara umum diterapkan pada seluruh bets bahan kompedia akhir, karena keterbatasan pengujian. Sterilitas mutlak tidak dapat ditunjukkan tanpa merusak tiap bahan akhir. Sterilisitas suatu bets yang dianggap steril diartikan sebagai suatu kemungkinan, sehingga dapat dikesampingkan adanya satuan atau contoh yang mungkin tercemar. Keadaan jaminan sterilitas tersebut diatas hanya dapat dicapai dengan melakukan siklus sterilisasi yang memadai dan diikuti oleh proses aseptik jika ada, mengikuti cara produksi yang baik yang berlaku, dan tidak hanya mengandalkan uji sterilisitas. Prinsip dasar untuk validasi dan sertifikasi suatu proses sterilisasi dijabarkan sebagai berikut:

1. Pastikan bahwa peralatan yang digunakan mampu berfungsi dan memenuhi parameter yang dipersyaratkan.
2. Tunjukkan bahwa peralatan pengendali kritis dan instrumentasi mampu berfungsi sesuai dengan parameter yang seharusnya bagi peralatan bersangkutan.
3. Lakukan siklus replikasi yang mewakili rentang operasional yang dipersyaratkan bagi peralatan bersangkutan dan gunakan produk sebenarnya atau simulasi. Tunjukkan bahwa proses telah dilaksanakan sesuai batasan protokol yang ditetapkan, dan akhirnya kemungkinan mikroba yang masih hidup pada proses replikasi yang telah selesai tidak lebih besar dari batasan yang ditetapkan.
4. Pantau proses yang divalidasi selama pekerjaan berjalan. Jika perlu, secara periodik peralatan dikalibrasi dan disertifikasi ulang.

5. Lengkapi protokol lengkap, dan dokumentasikan langkah diatas mulai nomor 1 hingga nomor 4.

Prinsip dan pelaksanaan program validasi proses prosedur proses aseptik adalah sama seperti validasi proses sterilisasi. Pada proses aseptik, komponen dari bentuk sediaan akhir disterilkan secara terpisah dan produk akhir dicampur secara aseptik.

Validasi yang sesuai pada proses sterilisasi atau pada proses aseptik memerlukan tingkat pengetahuan yang tinggi pada bidang teknologi sterilisasi dan ruang bersih. Agar dapat memenuhi batasan parameter sterilisasi yang berlaku dan dapat diterima serta dapat dicapai, perlu menggunakan peralatan dan perlengkapan yang sesuai untuk pengendalian parameter kritis seperti suhu dan waktu, kelembaban, kadar gas pensteril, atau radiasi yang diserap. Aspek yang penting dalam program validasi dalam berbagai prosedur sterilisasi meliputi penggunaan indikator biologik seperti tertera pada *Indikator Biologik untuk Sterilisasi* <1321>. Proses yang telah divalidasi dan disertifikasi harus divalidasi ulang secara berkala, tetapi program validasi ulang tidak perlu seluas program awal.

Program validasi khusus, seperti diuraikan di bawah ini, dirancang untuk otoklaf, tetapi prinsipnya dapat berlaku untuk prosedur sterilisasi lainnya yang akan dibahas pada bagian informasi ini. Program meliputi beberapa tahap, yaitu:

Tahap kualifikasi instalasi Tahap ini ditujukan untuk menjaga agar alat kendali dan alat lainnya dirancang dan dikalibrasi dengan tepat. Dokumentasi harus disimpan dalam berkas, yang menunjukkan kualitas peralatan dari hal-hal yang dibutuhkan, seperti uap air, air, dan udara.

Tahap kualifikasi operasional Tahap ini ditujukan untuk memastikan fungsi bejana kosong dalam parameter suhu pada semua lokasi ruang utama yang tertera dalam protokol. Biasanya diperlukan untuk membuat rekaman tentang profil peningkatan panas, yaitu suhu simultan di dalam ruang otoklaf yang dilengkapi dengan sensor suhu ganda. Rentang suhu khas dalam bejana kosong yang dapat diterima adalah lebih kurang 1°, jika suhu dalam bejana tidak kurang dari 121°.

Tahap konfirmasi Tahap ini dalam program validasi merupakan sterilisasi dari bahan. Penetapan ini memerlukan penggunaan alat sensor suhu yang dimasukkan ke dalam contoh bahan, dan juga ke dalam contoh yang sebelumnya sudah dicemari mikroba uji dengan kadar yang sesuai, atau indikator biologik terpisah dalam konfigurasi otoklaf yang terisi penuh dan siap operasional. Efektivitas penyebaran atau penetrasi panas ke dalam bahan aktual dan waktu paparan merupakan dua faktor utama yang menentukan daya mematikan dalam proses sterilisasi.

Tahap akhir Tahap akhir program validasi memerlukan dokumentasi data penunjang yang dikembangkan untuk pelaksanaan program.

Secara umum dapat diterima bahwa bahan steril yang dapat disuntikkan atau alat tertentu yang harus steril, jika diproses dalam otoklaf, mencapai suatu probabilitas 10^{-6} mikroba yang bertahan hidup, yaitu suatu jaminan yang menyatakan bahwa terdapat kemungkinan kurang dari

1 dalam 1 juta mikroba viabel dalam bahan atau sediaan yang telah disterilkan. Terhadap bahan tahan panas, sering dilakukan sterilisasi melebihi waktu kritis yang diperlukan untuk mencapai 10^{-6} mikroba yang bertahan hidup (lewat musnah). Bagaimanapun juga, untuk bahan yang rusak bila terpapar panas berlebihan, penerapan pendekatan lewat musnah ini tidak tepat. Untuk hal ini, pengembangan siklus sterilisasi sangat tergantung pada diketahuinya beban mikroba produk, berdasarkan atas pengujian mencangkup jangka waktu yang sesuai terhadap sejumlah tertentu betas produk yang sebelum telah disterilkan.

Nilai D adalah waktu (dalam menit) yang diperlukan untuk mengurangi populasi mikroba sejumlah 90% atau 1 log siklus ($1/10$ bagian yang hidup) pada suhu tertentu. Jadi bila nilai D suatu indikator biologik, umpamanya spora *Bacillus stearothermophilus* adalah 1,5 menit pada parameter proses total, misalnya pada suhu 121° , jika perlakuan dilakukan selama 12 menit pada kondisi yang sama, maka dapat dinyatakan bahwa masukan letal adalah 8 D. Efek penggunaan masukan ini bagi produk tergantung pada bahan mikroba awal. Andaikata resistensi terhadap sterilisasi setara dengan indikator biologik, jika beban mikroba produk bersangkutan adalah 10^2 , maka masukan letal seharga 2 D akan menghasilkan suatu beban mikroba sebesar 1 (10^0 teoritis), dan harga 6 D selanjutnya akan menghasilkan probabilitas 10^{-6} mikroba hidup terhitung. (Pada kondisi yang sama, suatu masukan letal 12 D dapat digunakan pada pendekatan lewat musnah khusus). Pada umumnya probabilitas mikroba hidup yang dicapai untuk bahan pada siklus sterilisasi yang validasi tidak seluruhnya berhubungan dengan yang mungkin terjadi pada indikator biologik. Jadi untuk penerapan validasi adalah penting bahwa resistensi indikator biologik lebih besar daripada beban mikroba alami yang terdapat di dalam bahan yang disterilkan. Untuk itu perlu dibuat suatu asumsi keadaan terburuk dan menganggap beban mikroba seakan-akan resistensinya terhadap panas setara dengan indikator biologik, walaupun sulit diterima bahwa isolat beban mikroba khas yang paling resisten akan menunjukkan suatu resistensi terhadap panas sebesar yang ditunjukkan oleh spesies ini, sering kali digunakan sebagai indikator biologik untuk sterilisasi uap. Pada contoh diatas, suatu siklus 12 menit dapat dianggap cukup untuk sterilisasi jika produk bersangkutan memiliki beban mikroba 10^2 . Walaupun demikian, jika indikator pada awalnya mengandung 10^6 mikroba, pada hakekatnya dapat diperkirakan suatu probabilitas 10^2 mikroba hidup; yaitu 1 dari 100 indikator biologik dapat menghasilkan hasil positif. Situasi seperti ini dapat dihindari dengan memilih indikator biologik yang sesuai. Sebagai alternatif dapat digunakan indikator yang mengandung mikroba dalam jumlah yang tinggi, berdasarkan suatu pengurangan bilangan yang dapat diterima pada penetapan awal.

Nilai D untuk sediaan *Bacillus stearothermophilus* yang ditetapkan atau diverifikasi untuk kondisi ini harus ditetapkan ulang jika suatu program validasi tertentu diganti. Penetapan kurva yang hidup (seperti tertera pada *Indikator Biologik untuk Sterilisasi <1321>*), ataupun

yang disebut dengan pendekatan siklus berfraksi dapat digunakan untuk menetapkan nilai D indikator biologik yang diinginkan untuk prosedur sterilisasi tertentu. Pendekatan siklus berfraksi dapat juga digunakan untuk mengevaluasi resistensi dari beban mikroba. Siklus berfraksi dapat dikaji baik untuk pengurangan angka mikroba maupun untuk pencapaian fraksi negatif. Angka ini dapat digunakan untuk menetapkan letalitas proses pada kondisi produksi yang memenuhi syarat untuk menetapkan siklus sterilisasi yang sesuai. Indikator biologik yang sesuai seperti sediaan *Bacillus stearothermophilus* dapat digunakan selama sterilisasi rutin. Tiap metode beban mikroba untuk jaminan sterilitas memerlukan pengamatan yang cukup terhadap resistensi mikroba dari bahan untuk menemukan tiap perubahan, sebagai tambahan pada pengamatan berkala dari ketetapan lainnya.

CARA STERILISASI

Pada bab ini akan dikemukakan 5 cara sterilisasi akhir, termasuk cara pemisahan mikroba melalui penyaringan dan pedoman untuk proses aseptik. Perkembangan teknologi modern menuntut adanya prosedur tambahan, antara lain termasuk embus bentuk (pada suhu tinggi), bentuk panas basah selain dari uap jenuh dan iradiasi ultraviolet, serta pengisian berkesinambungan pada proses aseptik. Pemilihan proses yang sesuai untuk suatu bentuk sediaan atau komponen memerlukan pengetahuan yang tinggi tentang teknik sterilisasi dan informasi yang berkenaan dengan tiap efek dari proses pada bahan yang sedang disterilkan.

STERILISASI UAP

Proses sterilisasi termal menggunakan uap jenuh di bawah tekanan berlangsung di suatu bejana yang disebut otoklaf, dan mungkin merupakan suatu proses sterilisasi yang paling banyak digunakan (suatu siklus otoklaf yang ditetapkan dalam farmakope untuk media atau pereaksi adalah selama 15 menit pada suhu 121° kecuali dinyatakan lain). Prinsip dasar kerja alat adalah udara di dalam bejana sterilisasi digantikan dengan uap jenuh, dan hal ini dicapai dengan menggunakan alat pembuka atau penutup khusus. Untuk mengganti udara secara lebih efektif dari bejana sterilisasi dan dari bahan yang disterilisasi, siklus sterilisasi dapat meliputi tahap evakuasi udara dan uap. Rancangan atau pemilihan suatu siklus untuk produk atau komponen tertentu tergantung pada beberapa faktor, termasuk ketakstabilan panas bahan pengetahuan tentang penetrasi panas ke dalam bahan, dan faktor lain yang tercantum dalam program validasi. Selain gambaran tentang parameter siklus sterilisasi dengan menggunakan suhu 121° , konsep F_0 dapat juga diterapkan, F_0 pada suhu tertentu selain suhu 121° , adalah waktu (dalam menit) yang diperlukan untuk mendapatkan kesetaraan letalitas seperti pada suhu 121° untuk waktu tertentu. Otoklaf modern umumnya bekerja dengan sebuah sistem pengendali yang secara nyata lebih responsif daripada katup reduksi jenis lama yang selama

ini digunakan. Agar jenis yang lama ini dapat mencapai ketepatan dan tingkat pengendalian siklus yang dibicarakan disini, mungkin perlu memperbaharui atau memodifikasi alat pengendali dan instrumentasi alat tersebut. Modifikasi ini dapat dibenarkan hanya jika alat sterilisasi dan mantel uap masih utuh demi keamanan penggunaa selanjutnya dan jika endapan yang dapat mengganggu distribusi panas dapat dihilangkan

STERILISASI PANAS KERING

Proses sterilisasi termal untuk bahan yang tertera di Farmakope dengan menggunakan panas kering biasanya dilakukan dengan suatu proses betas di dalam suatu oven yang dirancang khusus untuk tujuan itu. Oven modern dilengkapi dengan udara yang dipanaskan dan disaring, didistribusikan secara merata ke seluruh bejana dengan cara sirkulasi atau radiasi menggunakan sistem semprotan dengan peralatan sensor, pemantau dan pengendali parameter kritis. Validasi sterilisasi panas kering dilakukan dengan cara yang sama seperti sterilisasi uap. Unit yang digunakan untuk sterilisasi komponen seperti wadah untuk larutan intravena, harus dijaga agar dapat dihindari akumulasi partikel di dalam bejana sterilisasi. Rentang suhu khas yang dapat diterima di dalam bejana sterilisasi kosong adalah lebih kurang 15°, jika alat sterilisasi beroperasi pada suhu lebih kurang 250°.

Sebagai tambahan pada proses betas tersebut diatas, suatu proses berkesinambungan sering digunakan untuk sterilisasi dan alat kaca sebagai suatu bagian dari sistem pengisian dan penutupan kedap secara aseptik yang berkesinambungan dan terpadu. Distribusi panas dapat berupa sirkulasi atau disalurkan langsung dari suatu nyala terbuka. Sistem berkesinambungan biasanya memerlukan suhu yang lebih tinggi dari yang tertera di atas untuk proses betas karena waktu menetapnya yang lebih singkat. Bagaimanapun juga masukan suhu total selama melewati produk harus sama dengan yang dicapai sewaktu proses dalam bejana. Proses berkesinambungan biasanya memerlukan tahap pendinginan cepat sebelum berlangsung proses pengisian aseptik. Pada program kualifikasi dan validasi, sehubungan dengan waktu menetap singkat, perlu ditetapkan parameter untuk keseragaman suhu, terutama waktu menetap.

Suatu probabilitas mikroba hidup sejumlah 10^{-12} dianggap dapat dicapai untuk bahan atau komponen tahan panas. Contoh suatu indikator biologik untuk validasi dan pemantauan sterilisasi panas kering adalah sediaan spora *Bacillus subtilis*. Karena panas kering sering digunakan untuk menjadikan alat kaca atau wadah bebas pirogen dan mikroba viabel; jika diperlukan, suatu uji tantangan pirogen harus merupakan suatu bagian integral pada program validasi, umpamanya dengan menginokulasi satu atau lebih bahan dengan 1000 unit bakteri endotoksin FI atau lebih. Pengujian menggunakan *Limulus* *Lisat* dapat digunakan untuk menunjukkan bahwa bahan endotoksik sudah diinaktivasi hingga tidak lebih dari 1/1000 dari jumlah awal (reduksi 3 log siklus). Agar pengujian dianggap absah, baik jumlah awal, maupun sesudah

inaktivasi yang dapat diterima, jumlah dari sisa endotoksin harus diukur. Informasi lebih lanjut mengenai penetapan endotoksin, tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri* <201>.

STERILISASI GAS

Pilihan untuk menggunakan sterilisasi gas sebagai alternatif dari sterilisasi termal sering dilakukan jika bahan yang akan disterilisasi tidak tahan terhadap suhu panas pada proses sterilisasi uap atau panas kering. Bahan aktif yang umumnya digunakan pada sterilisasi gas adalah etilen oksida dengan kualitas mensterilkan yang dapat diterima. Keburukan dari bahan aktif ini antara lain sifatnya yang sangat mudah terbakar, walaupun sudah dicampur dengan gas inert yang sesuai; bersifat mutagenik, dan kemungkinan adanya residu toksik di dalam bahan yang disterilkan, terutama yang mengandung ion klorida. Proses sterilisasi pada umumnya berlangsung di dalam bejana bertekanan yang dirancang sama seperti otoklaf, tetapi dengan tambahan bagian khusus yang hanya terdapat pada alat sterilisasi yang menggunakan gas. Fasilitas yang menggunakan bahan sterilisasi seperti ini harus dirancang sedemikian rupa hingga mampu mengeluarkan gas sesudah proses sterilisasi, mampu untuk memantau mikroba yang masih hidup, dan mengurangi paparan gas yang sangat berbahaya terhadap petugas yang menangani alat tersebut.

Kualifikasi proses sterilisasi menggunakan gas etilen oksida dicapai sesuai dengan uraian sebelumnya. Bagaimanapun juga program tersebut lebih luas cakupannya daripada cara sterilisasi lainnya, karena selain suhu, tekanan positif atau hampa udara juga diperlukan pengendalian tetap terhadap kadar etilen oksida. Suatu ketentuan penting adalah menunjukkan bahwa semua parameter proses kritis dalam bejana sterilisasi harus cukup selama berlangsungnya seluruh siklus. Karena parameter sterilisasi yang digunakan bagi bahan yang akan disterilkan merupakan variabel kritis, sering dianjurkan untuk melakukan prakondisi muatan sampai mencapai kadar kelembaban yang diperlukan, mengurangi waktu yang diperlukan pada suhu yang ditentukan, sebelum muatan dimasukkan ke dalam bejana sterilisasi etilen oksida. Proses validasi umumnya dilakukan menggunakan produk yang telah diinokulasikan dengan indikator biologik yang sesuai, seperti sediaan spora *Bacillus subtilis*. Untuk validasi, spora dapat digunakan dalam bejana sterilisasi yang terisi penuh dengan produk atau produk simulasinya. Pemantauan kelembaban dan kadar gas memerlukan penggunaan alat yang canggih, dan hanya individu yang terdidik dan berpengalaman yang dapat mengkalibrasi, menggunakan dan memeliharanya. Indikator biologik dapat juga digunakan pada pemantauan langkah-langkah secara rutin.

Seperti yang telah diuraikan di atas, indikator biologik dapat digunakan pada cara fraksi negatif untuk menetapkan probabilitas tertinggi mikroba hidup untuk merancang suatu siklus sterilisasi etilen oksida

menggunakan produk yang diinokulasi atau produk simulasi yang diinokulasi.

Salah satu keterbatasan utama dari proses sterilisasi etilen oksida adalah terbatasnya kemampuan gas tersebut untuk berdifusi sampai ke daerah yang paling dalam dari produk yang disterilkan. Jadi rancangan kemasan dan cara pengisian bejana sterilisasi harus ditetapkan sedemikian rupa hingga terdapat resistensi minimal terhadap difusi gas.

STERILISASI DENGAN RADIASI ION

Perkembangan yang pesat alat kesehatan yang tidak tahan terhadap sterilisasi panas dan kekhawatiran tentang keamanan etilen oksida mengakibatkan peningkatan penggunaan sterilisasi radiasi. Tetapi cara ini dapat digunakan pada bahan obat dan bentuk sediaan akhir. Keunggulan sterilisasi iradiasi meliputi reaktivitas kimia rendah, residu rendah yang dapat diukur, dan kenyataan yang membuktikan bahwa variabel yang dikendalikan lebih sedikit. Kenyataannya sterilisasi radiasi adalah suatu kekhususan dalam dasar pengendalian yang penting adalah dosis radiasi yang diserap, dan dapat diukur secara tepat. Oleh karena sifat khas tersebut, banyak prosedur baru yang telah dikembangkan untuk menetapkan dosis sterilisasi. Walaupun begitu, hal ini masih dalam peninjauan dan pertimbangan, terutama mengenai kegunaannya, paling tidak, untuk pengendalian tambahan dan tindakan keamanan. Iradiasi hanya menimbulkan sedikit kenaikan suhu, tetapi dapat mempengaruhi kualitas dan jenis plastik atau kaca tertentu.

Ada 2 jenis radiasi ion yang digunakan, yaitu disintegrasi radioaktif dari radioisotop (radiasi gamma) dan radiasi berkas elektron. Pada kedua jenis tersebut, dosis radiasi yang dapat menghasilkan derajat jaminan sterilitas yang diperlukan harus ditetapkan sedemikian rupa hingga dalam rentang satuan dosis minimum dan maksimum, sifat bahan yang disterilkan dapat di terima.

Untuk iradiasi gamma, validasi prosedur meliputi penetapan kesesuaian bahan, kesesuaian cara memasukkan produk dan penyelesaian penataan jumlah produk di dalam wadah sterilisasi (termasuk identifikasi zona dosis minimum dan maksimum), penetapan pengaturan waktu, dan petunjuk pemberian dosis sterilisasi yang diperlukan. Untuk iradiasi berkas elektron, sebagai tambahan, perlu divalidasi pengendalian voltase, arus listrik, kecepatan dan berjalan, dan dimensi pengamat berkas elektron.

Untuk sterilisasi radiasi gamma, harus dipilih dosis sterilisasi yang efektif dan dapat ditoleransi tanpa menimbulkan kerusakan. Walaupun berdasarkan pengalaman dipilih dosis 2,5 megarad (Mrad) radiasi yang diserap, tetapi dalam beberapa hal, diinginkan dan dapat diterima menggunakan dosis yang lebih rendah untuk peralatan, bahan obat dan bentuk sediaan akhir. Dalam hal lain mungkin diperlukan dosis yang lebih tinggi. Untuk validasi efikasi, terutama tingkat paparan yang rendah, penting untuk menetapkan besar (jumlah dan atau derajat) resistensi radiasi alami dari populasi mikroba produk. Model pengisian produk yang khusus

harus dibuat dan ditetapkan distribusi dosis serapan maksimum dan minimum menggunakan dosimeter kimia (Dosimeter ini umumnya merupakan plastik silinder, pipih atau segiempat berwarna yang menunjukkan intensifikasi warna berdasarkan langsung pada jumlah energi radiasi yang di serap; alat ini harus dikalibrasi dengan saksama). Penetapan dosis serapan yang diperlukan dilakukan berdasarkan biakan murni mikroba resisten dan menggunakan produk yang telah diinokulasi, misalnya spora dari *Bacillus pumilus* sebagai indikator biologik. Siklus eksperimen berfraksi memberikan data yang dapat digunakan untuk menetapkan nilai D_{10} dari indikator biologik. Informasi ini dapat diterapkan untuk ekstrapolasi jumlah radiasi yang diserap untuk menetapkan suatu probabilitas yang sesuai tentang mikroba yang masih bertahan hidup. Prosedur yang terbaru untuk sterilisasi radiasi gamma berdasarkan pada dosis terhadap resistensi radiasi dari beban mikroba heterogen alami, dalam produk yang disterilkan. Prosedur tersebut sedang dikembangkan, tetapi dapat merupakan penilaian yang lebih mewakili di bidang resistensi radiasi, terutama jika terdapat jumlah mikroba yang signifikan tahan radiasi. Rentang ini, mulai dari mikroba resisten baku, seperti *Bacillus pumilus* hingga pemaparan dosis sub-lethal contoh produk jadi yang diambil dari proses produksi. Beberapa hipotesis tertentu adalah umum terhadap semua metode ini. Walau jumlah populasi yang terdapat di dalam suatu bahan mikroba umumnya terdiri dari campuran mikroba yang memiliki sensitivitas yang berbeda terhadap radiasi, langkah memperlakukan bahan ini dengan suatu dosis yang lebih rendah dari jumlah dosis sterilisasi letal akan menghilangkan fraksi mikroba yang kurang resisten. Ini akan menghasilkan populasi residu yang relatif homogen sehubungan dengan resistensi radiasi, dan menghasilkan suatu hasil penetapan yang konsisten dan mempunyai keberulangan dari penetapan populasi yang tersisa. Jumlah pengujian laboratorium yang diperlukan tergantung pada prosedur tertentu yang digunakan.

Satu dari cara tersebut memerlukan penghitungan populasi mikroba dari contoh yang mewakili betas bahan yang diproduksi secara terpisah. Resistensi populasi mikroba tidak di tetapkan dan penentuan dosis didasarkan kepada arbitrase resistensi radiasi baku yang ditetapkan untuk populasi mikroba, dan dari data yang diterima dari produsen dan pustaka. Perkiraan kemudian dibuat bahwa distribusi pilihan resistensi menunjukkan suatu tantangan yang lebih hebat daripada populasi mikroba alami di dalam produk yang akan disterilkan. Perkiraan ini, bagaimanapun juga harus diverifikasi dengan percobaan. Setelah verifikasi, dosis sterilisasi radiasi yang sesuai dapat dilihat dalam suatu tabel.

Metoda lain, yang dibuat lebih rinci, tidak memerlukan penghitungan populasi mikroba, tetapi menggunakan satu seri paparan dosis meningkat untuk mendapatkan suatu dosis yang ditetapkan sedemikian rupa hingga lebih kurang 1 dari 100 contoh yang diiradiasi pada dosis tersebut tidak steril. Ini bukanlah dosis sterilisasi tertinggi, tetapi sebagai dasar untuk menetapkan dosis sterilisasi dengan ekstrapolasi dari dosis yang

menghasilkan 1 dari 100 contoh yang tidak steril, dengan menggunakan faktor resisten yang sesuai dan mencerminkan populasi mikroba resisten yang tersisa. Pengawasan berkala dilakukan untuk memeriksa bahwa temuan dapat terus dilanjutkan.

Prosedur yang lebih rinci, memerlukan lebih banyak percobaan dan meliputi isolasi biakan mikroba, termasuk satu percobaan setelah penetapan dosis substerilisasi (yang menghasilkan 1 dari 100 contoh yang tidak steril), resistensi mikroba yang bertahan hidup digunakan untuk menetapkan dosis sterilisasi. Cara lain dibuat berdasarkan pada penetapan yang berbeda, dimulai dengan peningkatan dosis substerilisasi yang menghasilkan tidak lebih dari 50% contoh yang tidak steril. Setelah iradiasi jumlah secukupnya pada contoh ini, diperoleh beberapa isolat mikroba. Resistensi radiasi dari setiap prosedur ditetapkan. Dosis sterilisasi kemudian dihitung menggunakan penetapan resistensi dan dosis sterilisasi 50% yang semula telah ditetapkan. Prosedur pengawasan diperlukan untuk metode ini seperti untuk metode lain.

Jika dosis radiasi minimum yang diperlukan telah ditetapkan dan pemberian dosis tersebut telah dipastikan (dengan dosimeter kimia atau fisika), pelepasan bahan yang telah disterilkan dapat diperkuat dengan validasi menyeluruh jaminan sterilitas yang meliputi antara lain kepastian dosis yang digunakan, penggunaan indikator biologik dan lainnya.

STERILISASI DENGAN PENYARINGAN

Sterilisasi larutan yang labil terhadap panas sering dilakukan penyaringan menggunakan bahan yang dapat menahan mikroba, hingga mikroba yang dikandung dapat dipisahkan secara fisika. Perangkat penyaring umumnya terdiri dari suatu matriks berpori bertutup kedap atau dirangkaikan pada wadah yang tidak permeabel. Efektivitas suatu penyaring media atau penyaring substrat tergantung pada ukuran pori bahan dan dapat terganggu pada daya adsorpsi bakteri pada atau di dalam matriks penyaring atau tergantung pada mekanisme penganyakan. Ada beberapa bukti yang menyatakan bahwa pengayakan merupakan komponen yang lebih penting dari mekanisme. Penyaring yang melepas serat, terutama yang mengandung asbes, harus dihindarkan penggunaannya kecuali tidak ada penyaringan alternatif lain yang mungkin digunakan. Jika penyaring yang melepas serat memang diperlukan, merupakan keharusan, bahwa proses penyaringan meliputi adanya penyaring yang melepas serat diletakkan pada arah hilir atau sesudah langkah penyaringan awal.

Ukuran penyaring Pengukuran porositas membran penyaring dilakukan dengan pengukuran nominal yang menggambarkan kemampuan membran penyaring untuk menahan mikroba dari galur tertentu dengan ukuran yang sesuai, bukan dengan penetapan suatu ukuran rata-rata pori dan pernyataan tentang distribusi ukuran. Membran penyaring untuk sterilitas (yang digunakan untuk memisahkan sebagian besar kontaminan mikroba) adalah membran yang mampu menahan 100% biakan dari 10^7 mikroba galur *Pseudomonas diminuta* (ATCC 19146)

tiap cm^2 permukaan membran pada tekanan tidak kurang dari 30 psi (2,0 bar). Membran penyaring semacam itu berukuran nominal 0,22 μm atau 0,2 μm , tergantung pada cara pembuatan produsen. Pengukuran membran penyaring dapat juga ditentukan untuk pereaksi atau media yang harus disterilkan dengan cara penyaringan (lihat perlakuan terhadap *Isopropil Miristat* pada *Salep dan Minyak yang Larut pada Isopropil Miristat* yang tertera pada Uji Sterilitas <71>). Membran penyaring bakteri (juga dikenal sebagai membran penyaring analitik), yang hanya mampu menahan mikroba berukuran lebih besar, diberi etiket dengan nominal 0,45 μm . Tidak satupun cara pengukuran penyaring 0,45 μm yang ditetapkan badan berwenang, dan pengukuran tergantung kepada cara konvensional dari produsen; penyaring 0,45 μm mampu menahan biakan tertentu, seperti *Serratia marcescens* (ATCC 14756) atau *Pseudomonas diminuta*. Tekanan uji yang digunakan beraneka ragam, mulai dari yang rendah (5 psi, 0,33 bar untuk *Serratia* atau 0,5 psi, 0,34 bar untuk *Pseudomonas diminuta*) hingga yang tinggi (50 psi, 3,4 bar). Membran ini digunakan untuk uji sterilitas (menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Uji Menggunakan Penyaringan Membran* dalam *Uji Sterilitas* <71>), yang tidak memerlukan resistensi mikroba yang sempurna. Kecil kemungkinan untuk melakukan pengujian contoh yang tercemar hanya oleh mikroba ukuran kecil. Membran penyaring berukuran nominal yang sangat kecil dapat di uji dengan biakan *Acholeplasma laidlawii* atau galur lain *Mycoplasma* pada tekanan 7 psi (0,7 bar) dan akan berukuran nominal 0,1 μm . Pengukuran nominal yang didasarkan pada sifat retensi mikroba berbeda jika pengukuran dilakukan dengan cara lain, umpamanya dengan pengukuran retensi lingkaran lateks dengan berbagai diameter. Merupakan tanggung jawab pengguna untuk memilih suatu penyaring dengan ukuran yang tepat untuk tujuan tertentu, tergantung kepada sifat produk yang akan disaring. Umumnya tidak layak untuk mengulang uji kapasitas penyaringan di tempat pengguna. Uji tentang mikroba lebih baik dilakukan pada kondisi produsen terhadap tiap jenis membran penyaring yang diproduksinya.

Pemakai harus menetapkan parameter penyaringan yang digunakan dalam pembuatan yang mempengaruhi efisiensi retensi mikroba secara bermakna. Beberapa hal penting lain yang perlu diperhatikan pada validasi proses penyaringan, meliputi kemampuan kompatibilitas produk, penyerapan obat, pengawet dan atau zat tambahan lainnya, dan pengeluaran awal kandungan endoksin.

Karena efektivitas proses penyaringan juga dipengaruhi oleh beban mikroba larutan yang akan disaring, penetapan kualitas larutan sebelum penyaringan merupakan aspek penting validasi proses penyaringan sebagai tambahan pada penetapan parameter lain dari prosedur penyaringan, seperti tekanan, laju alir dan karakteristik unit penyaring. Cara lain untuk menguraikan kemampuan penahanan penyaring adalah menggunakan log nilai reduksi (LNR). Umpamanya, suatu penyaring berukuran 0,2 μm yang dapat menahan 10^7 mikroba galur

tertentu akan memiliki LNR tidak kurang dari 7, pada kondisi yang telah ditetapkan.

Proses sterilisasi larutan dengan cara penyaringan, pada akhir-akhir ini telah menghasilkan tingkat kepuasan yang baru, sebagian besar merupakan hasil perkembangan dan kemajuan teknologi penyaring membran. Kelompok media penyaring ini menjurus ke arah pengendalian pembakuan dan mutu yang lebih efektif dan juga memberikan kesempatan yang lebih luas pada pengguna untuk memastikan karakteristik atau sifat rakitan penyaring sebelum dan sesudah penggunaan. Kenyataan bahwa penyaring adalah lapisan tipis polimer memberikan banyak keuntungan, tetapi juga memberikan beberapa kerugian jika dibandingkan dengan penyaring yang tebal seperti penyaring dari bahan porselen atau bahan masir. Karena banyak dari permukaan membran adalah suatu ruangan yang kosong atau ruang terbuka, maka penyaring yang cukup baik dirakit dan disterilisasi akan memberikan suatu keuntungan berupa laju aliran yang tinggi. Kerugian karena membran umumnya rapuh, sehingga penting untuk menetapkan bahwa rakitan sudah cukup baik dan membran tidak akan rusak atau pecah selama perakitan, sterilisasi atau selama penggunaan. Rakitan wadah dan penyaring yang digunakan pertamanya harus divalidasi terhadap kompatibilitas dan integritas oleh pengguna. Jika terbuka kemungkinan untuk mencampur rakitan dan membran penyaring yang diproduksi berbagai produsen, maka kompatibilitas dari rakitan gabungan ini harus lebih dahulu divalidasi. Disamping itu, terdapat beberapa uji yang harus dilakukan oleh produsen penyaring membran yang pada umumnya tidak diulang lagi oleh pengguna, meliputi uji tentang mikrobiologik. Hasil uji terhadap tiap bets membran penyaring yang diproduksi harus diperoleh dari produsen, dan didokumentasikan oleh pengguna.

Penyaringan untuk tujuan stabilisasi umumnya dilaksanakan menggunakan rakitan yang memiliki membran dengan porositas nominal Ukuran minimal pori-pori sebesar $0,2\ \mu\text{m}$ atau kurang, berdasarkan pada pembandingan yang telah divalidasi tidak kurang dari 10^7 suspensi *Pseudomonas diminuta* (ATCC No. 19146) per cm^2 dari luas permukaan penyaring. Media membran penyaring yang tersedia saat ini yaitu selulosa asetat, selulosa nitrat, fluorokarbonat, polimer akrilik, polikarbonat, poliester, polivinil klorida, vinil, nilon, politef, dan juga membran logam, dan ini dapat diperkuat atau ditunjang oleh bahan berserat internal. Rakitan penyaring membran harus diuji untuk integritas awal sebelum digunakan, dengan ketentuan bahwa uji tersebut tidak mengurangi validitas sistem uji, dan harus diuji sesudah proses penyaring selesai, untuk menunjukkan bahwa rakitan penyaring mempertahankan integritas sepanjang prosedur penyaring berlangsung. Uji penggunaan khusus adalah uji titik gelembung, uji aliran udara difusif, uji penahanan tekanan, dan uji aliran ke depan. Selama uji harus dikaitkan dengan retensi mikroba.

PROSES ASEPTIK

Ada pendapat umum yang mengatakan bahwa sterilisasi wadah akhir terisi sebagai suatu bentuk sediaan atau alat terkemas akhir adalah proses yang dipilih untuk menjamin resiko terkecil kontaminasi mikroba dalam bets, terdapat suatu kelompok besar produk yang tidak disterilisasi akhir, tetapi disiapkan melalui tahapan aseptik. Proses ini dirancang untuk mencegah masuknya mikroba hidup ke dalam komponen steril atau komponen yang melewati proses antara yang mengakibatkan produk setengah jadi atau produk ruahan atau komponennya bebas dari mikroba hidup. Bagian ini mengemukakan suatu kajian ulang tentang prinsip produk yang diproses secara aseptik dengan resiko minimal terjadinya kontaminasi mikroba di dalam bets produk jadi dari bentuk sediaan akhir.

Suatu produk yang dianggap diproses secara aseptik dapat saja terdiri dari komponen yang sebelumnya telah disterilkan dengan salah satu proses yang telah diuraikan. Misalnya, produk setengah jadi, jika berupa cairan yang telah disaring, dapat disterilkan dengan cara penyaringan. Komponen wadah akhir kosong dapat disterilkan dengan panas, panas kering digunakan untuk sterilisasi vial kaca, dan otoklaf untuk penutup karet. Daerah kritis yang perlu diperhatikan adalah lingkungan bermikroba tempat komponen yang sebelumnya telah disterilkan terkontaminasi selama perakitan untuk memproduksi bentuk sediaan jadi, dan selama pengisian secara aseptik.

Persyaratan untuk fasilitas pengisian atau proses aseptik lainnya yang dirancang, divalidasi dan dipelihara dengan benar, terutama ditujukan pada (i) Lingkungan udara yang bebas mikroba viabel yang dirancang dengan benar untuk memungkinkan pemeliharaan yang efektif dari unit alat pemasok udara (ii) Tersedianya tenaga pekerja terlatih, yang dilengkapi dan mengenakan pakaian kerja yang memadai. Lingkungan yang diinginkan dapat dicapai melalui teknologi penyaringan udara tingkat tinggi yang pada saat itu mudah diperoleh, dan yang berperan memasok udara berkualitas mikrobiologi yang diperlukan. Fasilitas meliputi sistem sawar primer (di dekat tempat bahan terpapar) dan sekunder (tempat proses aseptik berlangsung).

Untuk fasilitas proses aseptik atau lingkungan tempat pengisian aseptik yang dirancang dengan baik, berikan perhatian untuk bagian yang penting, seperti permukaan yang tidak berpori dan licin, termasuk dinding dan langit-langit hingga dapat secara berkala disanitasi; tempat ganti pakaian kerja dengan ruangan yang cukup memadai untuk pekerja dan untuk menyimpan pakaian steril; pemisahan yang memadai antara ruangan persiapan bagi pekerja dan ruangan proses aseptik akhir, jika perlu tersedia perlengkapan tertentu seperti ruang tertutup kedap udara dan atau penyemprotan udara; perbedaan tekanan yang sesuai antar ruangan, tekanan yang paling positif adalah di ruangan atau lingkungan proses aseptik; penggunaan ruang bersih (satu arah) di tempat yang paling dekat dengan produk atau komponen yang terpapar dan aliran udara tersaring ke tempat tersebut, dengan frekuensi pergantian udara yang cukup; kelembaban yang sesuai dan pengendalian suhu lingkungan; dan suatu program sanitasi yang terdokumentasi. Pelatihan yang

sesuai bagi pekerja dalam teknik higiene dan cara berpakaian harus ditekankan sedemikian rupa hingga kakaiannya kerja, sarung tangan, dan penutup tubuh lainnya terutama harus dapat menutupi secara sempurna permukaan kulit yang terpapar.

Sertifikasi dan validasi proses aseptik dan fasilitas dapat dicapai dengan penentuan efisiensi sistem penyaringan, dengan menggunakan prosedur pemantauan lingkungan secara mikrobiologi, dan membuat media biakan steril sebagai produk simulasi.

Pemantauan fasilitas aseptik harus meliputi pemeriksaan penyaringan udara lingkungan secara berkala sebagaimana juga pemantauan berkala terhadap partikulat dan mikroba lingkungan, dan dapat meliputi proses pembuatan media biakan steril secara berkala.

Uji Sterilitas dari Bets

Harus diakui bahwa uji sterilitas penentu mungkin tidak dapat mendeteksi kontaminasi mikroba jika terdapat dalam presentase kecil dari bahan jadi dalam bets, karena jumlah satuan tertentu yang diambil memberikan keterbatasan statistik yang signifikan pada penggunaan hasil pengujian. Bagaimanapun juga kenyataan keterbatasan ini harus dapat diterima karena pengetahuan sekarang ini tidak memberikan alternatif yang tidak merusak untuk menetapkan kualitas mikrobiologi dari tiap bahan jadi dalam bets, dan merupakan pilihan yang tidak layak untuk meningkatkan jumlah contoh secara signifikan.

Tujuan utama dalam menunjang tuntutan bahwa suatu bets bahan jadi yang harus steril memenuhi spesifikasi yang terdiri dari dokumentasi produksi aktual dan rekaman sterilisasi suatu bets, dan rekaman validasi sebagai tambahan yang menyatakan bahwa proses sterilisasi memiliki kemampuan untuk menginaktivkan secara total beban mikroba yang terdapat pada produk jadi atau suatu tantangan yang lebih resisten. Selanjutnya, harus ditunjukkan bahwa tiap langkah proses yang melibatkan produk terpapar sesudah proses sterilisasi harus dilakukan secara aseptik untuk mencegah kontaminasi. Jika data berasal dari pengkajian validasi proses jaminan sterilitas produsen dan dari data pengendalian dalam proses yang telah dinyatakan dapat memberikan jaminan yang lebih meyakinkan bahwa bets tersebut memenuhi kemungkinan yang kecil untuk mengandung unit terkontaminasi yang dikehendaki (bandingkan dengan hasil uji sterilitas dari satuan akhir yang diambil dari bets bersangkutan), maka tiap prosedur uji sterilitas yang diadopsi mungkin minimal, atau tidak diperlukan secara rutin. Bagaimanapun, anggapan bahwa semua kriteria produksi yang tersebut di atas dipenuhi, masih diperlukan uji sterilitas terhadap contoh dari bets bahan jadi. Uji sterilitas tersebut umumnya dilakukan segera setelah bets tersebut diproduksi sebagai suatu uji pengendalian kualitas produk akhir.

Uji sterilitas yang dilakukan dengan cara ini dalam rangka pengendalian produksi tidak boleh disalahartikan dengan yang tertera pada *Uji Sterilitas <71>*. Cara yang rinci bisa saja sama, seperti pada media, inokula dan

penanganan contoh, tetapi jumlah satuan dan/atau waktu inkubasi yang dipilih dapat berbeda. Jumlah contoh yang dipilih harus sebanding dengan tujuan yang diinginkan, umpamanya sehubungan dengan jumlah yang dikemukakan lebih atau kurang disesuaikan dengan uji sterilitas dalam konteks dari semua perlakuan untuk jaminan sterilitas pada produsen. Juga, perpanjangan waktu inkubasi dapat membuat pengujian menjadi lebih sensitif untuk mikroba yang lambat tumbuh. Dalam uji sterilitas media, mikroba lambat tumbuh tersebut, terutama jika diisolasi dari beban mikroba dari produk, harus disertakan dengan uji pewarnaan lain. Hasil uji sterilitas yang negatif atau yang memuaskan, hanya berguna sebagai penunjang lanjutan bagi kenyataan yang berhubungan dengan kualitas dari bets; jika semua rekaman produksi dalam keadaan yang teratur yang berhubungan erat dengan bets yang ada, maka proses sterilisasi atau aseptik jelas efektif. Bagaimanapun, hasil uji yang tidak memuaskan, dalam pengendalian kualitas produksi, menunjukkan suatu pertanda diperlukannya langkah selanjutnya (seperti tertera pada *Kinerja, Pengamatan dan Penafsiran Hasil*).

DEFINISI BETS DAN SELEKSI CONTOH UNTUK UJI STERILITAS

Bahan dapat disterilisasi akhir baik di dalam suatu bejana maupun melalui suatu proses berkesinambungan. Pada proses dalam bejana sejumlah bahan disterilisasi secara bersamaan pada kondisi terkendali, misalnya, dalam suatu otoklaf, sehingga untuk tujuan uji sterilitas, bets tersebut dianggap sebagai isi dari suatu bejana tunggal. Pada proses berkesinambungan, bahan disterilkan secara tersendiri dan berurutan, misalnya, dengan memberikan radiasi berkas elektron, sehingga bets dianggap tidak lebih besar dari jumlah keseluruhan contoh serupa seperti ditunjukkan pada sterilisasi yang seragam selama jangka waktu tidak lebih dari 24 jam.

Pada pengisian secara aseptik, istilah pelaksanaan pengisian dimaksudkan suatu kelompok wadah akhir, dalam segala hal adalah identik, yang telah diisi secara aseptik dengan produk yang sama dari bahan setengah jadi dalam periode waktu tidak lebih dari 24 jam berurutan tanpa berhenti atau penggantian yang dapat mempengaruhi integritas rakitan pengisian. Contoh yang diuji harus dapat mewakili tiap rakitan pengisian dan harus diseleksi pada selang waktu yang sesuai secara menyeluruh pada semua pelaksanaan pengisian. Jika lebih dari tiga mesin pengisi, setiap mesin memiliki tempat pengisian tunggal atau ganda, digunakan untuk pengisian bets tunggal, minimum 20 wadah terisi (tidak kurang dari 10 per media), harus diuji untuk tiap mesin pengisi, tetapi yang diperlukan umumnya jumlah total tidak perlu melebihi 100 wadah.

Untuk bets kecil, dalam hal pengisian aseptik atau sterilisasi akhir, jika jumlah wadah akhir dalam bets antara 20 dan 200, umumnya lebih kurang 10% dari wadah harus diuji. Jika jumlah akhir dalam bets adalah 20 atau kurang, tidak kurang dari dua wadah akhir harus diuji.

Kinerja, Pengamatan dan Penafsiran Hasil

Fasilitas untuk uji sterilitas harus diusahakan sedemikian rupa hingga tidak memberikan mikrobaantang yang lebih besar dari bahan yang diuji jika dibandingkan oleh seorang yang memiliki keahlian tinggi dibidang teknik aseptik. Rekaman kinerja uji dari pengujian ini harus didokumentasi.

Penanganan aseptik ekstensif yang diperlukan untuk pelaksanaan uji sterilitas dapat menghasilkan probabilitas kontaminasi yang tidak berkaitan dengan produk yang dinyatakan dengan 10^{-3} , suatu tingkat yang sama dengan efisiensi pelaksanaan aseptik secara menyeluruh dan dapat dibandingkan dengan probabilitas mikroba hidup dari bahan yang diproses secara aseptik. Tingkat probabilitas ini secara signifikan lebih besar dari yang umum berlaku bagi proses sterilisasi akhir, yaitu 1 dalam sejuta atau 10^{-6} probabilitas mikroba hidup. Sebaiknya, bahan jadi yang diketahui steril harus secara berkala diperlakukan sebagai kontrol negatif, sebagai alat kendali prosedur uji yang dapat dipercaya. Sebaiknya teknisi yang melaksanakan pengujian harus tidak mengetahui bahwa mereka melakukan uji kontrol negatif. Dari uji ini diinginkan suatu hasil positif palsu secara berkala tidak melebihi 2%.

Untuk bahan yang diproses secara aseptik, fakta ini mendukung penggunaan secara rutin uji yang tertera pada *Uji Sterilitas* <71> atau yang lebih rinci. Dokumentasi produksi dan validasi harus lengkap dan dapat diterima. Bagaimanapun juga untuk produk yang mengalami sterilisasi akhir secara efektif, probabilitas mikroba hidup lebih rendah dapat menunjang penggunaan uji yang kurang ekstensif daripada prosedur yang ditetapkan pada *Uji Sterilitas* <71>, atau bahkan dapat menghindari keharusan untuk melaksanakan salah satunya. Tambahan jaminan sterilitas dari sterilisasi akhir yang dapat dipercaya tergantung pada proses sterilisasi yang divalidasi dan didokumentasi secara baik. Uji sterilisasi sendiri tidak dapat diganti.

Penafsiran hasil uji pengawasan mutu Tanggung jawab menyeluruh untuk melakukan satuan uji dan penafsiran hasil uji berkaitan dengan diterima atau ditolaknya suatu bets harus berada di tangan petugas yang telah mendapat latihan formal yang sesuai di bidang mikrobiologi dan memiliki pengetahuan di bidang sterilisasi industri, proses aseptik dan konsep statistik pengambilan contoh. Petugas seperti ini harus juga menguasai masalah program pengawasan lingkungan dalam fasilitas uji untuk menjamin agar kualitas mikrobiologi udara dan permukaan kerja kritis dapat diterima secara konsisten.

Uji sterilitas pengawasan mutu (baik yang sesuai dengan uji penentu yang resmi maupun uji yang dimodifikasi) dapat dilakukan dengan dua tahap terpisah sedemikian rupa hingga meniadakan hasil positif palsu.

Tahap pertama Dengan mengabaikan rencana pengambilan contoh yang digunakan, jika tidak terbukti adanya pertumbuhan mikroba, hasil uji dapat digunakan

sebagai petunjuk tidak adanya kontaminasi intrinsik dari bets bersangkutan.

Jika terdapat pertumbuhan mikroba, lanjutkan pada *Tahap kedua*.

Tahap kedua Jika terjadi pertumbuhan mikroba, lakukan uji *Tahap kedua* (kecuali jika uji *Tahap pertama* dinyatakan tidak absah). Bukti yang menyatakan bahwa uji *Tahap pertama* tidak absah hingga mengulangnya sebagai suatu uji *Tahap pertama* dapat diperoleh dari pengkajian catatan uji lingkungan dan catatan yang relevan. Penemuan pertumbuhan mikroba pada kontrol negatif tidak perlu dipertimbangkan sebagai dasar satu-satunya untuk menyatakan uji *Tahap pertama* tidak absah. Jika melakukan uji *Tahap kedua*, terutama jika tergantung dari hasil uji untuk pelepasan bets, mulai dan dokumentasikan suatu kajian menyeluruh dari semua rekaman produksi dan pengawasan yang berlaku secara bersamaan. Pada pengkajian ini perlu diberikan perhatian kepada hal berikut:

(1) Pemeriksaan rekaman pemantauan siklus sterilisasi yang divalidasi yang diterapkan pada produk.

(2) Riwayat uji sterilitas yang berhubungan dengan produk tertentu, baik untuk contoh jadi dan masih dalam proses maupun rekaman sterilisasi alat penunjang, wadah, penutup dan komponen steril, jika ada.

(3) Data pengawasan lingkungan, termasuk yang diperoleh dari pengisian media, lempeng yang terpapar, data penyaringan, tiap rekaman sanitasi dan data pemantauan mikroba dari pekerja, pakaian kerja, sarung tangan dan cara berpakaian.

Jika tidak berhasil menelusuri dan pengkajian tersebut di atas, maka gambaran mikroba produk yang berlaku harus diperiksa menggunakan gambaran riwayat adanya kemungkinan perubahan. Rekaman harus diperiksa secara bersamaan untuk tiap perubahan dalam sumber komponen produk dan/atau prosedur proses yang sedang berlangsung yang mungkin ikut berperan. Tergantung kepada temuan, dan dalam hal yang ekstrim, perlu diberikan pertimbangan untuk revalidasi seluruh proses pembuatan. Pada *Tahap kedua* tidak mungkin untuk menentukan jumlah tertentu contoh yang diuji. Biasanya adalah mengambil jumlah contoh sebanyak dua kali dari *Tahap pertama* pada uji sterilitas, atau jumlah lain yang layak. Volume minimum yang diuji dari tiap contoh, media dan masa inkubasi sama seperti tertera pada *Tahap pertama*.

Jika tidak terdapat pertumbuhan pada *Tahap kedua*, dan dokumen pengkajian dari rekaman yang sesuai dan pemeriksaan produk yang bersangkutan tidak menunjang kemungkinan kontaminasi intrinsik, bets dapat dinyatakan memenuhi persyaratan *Uji sterilitas* <71>. Jika terdapat pertumbuhan, bets bersangkutan tidak memenuhi persyaratan uji. Seperti yang dinyatakan pada uji *Tahap pertama*, uji *Tahap kedua* dapat dinyatakan tidak absah dengan bukti yang cukup, dan jika terjadi, ulangi seperti *Tahap kedua*.

VALIDASI PROSEDUR DALAM FARMAKOPE <1381>

Prosedur pengujian yang digunakan untuk menilai tingkat mutu bahan dan sediaan farmasi yang terdapat dalam farmakope memerlukan berbagai persyaratan.

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) terkini mempersyaratkan metode yang digunakan untuk menilai kesesuaian mutu bahan dan sediaan farmasi terhadap spesifikasi yang telah ditetapkan harus telah dibuktikan akurasi dan reliabilitasnya.

Pengguna metode-metode analitik yang tertera dalam farmakope tidak dipersyaratkan untuk memvalidasi akurasi dan reliabilitas tetapi cukup memverifikasi kesesuaiannya pada kondisi nyata penggunaannya. Sesuai dengan status legal farmakope, maka prosedur baru yang akan diajukan untuk adopsi atau revisi prosedur yang sudah ada harus didukung oleh data laboratorium yang memadai.

PENYERAHAN KE PANITIA FARMAKOPE

Penyerahan prosedur analisis baru atau yang direvisi kepada Panitia Farmakope harus disertai dengan informasi yang cukup untuk dapat dievaluasi. Secara umum, evaluasi meliputi penilaian kejelasan dan kelengkapan uraian prosedur analisis, penetapan kebutuhan akan prosedur, dan bukti terdokumentasi terhadap validasi yang telah dilakukan. Informasi dapat beragam, tergantung pada jenis metode yang digunakan. Namun pada umumnya informasi mencakup hal-hal berikut:

Dasar pemikiran Bagian ini harus mencantumkan kebutuhan prosedur dan uraian kemampuan prosedur khusus yang diusulkan dan alasan pemilihan prosedur ini dibandingkan prosedur lain. Untuk prosedur yang direvisi harus disertai dengan perbandingan yang menunjukkan kelemahan prosedur yang masih berlaku dan keunggulan yang dimiliki oleh prosedur yang diusulkan.

Prosedur analisis yang diusulkan Pada bagian ini, prosedur analisis harus diuraikan secara lengkap dan rinci sehingga personal terlatih mampu melakukan replikasi pengujian yang sama. Uraian prosedur harus meliputi semua parameter operasional yang penting dan instruksi khusus seperti penyiapan pereaksi, pelaksanaan uji kesesuaian sistem, uraian blangko yang digunakan, peringatan, dan formula yang jelas untuk perhitungan hasil pengujian.

Unsur data Bagian ini harus berisi dokumen yang lengkap dan menyeluruh dari kajian validasi prosedur analisis. Termasuk didalamnya rangkuman data pengujian dan perhitungan yang mendukung setiap karakteristik kinerja analisis yang digunakan.

Karakteristik kinerja analisis yang dimaksud akan diuraikan pada bab berikut.

Validasi Validasi suatu prosedur analisis adalah proses yang ditetapkan melalui kajian laboratorium bahwa karakteristik kinerja prosedur tersebut telah memenuhi persyaratan sesuai dengan tujuan penggunaannya. Jenis karakteristik kinerja analitik yang diuraikan dalam dokumen ini dapat dilihat dalam *Tabel 1*. Karena pandangan dan pengertian akan terminologi sering berbeda, maka masing-masing karakteristik kinerja analitik akan diuraikan dan didefinisikan secara khusus dalam bab berikutnya.

Tabel 1
Karakteristik kinerja analitik yang digunakan dalam validasi metode

Akurasi
Presisi
Spesifisitas
Batas Deteksi
Batas Kuantitasi
Linearitas
Rentang
Ketegaran

Revalidasi Revalidasi perlu dilakukan dalam kasus berikut: penyerahan prosedur analisis yang direvisi kepada Panitia Farmakope, atau penggunaan suatu prosedur umum yang telah ditetapkan pada produk baru atau bahan baku baru.

Menurut dokumen "*International Conference on Harmonization*" (ICH) revalidasi perlu dilakukan jika terjadi : perubahan dalam sintesis senyawa obat, perubahan dalam komposisi sediaan farmasi, dan perubahan dalam prosedur analisis.

Karakteristik Analitik

AKURASI suatu prosedur analisis adalah tingkat kedekatan antara hasil pengujian dengan prosedur yang sedang divalidasi terhadap nilai yang benar. Akurasi prosedur analisis harus ditetapkan meliputi rentang nilai benar tersebut.

Penetapan Dalam kasus pengujian senyawa obat, akurasi ditetapkan dengan penerapan prosedur analisis tersebut pada analit yang diketahui kemurniannya (misalnya bahan pembanding) atau dengan pembandingan hasil analisis dengan prosedur lain yang telah ditetapkan akurasinya.

Dalam kasus pengujian senyawa obat dalam produk formulasi, akurasi dapat ditetapkan dengan penerapan prosedur tersebut pada campuran sintetik komponen sediaan farmasi yang ke dalamnya telah ditambahkan sejumlah analit dalam suatu rentang kadar tertentu. Jika hal tersebut tidak dimungkinkan untuk memperoleh semua komponen sediaan farmasi tersebut, maka akurasi ditetapkan dengan menetapkan kadar analit yang

ditambahkan dan diketahui jumlahnya ke dalam sediaan farmasi atau membandingkan hasil penetapan dengan suatu prosedur yang telah diketahui akurasi.

Dalam hal analisis kuantitatif cemaran, akurasi ditetapkan terhadap sampel (senyawa obat atau sediaan farmasi) yang telah ditambahkan sejumlah tertentu cemaran. Jika cemaran atau produk degradasi tidak mungkin diperoleh, maka akurasi ditetapkan dengan membandingkan hasil analisis terhadap hasil pengujian prosedur lain yang telah diakui. Jika tidak ada informasi lain, dimungkinkan untuk menghitung jumlah cemaran berdasarkan perbandingan respons dengan respons senyawa obat. Rasio antara respons sejumlah sama cemaran dengan senyawa obat (faktor respons relatif) dapat digunakan jika telah diketahui.

Akurasi dihitung sebagai persentase perolehan kembali dari penetapan sejumlah analit yang ditambahkan dan diketahui jumlahnya ke dalam sampel, atau sebagai selisih antara hasil rata-rata dengan hasil benar yang diterima bersama dengan batas kepercayaannya.

Dokumen ICH merekomendasikan bahwa akurasi ditetapkan dengan menggunakan minimal 9 penetapan meliputi 3 tingkat konsentrasi berbeda yang telah ditetapkan (misalnya 3 konsentrasi dan 3 replikasi untuk masing-masing konsentrasi).

Penilaian akurasi dapat dilakukan dengan berbagai cara, termasuk menilai persen perolehan kembali dari berbagai rentang pengujian, atau menilai linearitas hubungan antara konsentrasi yang dihitung terhadap konsentrasi sebenarnya. Arah garis lurus hubungan tersebut harus sekitar 1,0 atau mendekati 1,0. Dalam kasus lain, interval kedekatan harus ditetapkan terlebih dahulu dalam protokol validasi. Kriteria penerimaan akurasi sangat tergantung kepada jenis pengujian dan keragaman serta sediaan yang diuji.

PRESISI prosedur analisis adalah tingkat kedekatan diantara hasil uji individu bila prosedur diterapkan berulang kali terhadap sampling ganda atau sampel yang homogen. Presisi biasanya dinyatakan sebagai simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi) dari satu seri pengukuran. Presisi merupakan ukuran tingkat reproduibilitas atau repetabilitas prosedur analisis dalam kondisi kerja normal. Dalam kaitan ini reproduibilitas mengacu pada penggunaan prosedur analisis di beberapa laboratorium yang berbeda. Presisi antara (dikenal juga sebagai "ruggedness"), menyatakan keragaman dalam laboratorium yang dilakukan pada hari yang berbeda atau oleh analis yang berbeda atau peralatan yang berbeda di laboratorium yang sama. Repetabilitas mengacu pada penggunaan prosedur analisis dalam laboratorium yang sama dalam periode waktu yang singkat oleh analis yang sama dengan peralatan yang sama.

Penetapan Presisi prosedur analisis ditetapkan dengan menentukan kadar sejumlah memadai dari larutan sampel homogen beberapa kali, sehingga hasil pengujian dapat dihitung secara statistik perkiraan yang sah dari simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi). Penetapan kadar dalam kaitan ini adalah analisis bebas terhadap sampel yang dilakukan secara lengkap

mulai dari penyiapan sampel hingga diperoleh hasil akhir pengujian.

Dokumen ICH merekomendasikan bahwa repetabilitas ditentukan dengan menggunakan minimal 9 penetapan meliputi suatu rentang konsentrasi khusus untuk prosedur (misalnya 3 konsentrasi dan 3 replikasi untuk masing-masing konsentrasi, atau minimal 6 penetapan pada konsentrasi uji 100%)

SPESIFISITAS Dokumen ICH mendefinisikan spesifisitas sebagai kemampuan menguji secara tepat suatu analit dengan adanya komponen lain dan diperkirakan ada sebagai cemaran, hasil degradasi, dan matriks sampel. Ketiadaan spesifisitas dari prosedur analisis dapat diatasi dengan penggunaan prosedur analitik pendukung. *[Catatan Beberapa organisasi internasional menggunakan istilah selektivitas untuk menggantikan spesifisitas.]* Untuk menjelaskan definisi di atas dapat digunakan implikasi berikut:

Uji identifikasi Prosedur harus menjamin identitas analit.

Uji kemurnian Prosedur harus menjamin dalam penetapan akurat kandungan cemaran dalam analit (seperti senyawa sejenis, batas logam berat, cemaran organik mudah menguap).

Penetapan kadar Prosedur harus menjamin dan memberikan pernyataan akurat pada kadar atau potensi analit dalam sampel.

Penetapan Dalam kasus analisis kualitatif (uji identifikasi) maka prosedur harus menunjukkan kemampuan untuk memilih antara senyawa-senyawa yang berkaitan erat dengan strukturnya. Ini dapat dikonfirmasi dengan memperoleh hasil positif dari sampel yang mengandung analit dibandingkan dengan hasil negatif dari sampel yang tidak mengandung analit, dan dikonfirmasi bahwa hasil positif tersebut tidak diperoleh dari bahan-bahan yang berstruktur sama atau berdekatan dengan analit.

Dalam kasus prosedur untuk cemaran, spesifisitas dilakukan dengan menetapkan sejumlah tertentu cemaran yang ditambahkan pada senyawa obat atau sediaan farmasi, dan hasilnya menunjukkan cemaran tersebut ditetapkan dengan akurasi dan presisi yang memadai.

Dalam kasus penetapan kadar, spesifisitas dapat ditunjukkan dengan tidak adanya pengaruh cemaran atau ekscipien pada prosedur. Pada prakteknya, hal ini dapat dilakukan dengan cara menambahkan sejumlah cemaran atau ekscipien pada senyawa obat atau sediaan dan hasil penetapan kadar tidak dipengaruhi oleh adanya bahan-bahan dari luar tersebut.

Jika baku cemaran atau hasil urai tidak tersedia, maka spesifisitas ditunjukkan dengan membandingkan hasil analisis sampel yang mengandung cemaran atau hasil urai terhadap hasil prosedur lain yang sudah divalidasi. Perbandingan hasil analisis meliputi juga sampel yang disimpan pada kondisi perlakuan yang relevan (misalnya pengaruh cahaya, panas, lembab, hidrolisis asam/basa, dan oksidasi). Dalam kasus uji kemurnian kromatografi, maka profil cemaran harus dibandingkan.

Dokumen ICH menyatakan jika digunakan prosedur kromatografi, maka kromatogram harus disertakan untuk menunjukkan derajat selektivitasnya, dan puncak harus diberi tanda. Uji kemurnian puncak (dengan "*Diode Array*" atau Spektrometri Massa) dapat digunakan untuk menunjukkan bahwa puncak kromatogram analit tidak mengandung komponen lain

BATAS DETEKSI adalah karakteristik uji batas. Ini merupakan konsentrasi terendah analit dalam sampel yang dapat dideteksi, tetapi tidak perlu kuantitatif dalam kondisi percobaan yang ditentukan. Uji batas semata-mata menunjang bahwa konsentrasi analit di bawah atau di atas aras tertentu. Batas deteksi umumnya dinyatakan sebagai konsentrasi analit (misalnya persen, bpj, bpm) dalam sampel.

Penetapan Untuk prosedur non-instrumental, batas deteksi umumnya ditetapkan dengan analisis sampel yang mengandung analit dalam kadar yang diketahui dan menentukan kadar analit terendah yang dapat dideteksi dengan baik.

Untuk prosedur instrumental, pendekatan yang sama dapat digunakan dengan prosedur non-instrumental. Dalam kasus prosedur yang diserahkan untuk dipertimbangkan sebagai prosedur farmakope resmi, semuanya tidak pernah ditentukan batas deteksinya secara tepat. Batas deteksi cukup ditunjukkan rendah dengan analisis sampel yang mengandung kadar analit di atas atau di bawah batas deteksi yang dipersyaratkan.

Dalam kasus prosedur analisis instrumental yang menunjukkan adanya gangguan latar belakang, dokumen ICH menguraikan pendekatan umum dengan membandingkan hasil pengukuran "*signal*" dari sampel dengan konsentrasi analit rendah yang diketahui dengan "*signal*" sampel blangko. Konsentrasi minimum analit yang masih dapat dideteksi dapat ditentukan pada perbandingan "*signal to noise*" 2:1 atau 3:1. Pendekatan lain tergantung pada penetapan arah garis kurva kalibrasi dan standar deviasi respons. Selanjutnya batas deteksi dapat divalidasi dengan menganalisis sejumlah sampel yang diketahui kadarnya mendekati atau dipersiapkan pada batas deteksinya.

BATAS KUANTITASI adalah karakteristik penetapan kuantitatif pada aras rendah dari senyawa dalam matriks sampel, seperti cemaran dalam senyawa obat ruahan dan hasil degradasi dalam sediaan farmasi akhir. Batas kuantitasi adalah konsentrasi terendah dari analit dalam sampel yang ditetapkan dengan akurasi dan presisi yang dapat diterima dalam kondisi percobaan yang telah ditetapkan. Batas kuantitasi dinyatakan sebagai konsentrasi analit (misalnya persen, bpj, bpm) dalam sampel.

Penetapan Untuk metode non-instrumental, batas kuantitasi umumnya ditetapkan dengan melakukan analisis sampel yang mengandung analit dalam jumlah yang diketahui dan menetapkan kadar terendah analit yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima.

Untuk prosedur instrumental, pendekatan yang sama dapat digunakan seperti pada prosedur non-instrumental. Dalam kasus prosedur yang diserahkan untuk dipertimbangkan sebagai prosedur resmi, tidak perlu menentukan batas kuantitasi. Biasanya batas kuantitasi ditetapkan dengan menganalisis sampel dengan konsentrasi analit di atas atau di bawah aras kuantitasinya.

Dalam kasus prosedur analisis instrumental yang menunjukkan adanya gangguan latar belakang, dokumen ICH menguraikan pendekatan umum dengan membandingkan hasil pengukuran "*signal*" dari sampel yang mengandung analit kadar rendah dengan hasil pengukuran "*signal*" sampel blangko. Konsentrasi minimum analit dapat ditentukan pada perbandingan "*signal to noise*" 10:1. Pendekatan lain tergantung pada penentuan arah garis kurva kalibrasi dan standar deviasi dari respons. Selanjutnya batas kuantitasi divalidasi dengan analisis terhadap sejumlah sampel yang mengandung analit mendekati atau dipersiapkan mengandung analit pada batas kuantitasinya.

LINEARITAS DAN RENTANG

Linearitas adalah kemampuannya untuk menunjukkan hasil uji yang secara langsung atau dengan melalui transformasi matematik yang tepat proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel dalam rentang yang diberikan. Dalam kaitan ini linearitas mengacu pada hubungan linear antara konsentrasi dan hasil pengukuran pengujian. Dalam beberapa kasus, untuk mencapai linearitas, konsentrasi atau hasil pengukuran dapat ditransformasi dalam bentuk logaritma, akar kuadrat, resipokal, atau bentuk transformasi lainnya. Jika linearitas tidak dicapai, maka hubungan non-linear dapat digunakan.

Rentang adalah interval antara batas tertinggi dan batas terendah dari kadar analit yang telah dibuktikan, dapat ditentukan dengan presisi, akurasi dan linearitas yang sesuai menggunakan prosedur analisis yang ditetapkan. Rentang umumnya dinyatakan dalam satuan yang sama dengan hasil uji (misalnya persen, bpj, bpm) yang diperoleh dengan prosedur analisis ini.

Penetapan Linearitas dapat ditentukan sepanjang rentang prosedur analisis. Awalnya linearitas digambarkan secara visual antara "*signal*" sebagai fungsi dari konsentrasi analit. Jika terlihat ada hubungan yang linear, hasil uji dapat ditentukan dengan metode statistik yang memadai (misalnya dengan perhitungan garis regresi kuadrat terkecil). Data dari garis regresi dapat membantu untuk menunjukkan perkiraan derajat linearitas, seperti koefisien korelasi, perpotongan sumbu y, arah garis regresi dan jumlah kuadrat residu garis regresi yang dapat diterima.

Rentang prosedur divalidasi dengan membuktikan bahwa prosedur analisis memberikan presisi, akurasi dan linearitas yang dapat diterima ketika diterapkan pada sampel yang mengandung analit pada konsentrasi ekstrim yang berada pada rentang.

ICH merekomendasikan bahwa linearitas ditetapkan dengan menggunakan minimal 5 konsentrasi yang digunakan secara normal. Dan juga direkomendasikan rentang minimum yang digunakan sebagai berikut:

Penetapan kadar senyawa obat (atau sediaan farmasi akhir): dari 80% hingga 120% dari konsentrasi uji.

Penetapan cemaran: dari 50% hingga 120% dari kriteria penerimaan.

Untuk Keseragaman kandungan: minimal 70% hingga 130% dari konsentrasi uji (sangat tergantung pada sifat alami bentuk sediaan).

Untuk Uji Disolusi: $\pm 20\%$ dari rentang spesifik (misalnya pada sediaan pelepasan terkendali, setelah 1 jam 20%, dan setelah 24 jam lebih dari 90%, maka rentangnya dari 0% - 110% dari konsentrasi yang dinyatakan pada etiket).

Ketegaran adalah ukuran kemampuan prosedur untuk tetap bertahan dan tidak terpengaruh oleh keragaman kecil yang disengaja pada parameter prosedur yang terdapat dalam dokumen. Ketegaran dapat ditentukan pada waktu pengembangan prosedur analisis.

Kesesuaian Sistem

Jika pengukuran dapat dipengaruhi oleh keragaman kondisi analisis, maka perlu adanya pengawasan yang memadai atau pernyataan peringatan yang tertulis dalam prosedur. Salah satu konsekuensi dari pengujian ketegaran adalah parameter kesesuaian sistem yang perlu ditetapkan untuk menjamin validitas prosedur agar tetap bertahan selama digunakan. Keragaman yang umum adalah stabilitas larutan analisis, perbedaan peralatan, dan perbedaan analisis. Dalam hal kromatografi cair, keragaman yang umum adalah pH fase gerak, komposisi fase gerak, perbedaan lot kolom atau pemasok kolom, suhu dan laju alir fase gerak. Dalam hal kromatografi gas, variasi yang umum adalah perbedaan lot kolom atau pemasok kolom, suhu dan laju alir fase gerak.

Uji Kesesuaian Sistem berdasarkan pada konsep bahwa peralatan, elektronik, kerja analitik dan sampel merupakan satu sistem yang terpadu yang harus dievaluasi. Parameter kesesuaian sistem yang harus ditetapkan tergantung pada jenis prosedur yang akan dievaluasi. Kesesuaian sistem sangat penting dalam hal prosedur kromatografi. Penyerahan pada Panitia Farmakope hendaknya dilengkapi dengan persyaratan kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Unsur Data yang Diperlukan untuk Validasi

Persyaratan pengujian farmakope beragam, mulai dari penetapan analisis tingkat kepastian tinggi sampai evaluasi terhadap karakteristik. Setiap prosedur analisis yang berbeda memerlukan skema validasi yang berbeda. Bagian ini hanya mencakup kategori pengujian secara umum yang mensyaratkan data validasi. Kategori-kategori tersebut adalah sebagai berikut:

Kategori I Prosedur analisis untuk penetapan kadar komponen utama dalam bahan baku obat atau bahan aktif (termasuk pengawet) dalam sediaan obat jadi.

Kategori II Prosedur analisis untuk penetapan cemaran dalam bahan baku obat atau senyawa hasil degradasi dalam sediaan obat jadi. Prosedur ini terdiri dari penetapan kuantitatif dan uji batas.

Kategori III Prosedur analisis untuk penetapan karakteristik kinerja sediaan (misalnya disolusi, pelepasan obat).

Kategori IV Prosedur analisis untuk identifikasi.

Untuk setiap kategori diperlukan informasi analitik yang berbeda. *Tabel 2* mencantumkan unsur data yang diperlukan untuk setiap kategori.

Tabel 2 Unsur data yang dibutuhkan untuk validasi prosedur analisis

Karakteristik kinerja analitik	Kategori I	Kategori II		Kategori III	Kategori IV
		Kuantitatif	Uji batas		
Akurasi	Ya	Ya	*	*	Tidak
Presisi	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak
Spesifisitas	Ya	Ya	Ya	*	Ya
Batas Deteksi	Tidak	Tidak	Ya	*	Tidak
Batas Kuantitasi	Tidak	Ya	Tidak	*	Tidak
Linearitas	Ya	Ya	Tidak	*	Tidak
Rentang	Ya	Ya	*	*	Tidak

Catatan :

* Mungkin dipersyaratkan tergantung pada sifat khusus dari uji

Prosedur umum yang sudah pasti (seperti penetapan kadar air secara titrimetri, penetapan endotoksin bakteri) harus diverifikasi untuk memastikan kesesuaian penggunaan, seperti akurasi (dan tidak ada pengaruh lain) jika digunakan untuk sediaan atau bahan baku baru. Validitas suatu prosedur analisis hanya dapat dibuktikan melalui kajian laboratorium. Oleh karena itu kelengkapan dokumentasi dari setiap pengujian merupakan suatu persyaratan dasar dalam menentukan kesesuaian prosedur itu dengan tujuan penggunaannya. Prosedur dalam farmakope harus menunjukkan hasil yang sesuai dalam kondisi nyata, oleh karena itu perlu dilakukan verifikasi.

VERIFIKASI PROSEDUR DALAM FARMAKOPE <1382>

Bab ini bertujuan memberikan informasi mengenai verifikasi prosedur dalam farmakope yang dilakukan pertama kali untuk memperoleh hasil yang dapat diterima dengan menggunakan pengujian, peralatan dan pereaksi yang tersedia. Bab ini bukan untuk aplikasi retroaktif prosedur laboratorium yang sudah ada. Bab *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381> memberikan informasi umum karakteristik yang harus dipertimbangkan untuk kategori uji yang beragam dan dokumentasi sebaiknya mengikuti prosedur analisis yang ada dalam farmakope. Verifikasi meliputi penilaian terhadap karakteristik yang dipilih seperti yang diuraikan dapat dikirimkan ke Panitia Farmakope bila disertai data yang sesuai, untuk mendukung usulan penambahan atau penggantian prosedur yang sedang berlaku.

Persyaratan verifikasi hendaknya didasarkan pada penilaian kompleksitas, baik pada prosedur maupun bahan pada saat prosedur diterapkan. Walaupun revalidasi prosedur farmakope secara lengkap tidak dipersyaratkan untuk memverifikasi metode yang sesuai dalam kondisi penggunaan, beberapa karakteristik pada *Tabel 2* bab *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381> dapat digunakan untuk proses verifikasi. Hanya beberapa karakteristik yang digunakan untuk memverifikasi prosedur yang perlu dievaluasi. Tingkat kesulitan proses verifikasi tergantung pada tingkat kemahiran dan pengalaman pengguna, jenis prosedur dan alat yang digunakan, tahapan prosedur spesifik, dan sampel yang diuji.

Sebagai contoh, pengujian spesifisitas merupakan karakteristik kunci dalam melakukan verifikasi bahwa suatu prosedur farmakope dapat digunakan dalam penetapan kadar bahan obat dan sediaan. Misalnya, spesifisitas yang dapat diterima untuk suatu metode kromatografi dapat diverifikasi sesuai persyaratan resolusi dalam kesesuaian sistem (apabila dicantumkan dalam prosedur). Akan tetapi bahan baku obat dari pemasok yang berbeda mungkin akan mempunyai profil cemaran berbeda yang tidak tercantum dalam prosedur farmakope. Demikian juga bahan baku zat tambahan dalam suatu sediaan dari pabrik yang berbeda dapat

pada bab *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381>. Untuk menghasilkan kesesuaian, data yang relevan lebih baik daripada pengulangan proses validasi.

Pengguna prosedur analisis farmakope tidak perlu melakukan validasi prosedur untuk pertama kali digunakan di laboratorium, tetapi harus ada bukti terdokumentasi yang sesuai pada kondisi nyata yang digunakan.

Verifikasi prosedur mikrobiologi tidak termasuk dalam bab ini, karena telah tercantum dalam *Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba* <61>, *Uji Batas Mikroba* <51>, dan *Uji Sterilitas* <71>.

PROSES VERIFIKASI

Pengguna harus sudah mempunyai pengalaman, pengetahuan dan pelatihan yang cukup untuk dapat memahami dan melakukan prosedur analisis seperti yang tertulis. Verifikasi yang dilakukan oleh pengguna akan memberikan keyakinan bahwa prosedur farmakope telah sesuai dengan tujuannya.

Jika verifikasi prosedur farmakope tidak berhasil dan tidak ada pemecahan masalah ini, dapat disimpulkan bahwa prosedur yang digunakan tidak sesuai dengan sampel yang sedang diuji di laboratorium tersebut. Selanjutnya perlu dilakukan pengembangan dan validasi prosedur alternatif mengikuti ketentuan umum. Prosedur alternatif

sangat berbeda dan secara langsung dapat mempengaruhi prosedur atau menyebabkan pembentukan cemaran yang prosedurnya tidak tercantum dalam farmakope. Disamping itu, sediaan yang mengandung zat tambahan, antioksidan, dapar atau cemaran dari wadah dapat mempengaruhi prosedur farmakope. Dalam hal ini, pengujian spesifisitas yang lebih sempurna mungkin diperlukan untuk membuktikan kesesuaian prosedur terhadap bahan baku atau sediaan tertentu. Karakteristik analitik lainnya seperti batas deteksi atau batas kuantitasi dan presisi untuk prosedur cemaran dapat digunakan untuk menunjukkan kesesuaian prosedur farmakope dengan kondisi sebenarnya.

Verifikasi tidak dipersyaratkan untuk prosedur pengujian farmakope baku yang dilakukan rutin kecuali ada indikasi bahwa prosedur farmakope tersebut tidak sesuai dengan bahan yang diuji. Contoh prosedur farmakope baku antara lain: susut pengeringan, sisa pemijaran, beberapa prosedur kimia seperti bilangan asam, dan metode instrumen sederhana misalnya pengukuran pH. Akan tetapi penggunaan prosedur yang sudah rutin digunakan pada pengujian bahan untuk pertama kali, perlu dilakukan verifikasi jika penanganan atau penyiapan larutannya berbeda.

PEREAKSI, INDIKATOR DAN LARUTAN

PEREAKSI, INDIKATOR DAN LARUTAN

Bagian ini membicarakan pereaksi dan larutan yang dibutuhkan untuk uji dan penetapan kadar dalam Farmakope.

Seperti dinyatakan dalam *Ketentuan Umum*, daftar pereaksi, indikator dan larutan dalam Farmakope tidak termasuk zat yang mempunyai kegunaan terapi; jadi dalam Farmakope dinyatakan dengan pereaksi atau mutu pereaksi.

Pereaksi, indikator dan larutan, pada umumnya dengan spesifikasi sesuai dengan penggunaannya. Kecuali zat yang dinyatakan dengan murni pereaksi; digunakan zat dengan mutu pereaksi yang tersedia dalam perdagangan. Kadang-kadang kata “untuk pengujian” dicantumkan di belakang kata pereaksi, hal ini menyatakan mutu yang sesuai untuk suatu pengujian. Daftar ini juga mencakup pereaksi yang dibutuhkan untuk menetapkan kualitas pereaksi lain. Untuk pereaksi yang tidak tercantum dalam daftar, spesifikasi tercantum dalam *Baku Pembanding*.

Untuk pengujian dan penetapan dalam Farmakope tidak perlu mutu analisa (pro analisa), cukup merujuk pada monografi yang tercantum dalam Farmakope. Dalam hal ini harus diartikan bahwa spesifikasi tersebut adalah persyaratan minimum dan zat dengan spesifikasi yang lebih murni dapat digunakan.

Nama pereaksi jika tidak tercantum dalam monografi merujuk pada daftar pereaksi ini.

Pereaksi dan larutan harus disimpan dalam wadah kaca atau bahan yang sesuai dan tertutup rapat. Petunjuk untuk penyimpanan dalam wadah tidak tembus cahaya harus diperhatikan.

Penutup wadah yang kontak dengan zat yang dapat merusak atau menembus permukaannya harus diberi lapisan film tipis atau pelicin, kecuali dilarang dalam spesifikasi. Jika suatu merek atau sumber dari suatu zat atau bagian dari alat atau nama dan alamat pabrik dinyatakan (biasanya dalam catatan kaki) hal ini hanya sebagai informasi untuk memudahkan, tidak mengikat.

Fotometri nyala dan serapan atom memerlukan beberapa larutan baku ion logam. Pada masing-masing monografi biasanya dilengkapi dengan cara pembuatan larutan ini, dapat juga digunakan larutan baku dan ion yang sesuai yang ada dalam perdagangan. Harus dilakukan konfirmasi bahwa larutan tersebut sesuai dengan data yang diberikan.

Pereaksi disingkat *P* adalah suatu zat yang digunakan sebagai pereaksi atau sebagai unsur pokok dari larutan.

Indikator adalah pereaksi yang digunakan untuk menyatakan titik akhir suatu reaksi kimia, untuk mengukur kadar ion hidrogen (pH) atau untuk menyatakan bahwa perubahan pH sudah terjadi. Ini terdapat dalam daftar indikator dan kertas uji.

Larutan Dapar Seperti tertera pada *Larutan Dapar*.

Larutan Kolorimetrik disingkat *LK* adalah larutan yang digunakan dalam pembuatan baku kolorimetri sebagai pembanding.

Larutan Pereaksi disingkat *LP* adalah larutan dari pereaksi dalam pelarut dan kadar tertentu yang sesuai untuk penggunaan tertentu.

Larutan Volumetrik disingkat *LV* adalah larutan suatu pereaksi dengan kadar diketahui dan dibakukan untuk digunakan terutama pada penetapan kuantitatif. Kadar biasanya dinyatakan dalam normalitas.

Air Jika dalam uji untuk pereaksi atau dalam petunjuk pembuatan larutan uji dan sebagainya digunakan *air* tanpa kualifikasi khusus selalu menggunakan *Air Murni* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V. *Air bebas karbondioksida* adalah *air murni* yang telah dididihkan kuat-kuat selama 5 menit atau lebih dan didiamkan sampai dingin dan tidak boleh menyerap karbon dioksida dari udara. *Air awaudara* adalah *air murni* yang sudah dikurangi udara terlarut dengan cara yang sesuai seperti dididihkan kuat-kuat selama 5 menit dan didinginkan atau dengan menggunakan penggetar ultrasonik.

Pelarut kromatografi dan gas pembawa Cara kromatografi dalam Farmakope mensyaratkan penggunaan pelarut atau gas yang sudah dimurnikan secara khusus sesuai dengan penggunaannya. Dengan tujuan (a) untuk menghilangkan cemaran yang mungkin mengganggu cara pengujian, atau (b) untuk memperpanjang umur kolom dengan mengurangi terbentuknya cemaran pada kolom. Jika disebut cairan atau gas untuk kromatografi harus digunakan cairan atau gas yang sesuai. Pelarut atau gas yang sesuai untuk kromatografi cair kinerja tinggi atau kromatografi lainnya tersedia sebagai produk khusus dari suatu produsen, walaupun tidak ada jaminan bahwa produk yang sama dari produsen lain sesuai dengan prosedur yang diberikan. Spesifikasi pereaksi untuk penggunaan analisis pada umumnya untuk pelarut dan gas tidak untuk penggunaan pada kromatografi, untuk ini perlu dilakukan pemurnian secara khusus.

PEREAKSI

Untuk keperluan dari spesifikasi berikut, gunakan definisi:

Blangko mengandung pereaksi dengan kuantitas dan perlakuan yang sama seperti zat uji.

Kontrol adalah blangko yang ditambahi zat uji dengan jumlah tertentu atau larutan pembanding khusus yang dibuat seperti tertera pada pengujian tertentu.

Angka yang tertulis setelah simbol atau rumus kimia menyatakan bobot atom atau bobot molekul. Pembanding warna dan kekeruhan dibuat dalam tabung pembanding warna yang sebanding atau sedekat mungkin dalam hal diameter dalam dan hal-hal lain yang perlu, seperti dinyatakan dalam *Spektrofotometri dan*

Hamburan Cahaya <1191>. Tabung ini biasa disebut tabung Nessler.

Dalam melakukan perbandingan visual kekeruhan cairan, atasi pengaruh perbedaan warna, jika perlu, dengan melihat kekeruhan melalui kolom air, yang kedalamannya ditentukan oleh volume tertentu seperti yang dinyatakan pada spesifikasi masing-masing pereaksi. Masukkan air ke dalam tabung perbandingan warna dan letakkan satu tabung di atas tabung kontrol dan yang lain di bawah tabung larutan uji.

Jika dikatakan “sisihkan filtrat”, dan tidak dinyatakan lain, berarti hasil pencucian residu tidak ditambahkan ke dalam filtrat.

Pada pengujian *kalsium*, *magnesium* dan *endapan* R_2O_3 , pernyataan R_2O_3 dimaksudkan untuk menyatakan sisa pemijaran dari endapan senyawa setelah penambahan amonium hidroksida, seperti pada Fe_2O_3 dan Al_2O_3 .

UJI PEREAKSI

Metode pengujian umum berikut untuk menguji pereaksi dalam menetapkan apakah sesuai dengan spesifikasi dari pereaksi dan akan digunakan, kecuali dinyatakan lain dalam spesifikasi.

Jarak Destilasi atau Jarak Didih Pereaksi

Gunakan prosedur berikut untuk menetapkan jarak destilasi atau jarak didih pereaksi, kecuali dinyatakan lain dalam spesifikasi masing-masing.

ALAT Gunakan alat seperti pada *Penetapan Jarak Destilasi* <1011> *Metode I* kecuali labu destilasi 250 ml berleher pendek yang dihubungkan dengan pendingin menggunakan tabung penghubung bercabang tiga dengan penyambung yang diasah.

PROSEDUR Letakkan labu destilasi dengan posisi tegak di atas papan abses berlubang dan hubungkan dengan pendingin.

Ukur 100 ml cairan yang akan diuji dengan gelas ukur, masukkan ke dalam labu, tambahkan batu didih. Gunakan gelas ukur untuk menampung destilat, masukkan termometer, panaskan hingga laju destilasi antara 3 ml dan 5 ml per menit. Jika perlu lakukan percobaan pendahuluan untuk menentukan pemanasan yang sesuai. Baca termometer, jika telah terjadi 20 tetesan kemudian pada 5 ml, 10 ml, 40 ml, 50 ml, 60 ml, 90 ml, dan 95 ml. Lanjutkan destilasi sampai kering.

Jarak destilasi atau *jarak didih* berturut-turut adalah interval antara suhu-suhu jika hasil destilasi 1 ml dan 95 ml.

Arsen dalam Pereaksi

Untuk pengujian ini dipilih pereaksi dengan kandungan arsen rendah, sehingga pengujian blangko tidak menimbulkan Bercak atau tidak teramat.

ALAT Siapkan botol bermulut lebar 60 ml, pasang sumbat karet berlubang. Melalui lubang sumbat karet masukkan pipa dengan panjang total 12 cm dan bagian atas dengan diameter 1 cm (panjang 8 cm), bagian

bawah dengan diameter 5 mm (panjang 4 cm). Bagian pipa yang kecil sedikit tampak di bawah sumbat karet. Letakkan pasir yang telah dicuci atau kapas yang telah dimurnikan, pada bagian atas pipa lebih kurang 3 cm dari puncak pipa. Basahi kapas atau pasir dengan dengan *timbal asetat LP* dan bersihkan larutan yang melekat pada dinding pipa. Pada lubang atas pipa ini masukkan pipa kaca kedua sepanjang 12 cm dengan diameter dalam 2,5 mm sampai 3 mm dengan memakai sumbat karet yang berlubang. Sebelum melakukan pengujian, letakkan *kertas raksa (II) bromida P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator* dalam tabung ini, tahan kertas ini pada posisi lebih kurang dari 2 cm di atas sumbat karet. Bersihkan dan keringkan pipa setiap setelah dipakai.

LARUTAN BAKU ARSEN Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Uji Batas Arsen* <321>.

LARUTAN UJI Tambahkan 1 ml *asam sulfat P* ke dalam 5 ml larutan zat (1 dalam 25) kecuali dinyatakan lain pada masing-masing spesifikasi pereaksi. Abaikan penambahan ini jika menetapkan asam anorganik. Kecuali dinyatakan khusus, tambahkan 10 ml *asam sulfit P*. Uapkan cairan pada gelas piala kecil di atas tangas uap sampai bebas dari asam sulfit, dan hingga volumenya 2 ml. Encerkan dengan 5 ml air untuk memperoleh *Larutan uji*, zat dengan perlakuan khusus pada spesifikasi masing-masing dapat langsung digunakan sebagai *Larutan uji*.

[Catatan *Larutan yang dibuat dengan melarutkan dalam asam encer tidak termasuk dalam perlakuan khusus.*]

BERCAK BAKU Masukkan ke dalam labu generator 5 ml *kalium iodida LP*, 2 ml *Larutan baku arsen*, 5 ml *timah(II) klorida asam LP* dan 28 ml air. Tambahkan 1,5 g *granul zink P* (serbuk nomor 20) segera tutup dengan sumbat karet yang sudah dilengkapi pipa. Celupkan labu generator ke dalam air pada suhu 25° selama pengujian untuk menimbulkan reaksi sehingga bercak yang terbentuk jelas dan dapat digunakan untuk membandingkan intensitas warna. Setelah pengeluaran hidrogen berlangsung selama 1 jam, angkat *kertas raksa(II) bromida* untuk dibandingkan. Bercak ini menunjukkan 2 µg arsen.

PROSEDUR Pipet ke dalam labu generator 5 ml *kalium iodida LP* dan 5 ml *Larutan uji* dan tambahkan 5 ml *timah(II) klorida asam LP*. Pasang alat diamkan pada suhu ruang selama 10 menit kemudian tambahkan 25 ml air dan 1,5 g *granul zink P* dan lakukan pengujian seperti pada bercak-bercak. Angkat *kertas raksa(II) bromida P* dan bandingkan bercak-bercak dengan *Bercak baku*. Bercak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif menunjukkan tidak lebih dari 10 bpj arsen dari zat uji. Karena sinar, panas dan kelembaban cepat memucatkan bercak, masukkan kertas ke dalam tabung yang bersih dan kering, segera bandingkan bercak.

ZAT KIMIA PENGANGGU *Antimon*, jika ada dalam zat uji akan memberikan warna abu-abu. *Sulfit, sulfida, tiosulfat*, dan senyawa lain yang dapat membebaskan hidrogen sulfida atau sulfur dioksida

dengan asam nitrat dan kemudian direduksi dengan sulfur dioksida seperti tertera pada *Larutan uji* sebelum dimasukkan ke dalam alat. Beberapa *senyawa sulfur* maupun *fosfin* menimbulkan warna kuning terang pada kertas indikator. Jika ada *senyawa sulfur*, pasir atau kapas yang dibasahi dengan timbal asetat akan berwarna gelap. Bila hal ini terjadi ulangi pengujian mulai dari pembuatan larutan uji, pada larutan yang akan diuji harus benar-benar bebas asam sulfit. Dalam pengujian hipofosfit, perhatikan oksidasi harus sempurna, jika tidak uap fosfin dapat menimbulkan bercak kuning yang dapat mengganggu warna kuning jingga dari arsin. Bercak yang dihasilkan oleh fosfin dapat dibedakan dari bercak arsin dengan melembabkan kertas dengan *ammonium hidroksida 6 N*. Warna dari arsin menjadi gelap sedangkan warna dari fosfin tidak berubah.

Klorida dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU KLORIDA Larutkan 165,0 mg *natrium klorida P* kering dalam air hingga 1000,0 ml. Larutan ini mengandung setara dengan 0,10 mg klor (Cl) per ml.

PROSEDUR Jika alkalis, netralkan larutan yang akan diuji dalam 25 ml air, atau larutan yang dibuat seperti tertera pada pengujian, dengan *asam nitrat P*, menggunakan indikator kertas lakmus, kemudian tambahkan lagi 3 ml *asam nitrat P*. Jika perlu, saring larutan melalui kertas saring yang telah dicuci dengan air sampai bebas klorida, dan tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*. Campurkan, diamkan selama 5 menit lindungi dari cahaya matahari langsung. Jika terjadi kekeruhan, bandingkan dengan kekeruhan yang dihasilkan *Larutan baku klorida* yang mengandung klorida (Cl) sebanyak batas yang dibolehkan. Samakan volume larutan sebelum penambahan *perak nitrat LP* dan bandingkan kekeruhan.

Pada *Pengujian garam barium*, netralkan larutan dengan *asam nitrat P* dan tambahkan 3 tetes lagi *asam nitrat P*. Lakukan pengujian seperti di atas.

Pada *Pengujian larutan garam yang berwarna*, larutkan 2 g pereaksi dalam 25 ml air dan tambahkan 3 ml *asam nitrat P*. Jika perlu saring larutan melalui kertas saring yang telah dicuci dengan air. Filtrat dibagi dua sama banyak. Pada bagian pertama tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*, diamkan selama 10 menit, jika terbentuk kekeruhan, saring melalui kertas saring yang telah dicuci, gunakan filtrat sebagai blangko. Pada bagian lain tambahkan 1 ml *perak nitrat LP* diamkan selama 5 menit lindungi dari cahaya matahari langsung. Bandingkan kekeruhan dengan kekeruhan blangko yang ditambah sejumlah volume *Larutan baku klorida* setara dengan jumlah klorida yang dipersyaratkan dalam pengujian, samakan volume kedua larutan.

Fotometri Nyala Untuk Pengujian Pereaksi

Fotometri nyala digunakan untuk menetapkan sesepora kalsium, kalium, natrium dan stronsium yang dinyatakan dalam spesifikasi beberapa pereaksi.

Kesesuaian pada penetapan tergantung pada kelengkapan peralatan yang digunakan dan ketersediaan instrumen yang selektif. Fotometer nyala yang digunakan adalah yang mempunyai tabung foto yang sensitif terhadap merah, tabung foto pelipat ganda, monokromator dan celah yang dapat diatur, tombol selektor dan pengatur kepekaan. Fotometer tipe lain dapat digunakan, jika dapat menetapkan secara tepat jumlah cemaran yang dibolehkan.

Prosedur fotometri nyala tergantung pada penggunaan baku semiinternal, jadi memerlukan *Larutan uji* dan *Larutan kontrol*. Untuk *Larutan uji* sejumlah berat tertentu dilarutkan dalam volume tertentu. Untuk *Larutan kontrol*, larutkan sejumlah yang sama zat uji, tambahkan cemaran yang diduga sejumlah batas yang dibolehkan lalu encerkan sampai volume yang sama dengan *Larutan uji*. Atur fotometer nyala hingga pembacaan emisi *Larutan kontrol* mendekati 100% pada panjang gelombang cemaran. Dengan tidak merubah alat, ukur emisi *Larutan uji* pada panjang gelombang yang sama dan panjang gelombang latar belakang. Pembacaan pada panjang gelombang latar belakang digunakan untuk koreksi emisi *Larutan uji* dari emisi yang disebabkan oleh pelarut dan zat uji. Zat uji mengandung cemaran kurang dari yang diperbolehkan jika perbedaan antara latar belakang dan jumlah emisi *Larutan uji* lebih kecil daripada perbedaan antara emisi *Larutan kontrol* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang yang ditetapkan untuk semua cemaran.

Kalsium dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU KALSIUM Larutkan 250 mg *kalsium karbonat P* dalam campuran 20 ml air dan 5 ml *asam klorida encer P*, setelah larut sempurna, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Larutan ini mengandung kalsium 0,10 mg per ml.

PROSEDUR Gunakan *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian. Atur lebar celah pada fotometer nyala pada 0,03 mm dan selektor pada 0,1. Atur alat hingga memberikan emisi maksimum dengan *Larutan kontrol* pada 422,7 nm garis kalsium dan rekam transmitans. Tanpa merubah pengaturan alat, ukur transmitans dari emisi *Larutan uji*. Atur monokromator hingga panjang gelombang yang dinyatakan dalam masing-masing prosedur dan rekam transmitans latar belakang dari emisi latar belakang *Larutan uji*. Perbedaan antara transmitans *Larutan uji* pada 422,7 nm dan panjang gelombang latar belakang tidak lebih besar dari perbedaan antara transmitans *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* pada 422,7 nm.

Kalium dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU KALIUM Larutkan 191 mg *kalium klorida P* dalam beberapa ml air dan encerkan hingga 1000 ml. Encerkan sebagian dari larutan ini dengan air dalam perbandingan 1 sampai 10 hingga kadar 0,01 mg kalium (K) per ml.

PROSEDUR Gunakan *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian. [Catatan Jika menguji garam kalsium gunakan pembakar oksigen hidrogen.]

Atur lebar celah fotometer nyala yang dilengkapi dengan detektor yang peka terhadap merah pada 0,1 mm kecuali dinyatakan lain, atur selektor pada 0,1. Atur alat hingga memberikan emisi maksimum dengan *Larutan kontrol* pada panjang gelombang 766,5 nm garis kalium dan rekam transmisi. Tanpa mengubah alat, rekam transmisi dari emisi *Larutan uji* pada 766,5 nm. Atur monokromator pada 750 nm dan rekam transmisi latar belakang untuk emisi latar belakang dari *Larutan uji*: perbedaan antara transmisi *Larutan uji* pada 766,5 nm dan 750 nm tidak lebih besar daripada perbedaan antara transmisi *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* pada 766,5 nm.

Natrium dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU NATRIUM Larutkan 254 mg *natrium klorida P* dalam beberapa ml air dan encerkan hingga 1000 ml. Encerkan sebagian dari larutan ini dengan air dalam perbandingan 1 sampai 10 hingga kadar 0,01 mg natrium (Na) per ml.

PROSEDUR Gunakan *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian.

Atur lebar celah fotometer nyala pada 0,01 mm dan atur selektor pada 0,1. Atur alat hingga memberikan emisi maksimum dengan *Larutan kontrol* pada panjang gelombang 589 nm garis natrium dan rekam transmisi. Tanpa mengubah alat, rekam transmisi untuk emisi dari *Larutan uji* pada 589 nm. Atur monokromator pada 580 nm dan rekam transmisi latar belakang untuk emisi latar belakang dari *Larutan uji*: perbedaan antara transmisi dari *Larutan uji* pada 589 nm dan 580 nm tidak lebih besar dari perbedaan antara transmisi *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* pada 589 nm.

Stronsium dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU STRONSIUM Larutkan 242 mg *stronsium nitrat P* dalam beberapa ml air dan encerkan hingga 1000 ml. Encerkan sebagian dari larutan ini dengan air dalam perbandingan 1 sampai 10 hingga kadar 0,01 mg stronsium (Sr) per ml.

PROSEDUR Gunakan *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian.

Atur lebar celah fotometer nyala pada 0,03 mm dan atur selektor pada 0,1. Atur alat hingga memberikan emisi maksimum dengan *Larutan kontrol* pada 460,7 nm garis stronsium dan rekam transmisi. Tanpa mengubah alat, rekam transmisi untuk emisi *Larutan uji* pada 460,7 nm. Atur monokromator pada panjang gelombang seperti dinyatakan pada masing-masing prosedur pengujian dan rekam transmisi latar belakang untuk emisi latar belakang *Larutan uji* : perbedaan antara

transmisi dari *Larutan uji* pada 460,7 nm dan pada panjang gelombang latar belakang, tidak lebih besar dari perbedaan antara transmisi *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* pada 460,7 nm.

Logam Berat dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU TIMBAL Gunakan Larutan baku timbal seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat <371>*. Tiap ml larutan mengandung setara dengan 0,01 mg Pb.

PROSEDUR Kecuali dinyatakan lain, pengujian logam berat adalah sebagai berikut:

a. Jika batas logam berat 5 bpj, larutkan 6,0 g zat dalam air hingga 42 ml.

b. Jika batas logam berat 10 bpj atau lebih atau dalam hal kelarutannya terbatas, larutkan 4 g dalam air hingga 40 ml, jika perlu hangatkan untuk membantu kelarutan.

Untuk kontrol, masukkan 7 ml *Larutan* ke dalam tabung pembanding warna dan tambahkan sejumlah volume *Larutan baku timbal* setara dengan jumlah timbal yang dipersyaratkan dalam 4 g pereaksi. Encerkan dengan air hingga 35 ml dan tambahkan *asam asetat encer P* atau *amonias LP*, hingga pH lebih kurang 3,5 tetapkan secara potensiometrik, kemudian encerkan dengan air hingga 40 ml dan campurkan. Pindahkan 35 ml sisa *Larutan* ke dalam tabung pembanding warna yang sepadan dengan tabung yang digunakan untuk kontrol dan tambahkan *asam asetat encer P* atau *amonias LP* hingga pH lebih kurang 3,5, tentukan secara potensiometrik dan encerkan hingga 40 ml. Pada tiap tabung tambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP*, bandingkan warna dengan melihat dari atas pada dasar putih. Warna dari *Larutan uji* tidak lebih gelap daripada *Larutan kontrol*.

Jika larutan pereaksi dibuat dengan cara b, gunakan 10 ml untuk kontrol dan tambahkan sejumlah volume *Larutan baku timbal* yang setara dengan jumlah yang dipersyaratkan untuk 2 g pereaksi. Encerkan 30 ml sisa *Larutan b* dengan air hingga 35 ml, dan lanjutkan seperti di atas mulai dengan “tambahkan *asam asetat encer P* atau *amonias LP*” pada kalimat kedua.

Jika pereaksi yang diuji untuk logam berat merupakan garam dari asam organik alifatik, ganti asam asetat dengan *asam klorida 1 N* pada pengerjaan selanjutnya.

Zat Tak Larut dalam Pereaksi

Larutkan pereaksi yang akan diuji dalam 100 ml air, panaskan hingga mendidih, kecuali dinyatakan lain, dalam gelas piala tertutup dan hangatkan di atas tangas uap selama 1 jam. Saring larutan panas melalui penyaring asbes yang telah ditara atau melalui penyaring kaca masir dengan pori halus yang telah ditara. Cuci gelas piala dan penyaring dengan air panas sampai bersih, keringkan pada suhu 105°, dinginkan dalam desikator, dan timbang.

Susut Pengeringan untuk Pereaksi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Susut Pengeringan* <1121>.

Nitrat dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU NITRAT Larutkan 163 mg *kalium nitrat P* dalam 100 ml air, encerkan 10 ml larutan ini hingga 1000 ml, diperoleh larutan yang mengandung setara dengan 0,01 mg NO_3 per ml.

LARUTAN BRUSIN SULFAT Larutkan 600 mg *brusin sulfat P* dalam 600 ml larutan *asam sulfat P* (2 dalam 3) bebas nitrat yang sebelumnya sudah didinginkan sampai suhu ruang, dan encerkan dengan *asam sulfat P* hingga 1000 ml. [Catatan Buat *asam sulfat bebas nitrat* dengan cara menambahkan 4 bagian *asam sulfat P*, ke dalam 1 bagian air, panaskan larutan untuk mengeluarkan uap sulfur trioksida dan dinginkan. Ulangi pengenceran dan pemanasan tiga atau empat kali.]

LARUTAN UJI Pada sejumlah zat seperti dinyatakan pada masing-masing spesifikasi pereaksi, tambahkan air sejumlah tertentu dan tambahkan *Larutan brusin sulfat* hingga 50 ml.

LARUTAN KONTROL Pada sejumlah volume *Larutan baku nitrat* yang setara dengan berat nitrat (NO_3) seperti dinyatakan dalam masing-masing spesifikasi pereaksi, tambahkan sejumlah berat zat uji seperti yang dinyatakan dalam masing-masing spesifikasi pereaksi, kemudian tambahkan *Larutan brusin sulfat* hingga 50 ml.

LARUTAN BLANGKO Gunakan 50 ml *Larutan brusin sulfat*.

PROSEDUR Panaskan *Larutan uji*, *Larutan kontrol* dan *Larutan blangko* dalam tangas air mendidih selama 10 menit, dinginkan segera dalam tangas es hingga suhu ruang. Atur spektrofotometer hingga *Larutan blangko* memberikan serapan 0 pada panjang gelombang 410 nm. Ukur serapan *Larutan uji*, rekam hasil, kemudian atur alat hingga memberikan serapan 0 untuk *Larutan uji*. Tetapkan serapan *Larutan kontrol*: pembacaan serapan *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan kontrol*.

Senyawa Nitrogen dalam Pereaksi

PROSEDUR Kecuali dinyatakan lain, uji senyawa nitrogen adalah sebagai berikut: Larutkan sejumlah tertentu zat dalam 60 ml *air bebas amonia P* dalam labu Kjeldahl yang dihubungkan dengan pendingin, yang ujungnya dicelupkan di bawah permukaan 10 ml *asam klorida 0,1 N*. Tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) yang baru dididihkan dan 500 mg kawat aluminium dalam potongan kecil-kecil, ke dalam labu Kjeldahl, diamkan selama 1 jam, cegah kehilangan *amonium hidroksida*. Destilasi sebanyak 35 ml, dan encerkan destilat dengan 50 ml. Tambahkan 2 ml larutan *natrium hidroksida P* yang baru dididihkan (1 dalam 10), tambahkan 2 ml *raksa(II) kalium iodida alkalis LP*: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari

kontrol yang mengandung N yang ditambahkan (sebagai amonium klorida) seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian.

Fosfat dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU FOSFAT Larutkan 143,3 mg *kalium fosfat monobasa P* yang telah dikeringkan, dalam air hingga 1000,0 ml. Larutan ini mengandung setara dengan 0,10 mg fosfat (PO_4) per ml.

PEREAKSI FOSFAT A Larutkan 5 g *amonium molibdat P* dalam *asam sulfat 1 N* hingga 100 ml.

PEREAKSI FOSFAT B Larutkan 200 mg *p-metil aminofenol sulfat P* dalam 100 ml air dan tambahkan 20 g *natrium bisulfat P*. Simpan larutan ini dalam botol tertutup rapat dan terisi penuh, gunakan dalam waktu satu bulan.

PROSEDUR [Catatan Pengujian zat uji dan kontrol dilakukan dalam tabung pembanding warna yang sepadan.] Larutkan sejumlah pereaksi seperti yang dinyatakan pada pengujian pereaksi atau residu yang diperoleh dari perlakuan sebelumnya dalam 20 ml air, jika perlu dengan menghangatkan, tambahkan 2,5 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 7) dan encerkan dengan air hingga 25 ml. (Dapat juga pereaksi atau residu dilarutkan dalam 25 ml *asam sulfat* yang normalitasnya lebih kurang 0,5 N). Kemudian tambahkan masing-masing 1 ml *Pereaksi fosfat A* dan *B*, campurkan, diamkan pada suhu ruang selama 2 jam. Bandingkan warna biru yang terjadi dengan warna biru dari kontrol yang dikerjakan dengan perlakuan yang sama dan sejumlah volume *Larutan baku fosfat* yang setara dengan jumlah fosfat (PO_4) seperti tertera pada spesifikasi pereaksi.

Sisa Pemijaran dalam Pereaksi

PROSEDUR Kecuali dinyatakan lain, lakukan penetapan sisa pemijaran sebagai berikut: Timbang saksama 1 g sampai 2 g zat dalam cawan yang sesuai yang sebelumnya sudah dipijarkan, didinginkan dan ditimbang. Pijarkan perlahan-lahan dengan api kecil kemudian dengan api lebih besar, jika sampai mengarang sempurna adalah zat organik atau jika sampai menguap sempurna adalah zat anorganik. Jika dinyatakan harus menggunakan *asam sulfat*, dinginkan cawan, tambahkan sejumlah *asam* yang telah ditentukan, pijarkan perlahan-lahan hingga uap *asam* habis. Kemudian pijarkan cawan pada suhu $800^\circ \pm 25^\circ$, dinginkan dalam desikator, dan timbang. Jika tidak harus menggunakan *asam sulfat*, cawan tidak perlu didinginkan, tetapi langsung dipijarkan pada suhu $800^\circ \pm 25^\circ$, jika pengarangan atau penguapan sudah selesai. Lanjutkan pemijaran sampai bobot tetap, kecuali dinyatakan lain.

Lakukan pemijaran dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, tetapi lindungi dari aliran udara dan lakukan pada suhu serendah mungkin untuk pembakaran karbon sempurna. Pemijaran dapat juga dilakukan dengan tanur, dan pemijaran akhir pada suhu $800^\circ \pm 25^\circ$.

Sulfat dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU SULFAT Larutkan 181,4 mg *kalium sulfat P* kering hingga 1000 ml. Larutan ini mengandung setara dengan 0,10 mg sulfat (SO_4) per ml.

PROSEDUR Metode I Jika perlu netralkan larutan sejumlah pereaksi atau residu seperti dinyatakan pada pengujian dalam 25 ml air; atau larutan yang dibuat seperti yang dinyatakan pada pengujian dalam 25 ml air; atau larutan yang dibuat seperti yang dinyatakan pada pengujian, dengan *asam klorida P* atau dengan *amonia LP*, gunakan indikator kertas lakmus dan tambahkan 1 ml *asam klorida 1 N*. Jika perlu saring larutan dengan kertas saring yang sebelumnya telah dicuci dengan air dan tambahkan 2 ml *barium klorida LP*. Diamkan selama 10 menit. Jika ada kekeruhan, bandingkan dengan kekeruhan yang terjadi pada kontrol yang mengandung jumlah dan pereaksi yang sama dengan yang digunakan pada pengujian dan jumlah *Larutan baku sulfat* yang mengandung sulfat (SO_4) setara dengan yang diperbolehkan. Samakan volume kedua larutan sebelum penambahan *barium klorida LP*.

Metode II Panaskan larutan yang dibuat sesuai dengan masing-masing prosedur pengujian, atau filtrat yang diperoleh dari prosedur pengujian hingga mendidih dan tambahkan 56 ml *barium klorida LP*. Ekstraksi larutan di atas tangas uap selama 2 jam dan diamkan satu malam. Jika terbentuk endapan, saring larutan melalui kertas saring, cuci endapan dengan air panas dan pindahkan kertas saring yang berisi endapan ke dalam cawan yang telah ditara. Arangkan kertas tanpa terbakar dan pijarkan cawan berikut isinya sampai bobot tetap. Lakukan penetapan blangko seperti penetapan zat uji. Kurangi sisa pijar zat uji dengan sisa pijar blangko, selisihnya merupakan kandungan sulfat dalam pereaksi.

PEREAKSI DAN LARUTAN PEREAKSI

Adenin sulfat P ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$) $_2$ · H_2SO_4 · $2\text{H}_2\text{O}$; BM 404,36.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih. Setelah pengeringan pada suhu 110°, melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai peruraian.

Kelarutan 1 g larut dalam lebih kurang 160 ml air; sedikit larut dalam etanol. Larut dalam larutan natrium hidroksida. Tidak mengendap dengan larutan *iodum LP* atau *raksa(II) kalium LP*, tetapi terbentuk endapan dengan *trinitrofenol LP*.

Sisa Pemijaran Dapat diabaikan; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 100 mg zat.

Air Lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap; kehilangan bobot tidak kurang dari 10,0 %.

Agar P Gunakan *Agar* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V. Untuk keperluan mikrobiologi; lakukan pengeringan hingga kadar air tidak lebih dari 20 %.

Air amonia P Gunakan *Amonium hidroksida P*.

Air bebas amonia P Gunakan *Air kemurnian tinggi*.

Air bebas amonia dan karbondioksida P *Air bebas karbondioksida P* yang memenuhi syarat *air bebas amonia P*.

Air bebas karbon dioksida P *Air bebas karbon dioksida P* adalah *Air Murni* yang telah dididihkan kuat-kuat selama 5 menit atau lebih dan didiamkan sampai dingin, serta tidak boleh menyerap karbon dioksida dari udara.

Air bermorfin LP Kocok *morfin anhidrat P* dengan *air kloroform LP* dan biarkan tidak kurang dari 7 hari pada suhu ruang, kocok sesekali, hingga diperoleh larutan jenuh alkaloid. Saring morfin yang tidak larut segera sebelum digunakan.

Air brom LP Larutan jenuh brom, dibuat dengan mengocok 2 - 3 ml *brom P* dengan 100 ml air dalam botol tertutup kaca, tutup harus diberi pelicin. Simpan dalam tempat dingin, terlindung dari cahaya.

Air kemurnian tinggi P Air yang mempunyai konduktivitas tidak lebih dari 0,15 μS per cm.

Air kloroform LP Kocok 2,5 ml *kloroform P* dengan 900 ml air sampai larut dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Air suling P *Air murni* yang diperoleh dengan penyulingan.

Air untuk injeksi P Gunakan *Air untuk injeksi* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Akrilamida P $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$; BM 71,08; [79-06-1]; murni pereaksi

Suhu lebur Lebih kurang 84°.

Albumin, larutan P Encerkan albumin dengan *Injeksi natrium klorida* secukupnya hingga kadar protein 0,1 % dan atur pH antara 3,5 dan 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Albumin sapi P Gunakan *Albumin plasma sapi P*.

Albumin plasma sapi P, kering *Albumin sapi P*; BM 66,0; [9048-46-8]. Gunakan kualitas yang sesuai.

Pemerian serbuk hampir tidak berwarna hingga kuning pucat.

Kemurnian tidak kurang dari 95%.

Kelarutan 40 mg dalam 1 ml air.

Penyimpanan pada suhu 2°-8°.

Albumin serum P Gunakan *Albumin plasma sapi P*.

Alfanaftol P Gunakan *1-naftol P*.

Alkohol P Gunakan *Etanol P* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Alumina P Gunakan *aluminium oksida tercuci asam P*.

Alumina anhidrat P *Aluminium oksida; Aluminium yang khusus digunakan dalam analisis kromatografi* [1344-28-1].

Pemerian Putih atau serbuk putih; ukuran 80 sampai 200 mesh; tidak lembut; mengembang atau rusak dalam air. Tidak tercuci dengan asam.

Wadah dan Penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Aluminium P Al; BM 26,98; [7429-90-5]; murni pereaksi.

Arsen Masukkan 750 mg zat dalam botol bermulut besar (lihat *Arsen dalam Pereaksi* pada *Uji Pereaksi*). Tambahkan 10 ml air dan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (3 dalam 10), dan biarkan terjadi reaksi selama 30 menit: terbentuk bercak yang hampir tidak kelihatan pada kertas *raksa(II) bromida P*.

Aluminium hidroksida gel P $\text{Al}(\text{OH})_3$ + aquadest; [21645-51-2]; murni pereaksi.

Aluminium klorida P *Aluminium klorida heksahidrat; $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$* ; BM 241,4; [7784-13-6]; murni pereaksi, mengandung tidak kurang dari 98,0%.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Aluminium oksida tercuci asam P [1344-28-1]; (*Alumina yang dibuat khusus untuk digunakan dalam analisis kromatografi*).

Pemerian Butir halus atau serbuk, putih atau praktis putih; sangat higroskopis.

pH campuran 5 g zat dalam 150 ml air bebas amonia dan karbon dioksida *P*, setelah didiamkan 10 menit pH antara 3,5 dan 4,5.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, pijarkan dalam tanur pada suhu 800° hingga 825° sampai bobot tetap.

Silika Campur 500 mg zat dengan 10 g *kalium bisulfat P*, dalam krus platina pijarkan selama 1 jam, dinginkan dan larutkan dalam air panas: hampir tidak ada sisa yang tidak larut dalam air.

Kesesuaian dalam kromatografi jerapan Tidak kurang 0,3 mg *o*-nitroanilin dijerap untuk setiap g aluminium oksida. Larutkan 50 mg *o*-nitroanilina *P* dalam benzen *P* hingga 50,0 ml. Encerkan 10 ml larutan dengan benzen *P* hingga 100,0 ml (*Larutan A*). Timbang secara cepat lebih kurang 2 g ($\pm 0,005$) zat dalam botol timbang bersumbat kaca dan masukkan dengan cepat ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca yang kering. Tambahkan 20,0 ml *Larutan A*, tutup, kocok kuat selama 3 menit dan diamkan. Pipet 10 ml beningan, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan benzen *P* sampai tanda (*Larutan B*). Ukur serapan *Larutan A* dan *Larutan B* pada panjang gelombang 395 nm terhadap benzen *P*

sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, zat yang terjerap per g contoh dengan rumus:

$$\frac{\left[2 \left(1 - \frac{A_B}{A_A} \right) \right]}{W}$$

A_A dan A_B berturut-turut adalah serapan *Larutan A* dan *Larutan B*; W adalah bobot dalam g, zat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Aluminium sulfat P $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$; BM 630,4; [10043-01-3]; murni pereaksi.

Amil Alkohol P *Isomil alkohol P; Isopentil alkohol P; $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$* ; BM 88,15; [598-75-4]; murni pereaksi.

Amilum larut P Gunakan *kanji larut P*.

4-Aminoantipirin P *4-Aminofenazon P; $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$* ; BM 203,254; [83-07-8]

Pemerian Serbuk hablur warna kuning muda; 500 mg zat larut sempurna dalam 30 ml air dan memberikan larutan jernih.

Jarak lebur <1021> Antara 108° dan 110°.

4-Aminofenazon P Gunakan *4-aminoantipirin P*.

Aminofenazon LP Larutan *4-aminofenazon P* 0,1 % dalam dapar borat pH 9,0.

p-Aminofenol P; $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$; BM 109,13; [123-30-8]

Pemerian Serbuk hablur halus, kekuningan.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol.

Jarak lebur <1021> Antara 187° dan 189°.

2-Amino-5-klorobenzofenon P $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClNO}$; BM 231,68; [719-59-5]; gunakan *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI*.

Amonia LP Encerkan 350 ml *amonium hidroksida P* dengan air hingga 1000 ml. Larutan mengandung antara 9,5 % dan 10,5 % NH_3 .

Amonium asetat P $\text{NH}_4\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$; BM 77,08; [631-61-8]; murni pereaksi.

Amonium asetat LP Larutkan 10 g *amonium asetat P* dalam air hingga 100 ml.

Amonium besi(III) sulfat LP Gunakan *besi(III) amonium sulfat LP*.

Amonium bikarbonat P *Amonium hidrogen karbonat; NH_4HCO_3* ; BM 79,06; [1066-33-7]; murni pereaksi. Tidak kurang dari 99,0%.

Amonium dihidrogen fosfat P Gunakan *amonium fosfat monobasa P*.

Amonium etanol LP Larutan dari gas amoniak dalam etanol *P*. Mengandung NH_3 antara 9% dan 11%.

Pemerian cairan jernih, tidak berwarna, berbau amoniak.

Bobot jenis Lebih kurang 0,80.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tahan alkali, simpan di tempat dingin.

Amonium format P *Garam amonium asam format*; CH_3NO_2 ; BM 63,06; [540-69-2]; murni pereaksi.

Amonium fosfat P Gunakan *amonium fosfat dibasa P*.

Amonium fosfat dibasa P *Diamonium hidrogenfosfat P*; *Amonium fosfat P*; $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$; BM 132,06; [7783-28-0]; murni pereaksi.

Amonium fosfat monobasa P *Amonium dihidrogen fosfat P*; $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$; BM 115,03; [7722-76-1]; murni pereaksi.

Amonium hidrogen karbonat Gunakan *amonium bikarbonat P*.

Amonium hidroksida P; *Air Amonia P*; Larutan NH_3 25 % b/b; [1336-21-6]; murni pereaksi.

Amonium karbonat P *Garam Hartshorn* [506-87-6]; murni pereaksi.

Amonium karbonat LP Larutkan 20 g *amonium karbonat P* dan 20 ml *amonia LP* dalam air hingga 100 ml.

Amonium klorida P NH_4Cl ; BM 53,49; [12125-02-9]; murni pereaksi.

Amonium metavanadat P NH_4VO_3 ; BM 116,98; [7803-55-6]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air dingin; larut dalam air panas dan dalam amonium hidroksida encer.

Amonium molibdat P $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$; BM 1235,86; [12054-85-2]; murni pereaksi.

Amonium molibdat LP Larutkan 6,5 g *asam molibdat P* yang diserbuk halus dalam campuran 14 ml air dan 14,5 ml *amonium hidroksida P*. Dinginkan larutan, tambahkan perlahan-lahan sambil diaduk ke dalam campuran 32 ml *asam nitrat P* dan 40 ml air yang sudah dingin. Biarkan selama 48 jam, dan saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas halus. Larutan ini rusak pada penyimpanan dan tidak boleh digunakan jika pada penambahan 2 ml *natrium fosfat dibasa LP* ke dalam 5 ml larutan tidak segera terbentuk endapan kuning ataupun setelah dihangatkan.

Wadah dan penyimpanan Simpan larutan di tempat gelap. Jika selama penyimpanan terbentuk endapan, gunakan beningan.

Amonium molibdat, pereaksi Campur dengan urutan sebagai berikut: 1 bagian volume larutan *amonium molibdat P* 2,5 %, 1 bagian volume larutan *asam askorbat P* 10 % dan 1 bagian volume asam sulfat 3 M; tambahkan 2 bagian volume air. Pereaksi amonium molibdat hanya dapat digunakan dalam 1 hari.

Amonium nitrat P NH_4NO_3 ; BM 80,04; [6484-52-2]; murni pereaksi.

Amonium oksalat P $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4\cdot \text{H}_2\text{O}$; BM 142,11; [6009-70-7]; murni pereaksi.

Amonium oksalat LP Larutkan 3,5 g *amonium oksalat P* dalam air hingga 100 ml.

Amonium persulfat P *Amonium peroksidisulfat*; $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$; BM 228,20; [7727-54-0]; murni pereaksi.

Amonium Reineckat P *Garam Reinecke*; *Amonium tetrasianatodiaminoktromat(III) monohidrat*; $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]\cdot \text{H}_2\text{O}$; BM 354,44; [13573-16-5].

Pemerian Hablur merah tua atau serbuk hablur warna merah.

Kelarutan Larut dalam air dingin, mudah larut dalam air panas. Dalam larutan perlahan-lahan terurai.

Kepekaan Larutkan 50 mg zat dalam 10 ml air. Tambahkan 0,2 ml larutan ini ke dalam 1 ml larutan 10 mg *kolin klorida P* dalam 20 ml air, dan kocok perlahan-lahan: terbentuk endapan yang nyata dalam waktu 5 detik sampai 10 detik.

Amonium sitrat LP Larutkan disertai pendinginan, 500 g *asam sitrat P* dalam campuran 200 ml air dan 200 ml *amonium hidroksida P*. Saring dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Amonium sitrat dibasa P $(\text{NH}_4)_2\text{HC}_6\text{H}_5\text{O}_7$; BM 226,18; [3012-65-5]; murni pereaksi.

Amonium sulfamat P $\text{NH}_4\text{OSO}_2\text{NH}_2$; BM 114,13; [7773-06-0]; murni pereaksi.

Amonium sulfat P $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; BM 132,14; [7783-20-2]; murni pereaksi.

Amonium sulfida LP Jenuhkan sejumlah *amonia LP* dengan *hidrogen sulfida P* dengan cara mengalirkan gas *hidrogen sulfida P* dalam larutan *amonia LP* selama 1 menit. Larutan harus dibuat segar. Larutan ini tidak menjadi keruh dengan penambahan *magnesium sulfat LP* atau *kalsium klorida LP* yang menunjukkan tidak adanya karbonat. Larutan ini tidak boleh digunakan jika terdapat endapan sulfur.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,05%.

Amonium tiosianat P NH_4SCN ; BM 76,12; [1762-95-4]; murni pereaksi.

Amonium tiosianat LP Larutkan 8 g *amonium tiosianat P* dalam air hingga 100 ml.

Amonium vanadat P *Amonium metavanadat P*; NH_4VO_3 ; BM 116,98; [7803-55-6]. Mengandung tidak kurang dari 98 % NH_4VO_3 .

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air dingin; larut dalam air panas dan dalam amonium hidroksida encer.

Kelarutan dalam amonium hidroksida Larutkan 1 g zat dalam campuran 3 ml *amonium hidroksida P* dan 50 ml air hangat: larutan jernih dan tidak berwarna.

Karbonat Pada 500 mg zat tambahkan 1 ml air dan 2 ml *asam klorida encer P*: tidak terbentuk gelembung gas.

Klorida Tidak lebih dari 0,2 %. Larutkan 250 mg zat dalam 40 ml air panas, tambahkan 2 ml *asam nitrat P*, dan biarkan selama 1 jam. Saring, ke dalam filtrat tambahkan 0,5 ml *perak nitrat LP*: larutan tidak lebih keruh dari blangko yang mengandung 0,5 mg klorida.

Sulfat Larutkan 500 mg zat dalam 50 ml air panas, tambahkan 2 ml *asam klorida encer P* dan 1,5 g *hidrosilamin hidroklorida P*. Panaskan pada suhu 60° selama 3 menit, saring, dinginkan dan ke dalam filtrat tambahkan 2 ml *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan dalam waktu 30 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 30 ml air dan 2 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 4), goyang hingga larut, dan alirkan gas *belerang dioksida P* ke dalam larutan hingga reduksi sempurna dan larutan berwarna biru terang. Didihkan perlahan-lahan sambil dialirkan karbondioksida ke dalam larutan untuk menghilangkan kelebihan *belerang dioksida P*, dinginkan, dan titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*.

Tiap ml kalium permanganat 0,1 N setara dengan 11,7 mg NH_4VO_3

Anhidrat asetat P $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; BM 102,09; [108-24-7]; murni pereaksi.

Anhidrida asetat-dioksan LP Tambahkan 1 ml *anhidrat asetat P* pada 50 ml *dioksan P*.

Anhidrida ftalat P $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_3$; BM 148,12; [85-44-9]; murni pereaksi.

Anhidrida perosmat P Gunakan *osmium tetroksida P*.

Anilin P $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$; BM 93,13; [62-53-3]; murni pereaksi.

Anisaldehyda P 4-Metoksibenzaldehida *P*; $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$; BM 136,15; [123-11-5].

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna.

Suhu didih Lebih kurang 248°.

Bobot per ml <991> Lebih kurang 1,119 – 1,123.

Indeks refraksi Antara 1,5725 – 1,5370.

Anisol P $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$; BM 108,14; [100-66-3].

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Indeks bias <1001> 1,5160; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan sejumlah zat yang sesuai (lebih kurang 0,5 μl) ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 30 m, dilapisi dengan fase diam G3. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada suhu 140° dan 300°, atur suhu kolom pada 70° dan naikkan dengan kecepatan 10° per menit hingga 170°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa. Luas puncak anisol tidak kurang dari 99% dari jumlah luas puncak.

Antimon(III) klorida P *antimon klorida P*; SbCl_3 ; BM 228,12; [10025-91-9]; murni pereaksi.

Antimon(III) klorida LP Larutkan 20 g *antimon(III) klorida P* dalam *kloroform P* hingga 100 ml, saring jika perlu.

Antimon triklorida P Gunakan *antimon(III) klorida P*.

Antron P $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}$; BM 194,23; [90-44-8]; murni pereaksi.

Antron LP Larutkan dengan cepat 35 mg *antron P* dalam campuran panas 35 ml air dan 65 ml *asam sulfat P*. Dinginkan segera di dalam tangas es hingga suhu ruang, saring melalui wol kaca. Biarkan larutan pada suhu ruang selama 30 menit sebelum digunakan. Larutan ini harus digunakan dalam waktu 12 jam.

Aprotinin P [9087-70-1] Mengandung 10 - 20 satuan inhibitor tripsin per mg.

L-Arabinosa P $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$; BM 150,1; [87-72-9]; murni pereaksi

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Rotasi jenis Antara +103° sampai +105° (larutan 5% dalam air yang mengandung lebih kurang 0,05 % NH_3).

Arakhidik alkohol P *Eikosan-1-ol*; *arakhidil alkohol* $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}$; BM 289,6; [629-96-9]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 95 % $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}$.

Pemerian Padatan berlemak atau hablur, tidak berwarna.

Arang aktif P *Karbon aktif P*; *karbon dekolorisasi P*; Gunakan *Arang jerap* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Argon P Ar; BM 39,95; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 99,995 % v/v Ar.

Arsen trioksida P As_2O_3 ; BM 197,84; [1327-53-3]; murni pereaksi.

Asam adipat P *Asam heksandioik; asam 1,4 butenadikarboksilat*; $C_6H_{10}O_4$; BM 146,14. [124-04-9]; Mengandung tidak kurang dari 98 % $C_6H_{10}O_4$.

Pemerian Serbuk hablur tidak berwarna sampai putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam sikloheksana; larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam aseton; praktis tidak larut dalam benzen dan dalam eter minyak tanah.

Jarak lebur <1021> Antara 151° dan 155° , jarak awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2° .

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 ml *etanol P*, tambahkan 25 ml air, campur dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga pH 9,5. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,5 N setara dengan 36,54 mg $C_6H_{10}O_4$

Asam aminoasetat P *Glisin*; NH_2CH_2COOH ; BM 75,07. [56-40-6]; Mengandung tidak kurang dari 98,5 % $C_2H_5NO_2$.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Kandungan nitrogen Antara 18,4 dan 18,8 % N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, dengan metode Kjeldahl, menggunakan zat uji yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Zat tak larut Tidak lebih dari 1 mg (0,01%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 10 g zat.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,05 %; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Klorida Tidak lebih dari 100 μg Cl (0,01%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi* menggunakan 1 g zat.

Sulfat Tidak lebih dari 100 μg SO_4 (50 bpj); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi Metode I*, menggunakan 2 g zat.

Logam berat Lebih kurang 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5 ml *asam klorida 1 N* untuk mengasamkan larutan uji. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*

Besi <331> Tidak lebih dari 0,01 mg Fe (10 bpj); lakukan penetapan menggunakan 1 g zat yang dilarutkan dalam 47 ml air yang mengandung 3 ml *asam klorida P*.

Asam p-aminobenzoat P H_2NC_6COOH ; BM 137,14. [150-13-0]; Mengandung tidak kurang dari 98,5 % $H_2NC_6H_4-COOH$

Pemerian Putih atau sedikit kuning; hablur tidak berbau atau serbuk hablur, menjadi tidak berwarna jika terpapar udara atau cahaya

Kelarutan 1 g larut dalam 170 ml air, dalam 9 ml air panas, dalam 8 ml etanol, dan dalam 50 ml eter; mudah larut dalam larutan natrium hidroksida dan dalam larutan karbonat; larut dalam gliserin; agak sukar larut dalam asam klorida encer; sukar larut dalam kloroform.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 5 ml air, aduk sampai larut. Dinginkan dalam tangas es hingga suhu lebih kurang 5° , tambahkan lebih kurang 25 g pecahan es ke dalam tangas es. Titrasi perlahan-lahan dengan *natrium nitrit 0,1 M LV* hingga jika larutan yang dititrasi digoreskan pada *kertas amilum P* terjadi warna biru. Lanjutkan titrasi hingga warna biru menetap jika dibiarkan selama 1 menit.

Tiap ml natrium nitrit 0,1 M setara dengan 13,71 mg $C_7H_7NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Asam 4-amino-3-hidroksi-1-naftalensulfonat P $C_{10}H_9NO_4S$; BM 239,25; [116-63-2]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, berwarna ungu.

Asam-p-aminohipurat P *Asam aminohipurat; N-(4-Aminobenzoil)glisin*; $C_9H_{10}N_2O_3$; BM 194,2; [61-78-9]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, putih atau hampir putih.

Suhu lebur Lebih kurang 200° .

Asam aminohipurat LP Larutkan 3 g *asam fialat P* dan 300 mg *asam p-aminohipurat P* dalam sejumlah *etanol P* hingga 100 ml.

Asam 1,2,4-aminonaftolsulfonat P $C_{10}H_9NO_4S$; BM 239,25

Pemerian Serbuk, putih sampai merah muda kecokelatan lemah.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Kepekaan Larutkan 100 mg zat dalam 50 ml larutan segar *natrium bisulfat P* (1 dalam 5), jika perlu hangatkan sampai larut, saring. Tambahkan 1 ml filtrat ke dalam larutan yang dibuat dengan menambahkan 2 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6), dan 1 ml *Pereaksi Fosfat A* yang tertera pada *Uji Pereaksi* ke dalam 20 ml enceran *Larutan baku fosfat* (1 dalam 100) yang tertera pada *Uji Pereaksi*; terjadi warna biru dalam waktu 5 menit.

Kelarutan dalam larutan natrium karbonat Larutkan 100 mg zat dalam 3 ml *natrium karbonat LP* dan tambahkan 17 ml air; hampir semua larut.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,5%; pada 1 g zat tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* dan pijarkan pada suhu $800 \pm 25^\circ$ hingga bobot tetap; bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Sulfat tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi Metode I*. Panaskan 500 mg zat dengan campuran 25 ml air dan 2 tetes *asam klorida P* pada tangas uap selama 10 menit. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 200 ml dan saring: 20 ml filtrat tidak boleh mengandung lebih dari 0,25 mg ion sulfat.

Asam aminonaftolsulfonat LP Timbang saksama 5 g *natrium sulfat P*; 94,3 g *natrium bisulfat P* dan 700 mg *asam 1,2,4 aminonaftolsulfonat P*, campur. Buat asam aminonaftolsulfonat LP segar pada hari penggunaan dengan melarutkan 1,5 g campuran kering dalam 10 ml air.

Asam 3-aminosalisilat P; $C_7H_7NO_3$; BM 153,14; [570-23-0]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 97% $C_7H_7NO_3$;

Pemerian Serbuk berwarna abu-abu cokelat.

Asam asetat P *Asam asetat 6 N*; Gunakan *Asam Asetat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V atau dengan mengencerkan *asam asetat glasial P* hingga diperoleh kadar akhir asam asetat antara 36,0% - 37,0%.

Asam asetat encer P *Asam asetat 1 N*; Encerkan 60,0 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 ml.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 50 ml zat di atas tangas uap, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam; bobot residu tidak lebih dari 1 mg.

Klorida Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 5 ml zat.

Sulfat Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi Metode I*, menggunakan 10 ml zat.

Logam berat Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji pereaksi*, menggunakan 20 ml zat: uapkan di atas tangas uap hingga kering. Tambahkan 2 ml *asam asetat encer P* pada sisa, encerkan dengan air hingga 25 ml dan tambahkan 10 ml *asam sulfida LP*: warna cokelat yang terjadi tidak lebih tua dari larutan pembanding yang mengandung 0,04 mg timbal dan 2 ml *asam asetat encer P*.

Asam asetat glasial P CH_3COOH ; BM 60,05; [64-19-7]; murni pereaksi.

Asam N-asetilneuraminat P *Asam O-sialat* $C_{11}H_{19}NO_9$; BM 309,3; [131-48-6].

Titik didih Lebih kurang 186° dengan peruraian.

Rotasi jenis Lebih kurang -36° (larutan 1% dalam air).

Asam askorbat P *L-Asam askorbat P*; $C_6H_8O_6$; BM 176,1; [50-81-7]; murni pereaksi.

Pemerian serbuk hablur putih.

Rotasi jenis Lebih kurang +22° (larutan 2% dalam air).

Asam benzoat P C_6H_5COOH ; BM 122,12; [65-85-0]; murni pereaksi.

Asam bis (2-etilheksil)fosfat P *Bis-(2-etilheksil) fosfat*; $[CH_3(CH_2)_3CH(C_2H_5)CH_2]_2.HPO_4$; BM 322,42; [298-07-7].

Mengandung tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105 % $(C_8H_{17})_2.HPO_4$.

Pemerian Cairan kental, kuning muda.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform dan dalam etil asetat.

Indeks bias <1001> Lebih kurang 1,443.

Bobot jenis <981> Lebih kurang 0,997.

Kelarutan dalam pelarut Larutkan 1 bagian volume dalam 9 bagian volume *etil asetat P*, menghasilkan larutan jernih.

Warna Larutan Dalam larutan kloroform *P* (1 dalam 100) memberikan daya serap tidak lebih dari 0,03 pada panjang gelombang 420 nm.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P* (1 dalam 100) dalam *dimetilformamida P* dan titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 N setara dengan 32,24 mg $(C_8H_{17})_2.HPO_4$.

Asam borat P H_3BO_3 ; BM 61,83; [10043-35-3]; murni pereaksi.

Asam borat LP Larutkan 5 g *asam borat P* dalam campuran 20 ml air dan 20 ml *etanol mutlak P*, encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai 250 ml.

Asam bromida P HBr ; BM 80,91; [10035-10-6]; murni pereaksi.

Asam diazobenzensulfonat LP Ke dalam gelas piala berisi 1,57 g *asam sulfanilat P*, yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, tambahkan 80 ml air dan 10 ml *asam klorida encer P*, hangatkan pada tangas uap hingga larut. Dinginkan hingga suhu 15° (sebagian asam sulfanilat akan memisah tetapi akan larut kemudian) dan dengan hati-hati tambahkan 6,5 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 10) sambil terus diaduk, kemudian encerkan dengan air hingga 100 ml.

Asam 3,5-dinitrobenzoat P $C_7H_4N_2O_6$; BM 212,1; murni pereaksi.

Pemerian Hablur hampir tidak berwarna.

Suhu lebur Lebih kurang 206°.

Asam edetat P $C_{10}H_{16}N_2O_8$. BM 292,24; [60-00-4]. Mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 100,5% $C_{10}H_{16}N_2O_8$

Pemerian Serbuk hablur, putih. Melebur pada suhu lebih dari 220° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam larutan alkali hidroksida.

Baku pembanding *Asam Edetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Edetat BPFI*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2 %.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 30 bpj.

Asam nitriloasetat Tidak lebih dari 0,3 %; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan tembaga (II) nitrat, Larutan baku persediaan dan Sistem kromatografi. Lakukan seperti tertera pada uji *Asam nitriloasetat* dalam *Dinatrium Edetat* pada monografi Farmakope Indonesia V.

Larutan baku Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 300 µl *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan tembaga(II) nitrat* sampai tanda, jika perlu sonikasi sampai larut.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan tembaga(II) nitrat* sampai tanda, jika perlu sonikasi sampai larut.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Asam nitriloasetat* dalam *Dinatrium Edetat*: respons puncak asam nitriloasetat dalam *Larutan uji* tidak melebihi perbedaan antara respons puncak asam nitriloasetat dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Besi Tidak lebih dari 50 bpj. Arangkan 3,0 g zat dengan sempurna, panaskan dalam oven pada suhu 500° hingga sebagian besar karbon hilang. Dinginkan, tambahkan 0,15 ml *asam nitrat P* dan panaskan pada suhu 500° hingga semua karbon hilang. Larutkan residu dalam 2 ml campuran volume sama *asam klorida P* dan air, ekstraksi dalam cawan bertutup pada tangas uap selama 10 menit, angkat tutup dan uapkan sampai kering. Larutkan sisa dalam 1 ml *asam asetat 1 N* dan 20 ml air panas, ekstraksi selama 5 menit di atas tangas uap, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 30 ml. Pada 2,0 ml larutan ini tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml, tambahkan lebih kurang 50 mg *amonium persulfat P* dan 3 ml larutan *amonium tiosianat P* (3 dalam 10), campur dan masukkan dalam tabung pembanding warna. Lakukan penetapan dengan cara yang sama terhadap 2,0 ml larutan *besi(III) amonium sulfat P* yang dibuat dengan melarutkan 43,2 mg *besi(III) amonium sulfat P* dalam 10 ml *asam sulfat 2 N* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml, tiap ml setara dengan 5 µg besi. Warna larutan uji tidak lebih intensif dari larutan baku besi.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,4 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 11 ml *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda, jika perlu dinginkan.

Prosedur Timbang saksama 200 mg *kalsium karbonat P* yang telah dikeringkan pada suhu 300° selama 3 jam, dinginkan dalam desikator selama 2 jam dan masukkan ke dalam gelas piala 400 ml. Tambahkan 10 ml air, goyang hingga massa menjadi bubur dan tutup dengan kaca arloji, tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N* dari pipet, goyang sampai larut. Cuci pinggir gelas piala, bagian luar permukaan pipet dan kaca arloji dengan air, encerkan dengan air hingga lebih kurang 100 ml. Sambil diaduk dengan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 3 ml *Larutan uji* dari buret 50 ml. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksi*

naftol P dan lanjutkan titrasi dengan *Larutan uji* hingga berwarna biru. Hitung jumlah dalam g, $C_{10}H_{16}N_2O_8$, dengan rumus:

$$\frac{292,24}{100,09} \left(\frac{0,1W}{V} \right)$$

292,24 dan 100,09 berturut-turut adalah bobot molekul dari asam edetat dan kalsium karbonat; *W* adalah bobot kalsium karbonat dalam mg; *V* adalah volume *Larutan uji* yang digunakan dalam ml.

Asam (etilendinitrilo) tetraasetat P Gunakan *asam edetat P*.

Asam 2-etilheksanoat P $C_8H_{16}O_2$; BM 144,2; [149-57-5].

Pemerian Cairan jernih.

Rotasi optik Lebih kurang 0,91.

Indeks bias Lebih kurang 1,425.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Suntikkan 1 µl larutan yang dibuat sebagai berikut: Suspensikan 200 mg *asam 2-etilheksanoat P* dalam 5 ml air, tambahkan 3 ml *asam klorida encer P* dan 5 ml *heksan P*, kocok selama 1 menit, biarkan memisah dan gunakan lapisan atas. Lakukan kromatografi seperti tertera pada uji *Asam 2-etilheksanoat* dan puncak berikutnya dari pelarut tidak lebih besar dari 2,5 % dari luas puncak utama.

Asam fenoldisulfonat LP Cairan jernih yang dapat berubah menjadi coklat pucat pada penyimpanan. Dibuat dengan memanaskan 3 g *fenol P* dengan 20 ml *asam sulfat P* di atas tangas air selama 6 jam atau dapat dengan mengencerkan larutan yang terdapat dalam perdagangan dengan *asam sulfat P* hingga kadar fenol 15% b/v. Memenuhi uji sebagai berikut:

Sensitifitas terhadap nitrat Uapkan larutan mengandung 0,1 mg *kalium nitrat P* hingga kering pada cawan porselein di atas tangas air. Pada residu yang telah dingin tambahkan 1 ml pereaksi dan diamkan selama 10 menit. Tambah 10 ml air, dinginkan, tambah 10 ml *amonium hidroksida 5 M* dan encerkan dengan air hingga 25 ml: terjadi warna kuning yang nyata jika dibandingkan dengan larutan tanpa kalium nitrat dengan perlakuan sama.

Asam flourida P HF; BM 20,01; [7664-39-3]; murni pereaksi.

Asam folat P Gunakan *Asam Folat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Asam format P HCOOH; BM 46,03; [64-18-6]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 88% HCOOH.

Asam format 96% P *Asam format anhidrat P*; HCOOH; BM 46,03; murni pereaksi.

Asam format anhidrat P Gunakan *asam format* 96% *P*.

Asam fosfat P *Asam ortofosfat P*; H_3PO_4 ; BM 98,00; [7664-38-2]; murni pereaksi.

Asam fosfomolibdat P lebih kurang $20\text{MoO}_3 \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot 51\text{H}_2\text{O}$; BM 3939,48; [11104-88-4]; murni pereaksi.

Asam fosfomolibdat LP Larutkan 20 g *asam fosfomolibdat P* dalam *etanol P* hingga 100 ml. Saring, gunakan hanya filtrat jernih.

Asam ftalat P $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$; BM 166,13. [88-99-3]; murni pereaksi.

Asam heptansulfonat P $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$; BM 180,26; murni pereaksi.

Asam p-hidroksibenzoat P $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$; BM 138,12; [99-96-7]; Mengandung tidak kurang dari 97 % $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$.

Pemerian Hablur putih.

Jarak lebur <1021> 216° dengan rentang 2° .

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg masukkan ke dalam wadah yang sesuai, dan dilarutkan dalam 50 ml *aseton P*. Tambahkan 100 ml air, campur, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,5 N setara dengan 69,06 mg $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$

Asam hipofosfit P, 50 % HPH_2O_2 ; BM 66,00; [6303-21-5]. Mengandung tidak kurang dari 48% HPH_2O_2

Pemerian Cairan tidak berwarna hingga kuning pucat.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol.

Penetapan kadar Ukur saksama lebih kurang 4 ml, encerkan dengan 25 ml air, tambahkan *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 66,00 mg HPH_2O_2

Klorida Tambahkan 0,2 ml pada campuran 10 ml *perak nitrat LP* dan 5 ml *asam nitrat P* dan panaskan hingga tidak lagi terbentuk uap cokelat: tidak terjadi residu putih yang tidak larut.

Fosfat Encerkan 1 ml dengan air hingga 50 ml; buat agak alkali dengan *amoniasia LP*, saring jika terbentuk endapan dan tambahkan pada filtrat 5 ml *magnesiasia campur LP*: tidak lebih dari sedikit endapan terbentuk dalam 5 menit.

Asam iodat P HIO_3 ; BM 175,91; [7782-68-5]; murni pereaksi.

Asam iodida P HI ; BM 127,91; [10034-85-2]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang 47,0% HI .

Asam kalkonkarboksilat P *Asam 2-naftalen karboksilat; 3-Hidroksi-4-[(2-hidroksi-4-sulfo-1-naftalen)azo] asam kalkon-3-karboksilat; Kal merah; $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$* ; BM 438,42; murni pereaksi.

Asam kalkonkarboksilat campur P Campur 1 bagian *asam kalkonkarboksilat P* dan 99 bagian *natrium klorida P*. Lakukan penetapan sebagai berikut:

Kepekaan terhadap kalsium Larutkan 50 mg zat dalam campuran 2 ml *natrium hidroksida 10 N* dan 100 ml air: terjadi warna biru. Tambahkan 1 ml larutan *magnesium sulfat P 1 %* dan 0,1 ml larutan *kalsium klorida P 0,15 %*: terjadi warna ungu. Tambahkan 0,1 ml *dinatrium edetat 0,01 M LV*: terjadi warna biru murni.

Asam di-10-kamfersulfonat P $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$; BM 232,30; [35963-20-3].

Pemerian Serbuk atau hablur putih atau hampir putih. Inaktif optik.

Suhu lebur <1021> Terurai pada lebih kurang 199° .

Asam klorida P HCl ; BM 36,46; [7647-01-0]; murni pereaksi.

Asam klorida encer P 10%; Buat campuran 226 ml *asam klorida P* dengan air secukupnya hingga 1000 ml.

Asam klorida-etanol LP Encerkan 85 kali ml *asam klorida P* dengan *etanol P* hingga 1000 ml. Untuk memperoleh larutan x N.

Asam klorida-metanol LP Encerkan 85 kali x ml *asam klorida P* dengan *metanol P* hingga 1000 ml. Untuk memperoleh larutan x N.

Asam klorida bertimah P Gunakan asam klorida bertimah dengan kadar arsen yang rendah atau buat dengan penambahan 1 ml *timah(II) klorida LP* pada 100 ml *asam klorida P*.

Asam kloroasetat P $\text{C}_2\text{H}_3\text{ClO}_2$; BM 94,50; [79-11-8].

Pemerian Hablur mudah melebur, tidak berwarna.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 62° .

Asam kloroplatinat P *Asam kloroplatinat heksahidrat; $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$* ; BM 517,90; [18497-13-7]; murni pereaksi.

Asam kolat P $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5$; BM 408,58. Mengandung tidak kurang dari 98% $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5$.

Pemerian Serbuk hablur, lempengan tidak berwarna atau putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam asam asetat glasial; larut dalam etanol dan dalam aseton.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 20 ml air dan 40 ml *etanol P*, tutup dengan kaca arloji, dan panaskan hati-hati di atas tangas uap sampai larut sempurna. Dinginkan, tambahkan 5 tetes *fenoltalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida*

0,1 N LV hingga warna merah muda stabil selama 15 detik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida setara dengan 40,86 mg C₂₄H₄₀O₅

Suhu lebur <1021> Antara 197° dan 202°.

Rotasi jenis <1081> Tidak kurang dari +37°, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* (2 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 140° selama 4 jam.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1 %; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Asam kromotropat P *Asam 4,5-dihidroksi-2,7-naftaleindisulfonat*; C₁₀H₈O₈S₂·2H₂O; BM 356,33; [148-25-4]; murni pereaksi.

Asam kromotropat LP Larutkan 50 mg *asam kromotropat P* atau garam natriumnya dalam 100 ml *asam sulfat P* 25 % yang dapat dibuat dengan menambahkan 75 ml *asam sulfat P* ke dalam 33,3 ml air dengan hati-hati.

Asam laktat P Gunakan *Asam Laktat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Asam metafosfat P HPO₃; BM 79,98; [37267-86-0]; murni pereaksi.

Asam metafosfat-asetat LP Larutkan 15 g *asam metafosfat P* dalam 40 ml *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan air hingga 500 ml. Simpan di tempat dingin, gunakan dalam 2 hari.

Asam metanosulfonat P CH₄O₃S; BM 96,11; [75-75-2]; murni pereaksi.

Asam α-metoksifenilasetat P *Asam metoksifenilasetat P*; C₉H₁₀O₃; BM 166,2; [7021-09-2]; murni pereaksi.

Asam α-metoksifenilasetat LP Larutkan 2,7 g *asam α-metoksifenilasetat P* dalam 6 ml *tetrametilamonium hidroksida LP* dan tambahkan 20 ml *etanol mutlak P*. Simpan dalam wadah polietilen.

Asam molibdat P *Asam molibdat* 85 %; [7782-91-4]; murni pereaksi.

Asam nitrat P HNO₃; BM 63,01; [7697-37-2]; murni pereaksi.

Asam nitrat berasap P *Asam nitrat* 90%; HNO₃; BM 63,01; [7697-37-2]; gunakan kualitas asam nitrat 90%.

Asam nitrat encer P (10% HNO₃); [7697-37-2]. Encerkan 105 ml *asam nitrat P* dengan air hingga 1000 ml.

Asam nitrilotriasetat P N(CH₂COOH)₃; BM 191,14; [139-13-9]; murni pereaksi.

Asam oksalat P H₂C₂O₄·2H₂O; BM 126,07; [6153-56-6]; murni pereaksi.

Asam oksalat LP Larutkan 6,3 g *asam oksalat P* dalam air hingga 100 ml.

Asam ortofosfat P Gunakan *asam fosfat P*.

Asam osmat P Gunakan *osmium tetroksida P*.

Asam pentanoat P Gunakan *asam valerat P*.

Asam perklorat P *Asam perklorat P* 70%; HClO₄; BM 100,46; [7601-90-3]. Mengandung HClO₄ antara 70,0% dan 73,0% (12 N); murni pereaksi.

Pemerian Cairan bersifat korosif.

Bobot jenis Lebih kurang 1,7.

Asam perklorat P, 60% HClO₄; BM 100,46. Mengandung HClO₄ antara 60,0% - 62,0%.

Asam pikrat P 2,4,6-Trinitrofenol; *Trinitrofenol*; C₆H₂(OH)(NO₂)₃-1,2,4,6; BM 229,10; [88-89-1]; murni pereaksi.

Asam pikrat LP Gunakan *trinitrofenol LP*.

Asam pikrolonat P 3 Metil-4-nitro-1-(p-nitrofenil)-5-pirazolona; C₁₀H₈N₄O₅; BM 264,19; [550-74-3]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur kuning atau kuning kecokelatan.

Suhu lebur <1021> Antara 115°-117°.

Sisa pemijaran Dapat diabaikan, gunakan 200 mg zat. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Kepekaan Larutkan 25 mg zat dalam 10 ml air hangat yang mengandung 0,1 ml *asam asetat glasial P*. Pada 1 ml larutan ini ditambahkan 1 ml larutan *kalsium klorida P* 0,04 % yang sebelumnya telah dipanaskan hingga suhu 60°: terbentuk endapan dalam waktu 5 menit.

Asam salisilat P Gunakan *Asam Salisilat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Asam selenit P H₂SeO₃; BM 128,97; [7783-00-8]. Mengandung tidak kurang dari 93 % H₂SeO₃.

Pemerian hablur tidak berwarna atau putih, mengembang dalam udara kering dan higroskopik dalam udara lembab.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca,

dan larutkan dalam 50 ml air. Tambahkan 10,0 ml larutan *kalium iodida P* (3 dalam 10) dan 5 ml *asam klorida P*, campur, tutup labu dan biarkan selama 10 menit. Encerkan dengan 50 ml air, tambahkan 3 ml *kanji LP*, dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga warna tidak lagi berubah; kemudian titrasi dengan *iodium 0,1 N LV* hingga warna biru. Kurangi volume larutan *iodium 0,1 N* dari volume *natrium tiosulfat 0,1 N* untuk memperoleh volume *natrium tiosulfat 0,1 N* setara dengan asam selenit.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N setara dengan 3,225 mg H₂SeO₃

Zat tak larut Larutkan 1 g dalam 5 ml air: larut sempurna dan jernih.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1,0 mg (0,01%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 10 g zat.

Selenat dan sulfat Larutkan 500 mg dalam 10 ml air dan tambahkan 0,1 ml *asam klorida P* dan 1 ml *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan atau tidak terbentuk endapan selama 10 menit.

Asam silikat P SiO₂.xH₂O (anhidrat); BM 60,08; [1343-98-2].

Pemerian Serbuk putih, amorf.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam asam, larut dalam larutan alkali kuat panas.

Sisa pemijaran Tidak kurang dari 80,0 %; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Zat tak menguap dengan asam flourida Tidak lebih dari 0,2 %; panaskan 500 mg dengan 1 ml *asam sulfat P* dan 10 ml *asam flourida P* dalam krus platina hingga kering, dan pijarkan sampai bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 1,0 mg.

Klorida Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 1 g zat.

Sulfat Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi* dengan mendidihkan 2 g zat dengan 20 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 40), saring, netralkan filtrat dengan *amonias LP*, dan encerkan dengan air hingga 20,0 ml. 10,0 ml larutan menunjukkan tidak lebih dari 0,1 mg SO₄.

Logam berat Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi* dengan mendidihkan 2,5 g dengan 50 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 10) selama 5 menit, saring selagi panas, dan uapkan filtrat di atas tangas uap sampai kering. Ambil residu, masukkan dalam 20 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 500), ekstraksi selama 5 menit, dinginkan, tambahkan air hingga 100 ml, dan saring. Pada 40 ml filtrat tambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: warna yang dihasilkan tidak lebih gelap dari yang diperoleh dengan menambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP* pada pembandingan yang mengandung 0,03 mg Pb.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj; pada 20 ml filtrat yang diperoleh dari uji *Logam berat* tambahkan 1 ml *asam klorida P*, dan encerkan dengan air hingga 47 ml: larutan menunjukkan tidak lebih dari 0,015 mg Fe.

Asam sitrat P Gunakan *Asam Sitrat Monohidrat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Asam sitrat anhidrat P C₆H₈O₇; BM 192,12; [77-92-9]; murni pereaksi.

Asam sulfamat P HSO₃NH₂; BM 97,09; [5329-14-6]; murni pereaksi.

Asam sulfanilat P p-NH₂C₆H₄SO₃H.H₂O; BM 191,21; [121-57-3]; murni pereaksi.

Asam sulfat P H₂SO₄; BM 98,08; [7664-93-9]; murni pereaksi. Mengandung 98 % H₂SO₄.

Asam sulfat LP Tambahkan sejumlah *asam sulfat P* yang telah diketahui kadarnya ke dalam air secukupnya agar kadar akhir H₂SO₄ antara 94,5 % - 95,5 %.

[Catatan Karena kadar asam dapat berubah jika dibiarkan atau jika sering digunakan, kadar harus seringkali ditetapkan, dan jika kadar larutan lebih dari 95,5 % atau kurang dari 94,5 % harus dibuang.]

Asam sulfat berasap P H₂SO₄ bebas SO₃; [8014-95-7]. Kandungan nominal 15%, 20% atau 30% bebas SO₃; murni pereaksi (mengandung antara 15,0% - 18,0 %, antara 20,0 % - 23,0 % atau antara 30,0 % - 33,03% bebas SO₃).

Asam sulfat bebas nitrogen P H₂SO₄; BM 98,08; [7664-93-9]; murni pereaksi.

Asam sulfat encer P (10%) Tambahkan secara hati-hati 57 ml *asam sulfat P* ke dalam lebih kurang 100 ml air, dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Asam sulfat etanol LP Larutan yang dibuat dengan cara menambahkan hati-hati 54 kali x ml *asam sulfat P* kepada volume sama *etanol P* 96% dan encerkan dengan *etanol P* 96% hingga 1000 ml, hingga diperoleh larutan dengan kadar x M.

Jika diperlukan asam sulfat etanol dalam persen, dianjurkan menggunakan asam sulfat diencerkan dengan *etanol P* 96% hingga dihasilkan persentase v/v asam sulfat yang diperlukan.

Asam sulfat-formaldehida LP Campurkan 2 ml *formaldehida LP* dengan 100 ml *asam sulfat P* (96%).

Asam sulfida P Gunakan *hidrogen sulfida P*.

Asam sulfit P H₂SO₃; BM 82,08; [7782-99-2]; murni pereaksi. Larutan belerang dioksida P dalam air.

Asam sulfosalisilat P C₆H₃(COOH)(OH)(SO₃H)-1,2,5.2H₂O; BM 254,22; [97-05-2]; murni pereaksi.

Asam tanat P *Tanin P* [1401-55-4]; murni pereaksi.

Asam tanat LP Larutkan 1 g *asam tanat P* dalam 1 ml *etanol P*, dan encerkan dengan air hingga 10 ml. Larutan dibuat segar.

Asam tartrat P $\text{H}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$; BM 150,09; murni pereaksi.

Asam tioglikolat P HSCH_2COOH ; BM 92,12; [68-11-1].

Pemerian Cairan tidak berwarna atau hampir tidak berwarna; bau tidak enak yang kuat.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air; larut dalam etanol.

Kepekaan Campur 1 ml dengan 2 ml *amonium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga 20 ml. Tambahkan 1 ml larutan ini ke dalam campuran 20 ml air dan 0,1 ml enceran *besi(III) klorida LP* (1 dalam 100) dan tambahkan 5 ml *amonias LP*: terjadi warna merah muda terang.

Asam p-toluat P $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$; BM 136,15; [99-94-5]. Mengandung tidak kurang dari 98 % $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air panas, sangat mudah larut dalam etanol dan dalam eter.

Jarak lebur $181 \pm 2^\circ$.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 650 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 125 ml *etanol P*, tambahkan 25 ml air dan kocok. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,5 N setara dengan 68,07 mg $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$

Asam p-toluensulfonat P $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$; BM 190,22; [6192-52-2]; murni pereaksi.

Asam p-toluensulfonat LP Larutkan 2 g *asam p-toluensulfonat P* dalam 10 ml campuran 7 bagian *aseton P* dan 3 bagian air.

Asam trikloroasetat P CCl_3COOH ; BM 163,39; [76-03-9]; murni pereaksi.

Asam valerat P *asam pentanoat P*; $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$; BM 102,13; [109-52-4]. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan dalam wadah yang sesuai, tambahkan 30 ml air, campur. Tambah 40 ml air, campur. Tambah *fenoltalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 10,21 mg $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$

Asetaldehida P *Etanal P*, *asetat aldehida P*; CH_3CHO ; BM 44,05; [75-07-0]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Kelarutan Bercampur dengan air dan dengan etanol.

Asetat aldehida P Gunakan *asetaldehida P*.

Asetilaseton P *2,4-Pentanadion P*, *Diasetilmetan P*; $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$; BM 100,12; [123-54-6]; Mengandung tidak kurang dari 98 % $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna hingga kuning lemah, mudah terbakar.

Kelarutan Larut dalam air, bercampur dengan etanol, dengan kloroform, dengan aseton, dengan eter dan dengan asam asetat glasial.

Indeks bias $<1001>$ Antara 1,4505 - 1,4525; lakukan penetapan pada suhu 20° .

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* $<931>$. Suntikkan ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,83 m berisi bahan pengisi 10 % fase diam *G* pada partikel penunjang *SIA*. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 250° dan 310° . Atur suhu kolom dari 50° hingga 220° dengan kenaikan kecepatan 8° per menit. Gunakan helium sebagai gas pembawa.

Asetilaseton LP Pada 100 ml larutan *natrium karbonat anhidrat P* 13,3 %, tambahkan 4 ml *asetilaseton P* dan kocok sampai larut. Larutan dibuat segar sebelum digunakan.

Asetil klorida P CH_3COCl ; BM 78,50; [75-36-5]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna; bau kuat menusuk; terurai dalam air dan etanol.

Kelarutan Bercampur dengan benzen dan dengan kloroform.

Bobot jenis $<981>$ Lebih kurang 1,1 g.

N-Asetil-L-tirosin etil ester P $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$; BM 251,28; lakukan penetapan kesesuaian bahan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Kimotripsin*.

Aseton P CH_3COCH_3 ; BM 58,08; [67-64-1]; murni pereaksi.

Asetonitril P *Metil sianida P*; CH_3CN ; BM 41,05; [75-05-8]; murni pereaksi.

Asetonitril fosfat LP [*Catatan Komposisi ini sangat kritis, prosedur harus diikuti dengan tepat.*] Tambahkan 69,99 g *natrium fosfat monobasa 0,1 M* yang sudah diatur pada pH 2,0 dengan *asam ortofosfat P* pada 23,96 g *asetonitril LC P*.

Asetonitril LC P Asetonitril yang digunakan untuk kromatografi cair mengandung tidak kurang dari 99,8% $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, dan memenuhi syarat transmitans tidak kurang dari 98% pada 240 nm, gunakan air pada sel pembanding.

Atropin sulfat P $C_{34}H_{46}N_2O_6H_2SO_4 \cdot H_2O$; BM 694,84; [5908-99-6].

Pemerian Serbuk hablur, hablur tidak berwarna atau putih.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 195°.

Azo violet P Gunakan *Lembayung azo P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Barbital natrium P *Barbiton natrium P*; *Natrium 5,5-dietil-barbiturat*; $C_8H_{11}N_2NaO_3$; BM 206,2; [144-02-5]; murni pereaksi.

Barbiton natrium P Gunakan *barbital natrium P*.

Barium hidroksida P $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$; BM 315,46; [12230-71-6]; murni pereaksi.

Barium hidroksida LP Larutan jenuh *barium hidroksida P* dalam air yang baru dididihkan. Larutan dibuat segar.

Barium karbonat P $BaCO_3$; BM 197,3; murni pereaksi.

Barium klorida P $BaCl_2 \cdot 2H_2O$; BM 244,26; [10326-27-9]; murni pereaksi.

Barium klorida LP Larutkan 12 g *barium klorida P* dalam air hingga 100 ml.

Barium nitrat P $Ba(NO_3)_2$; BM 261,34; [10022-31-8]; murni pereaksi.

Barium nitrat LP Larutkan 6,5 g *barium nitrat P* dalam air hingga 100 ml.

Barium sulfat P $BaSO_4$; BM 233,4; murni pereaksi.

Belerang P Gunakan *Belerang Endap* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Belerang dioksida P SO_2 ; BM 64,06; [7446-09-5]. Mengandung tidak kurang dari 97,0 % volume SO_2 .

Pemerian Berupa gas, tidak berwarna; tidak mudah terbakar; berbau gas seperti belerang terbakar. Pada tekanan tinggi terkondensasi berupa cairan tidak berwarna dan mendidih pada suhu 10°, dengan bobot jenis 1,5.

Kelarutan Pada suhu 20° dan tekanan normal, lebih kurang 36 bagian larut dalam 1 bagian air dan 114 bagian larut dalam 1 bagian etanol. Larut dalam eter dan dalam kloroform.

[Catatan *Belerang dioksida* beracun, banyak digunakan dalam bidang farmasi dalam bentuk gas dan yang tertulis di bawah ini dimaksudkan untuk kegunaan tersebut. Tetapi oleh karena selalu dikemas di bawah tekanan, maka spesifikasi berikut ini ditujukan untuk pengujian zat dalam bentuk cairan.]

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0 %; lakukan penetapan dengan hati-hati untuk menghindari

penyerapan uap air; gunakan 3 g zat (lebih kurang 2,1 ml) masukkan ke dalam labu yang sesuai dan tambahkan 20 ml *piridina anhidrat P*.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 25 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut; Masukkan 300 g zat (lebih kurang 209 ml) ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml yang telah ditara. Biarkan cairan menguap dengan sendirinya di dalam lemari asam. Apabila penguapan telah selesai, alirkan udara kering yang telah disaring ke dalam labu sampai bau belerang dioksida hilang, timbang labu. Tidak lebih dari 7,5 mg.

Asam sulfat Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut; Ke dalam labu yang mengandung sisa yang diperoleh pada uji *Sisa yang tidak menguap*, tambahkan 25 ml air, yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *merah metil LP*. Goyang labu dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N*; diperlukan tidak lebih dari 1,3 ml.

Penetapan kadar Kumpulkan 100,0 ml gas belerang dioksida di atas raksa, dan catat suhu contoh dan tekanan di atasnya. Tambahkan secara perlahan-lahan 50,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N* ke dalam ruang udara di atas raksa dan serapkan contoh ke dalam larutan dengan cara mengocok. Apabila penyerapan telah sempurna, pindahkan larutan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml dan tambahkan 3 ml *kanji LP* dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV* sampai larutan berwarna biru pucat.

Tiap ml iodium 0,1 N

setara dengan 1,094 ml SO_2 pada suhu 0° dan tekanan 760 mm Hg

Wadah dan penyimpanan Dalam tabung silinder.

Benzaldehida P C_7H_6O ; BM 106,12; [100-52-7]. Mengandung tidak kurang dari 98 % C_7H_6O .

Pemerian Cairan tidak berwarna, menyerupai minyak amandel; membiaskan cahaya dengan kuat.

Kelarutan Larut dalam air; bercampur dengan etanol, dengan eter, dengan minyak menguap dan dengan minyak lemak.

Bobot jenis <981> Antara 1,041 dan 1,046.

Indeks bias <1001> Antara 1,5540 dan 1,5465; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Asam hidrosianat Kocok 0,5 ml dengan 5 ml air, tambahkan 0,5 ml *natrium hidroksida LP* dan 0,1 ml *besi(II) sulfat LP* dan hangatkan hati-hati. Tambahkan *asam klorida P* sedikit berlebih; tidak terjadi warna biru kehijauan atau terbentuk endapan biru dalam waktu 15 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 ml dalam botol timbang bersumbat kaca yang telah ditara. Longgarkan sumbat, pindahkan botol timbang dan isinya ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml berisi 25 ml larutan *hidrosilamina hidroklorida* yang dibuat dengan melarutkan 34,7 g *hidrosilamina hidroklorida P* dalam 160 ml air, tambahkan *etanol P* hingga 1000 ml, netralkan dengan penambahan *natrium hidroksida LP* dan indikator *biru bromfenol LP*. Bilas bagian dalam labu dengan 50 ml pereaksi ini. Diamkan 10 menit,

tambahkan 1 ml *biru bromofenol LP*, dan titrasi asam klorida yang dibebaskan dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 106,1 mg C₇H₆O

Benzalkonium klorida P Gunakan *Benzalkonium Klorida* seperti tertera monografi Farmakope Indonesia V.

Benzen P C₆H₆; BM 78,11; [71-43-2]; murni pereaksi.

Benzen 1,3-diol P Gunakan *resorsinol P*.

Benzensulfonil klorida P C₆H₅SO₂Cl; BM 176,62; [98-09-9].

Pemerian Cairan seperti minyak, tidak berwarna. Membeku pada suhu 0°.

Kelarutan Tidak larut dalam air dingin; larut dalam etanol dan dalam eter.

Jarak lebur <1021> Antara 14° dan 17°.

Jarak didih Antara 251° dan 252°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Benzil benzoat P C₆H₅CO₂.CH₂.C₆H₅; BM 212,3

Pemerian Cairan seperti minyak.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 20°.

Bobot per ml <991> Lebih kurang 1,12 g.

Benziltrimetilamonium klorida P

C₆H₅CH₂N(CH₃)₃Cl; BM 185,69; [56-93-9]. Tersedia sebagai larutan 60%, mengandung 59,5% sampai 60,5%.

Pemerian Larutan, jernih, tidak berwarna, atau tidak lebih dari kuning lemah.

Penetapan kadar Pipet 2 ml ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan air sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml, tambahkan lebih kurang 30 ml air, kemudian 0,25 ml *diklorofluoresein LP* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 18,57 mg C₆H₅.CH₂N(CH₃)₃Cl

Benzofenon P (C₆H₅)₂CO; BM 182,22; [119-61-9].

Pemerian Serbuk hablur putih.

Jarak lebur <1021> Antara 47° dan 49°.

Benzoil klorida P C₆H₅COCl; BM 140,57; [98-88-4]; murni pereaksi.

Benzoil peroksida P C₁₄H₁₀O₄; BM 242,2.

Pemerian Granul putih atau hampir putih; setelah dikeringkan suhu lebur lebih kurang 104°. Untuk keamanan benzoil peroksida disimpan di tempat lembab dengan lebih kurang 23% b/b air.

Besi tereduksi P Fe; BM 55,847. Mengandung tidak kurang dari 93 % Fe.

Pemerian Serbuk halus abu-abu.

Kelarutan Tidak larut dalam air, larut dalam asam encer. Jika terpapar di udara dan lembab akan teroksidasi.

Zat tak larut dalam asam sulfat Tidak lebih dari 0,5 %. Pada 1 g zat tambahkan 25 ml *asam sulfat encer P* dan hangatkan di atas tangas uap hingga gas yang terbentuk hilang, saring. Kumpulkan residu yang tak larut pada saringan, cuci dengan *asam sulfat P* 2%, kemudian dengan air, keringkan pada 105° dan timbang.

Nitrogen Tidak lebih dari 30 bpj. Ke dalam labu destilasi berisi 2 ml *asam sulfat P* dan 30 ml air tambahkan sejumlah 1,5 g zat, dinginkan dan tambahkan 20 ml air dan 50 ml larutan *natrium hidroksida P* (4 dalam 10). Destilasi perlahan-lahan lebih kurang 40 ml ke dalam 5 ml air yang mengandung 1 tetes *asam klorida encer P*. Pada destilat tambahkan 2 ml *natrium hidroksida LP* dan 2 ml *raksa(II) kalium iodida alkalis LP*: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari larutan yang diperoleh dari 0,12 mg *amonium klorida P* (0,03 mg N) dan 500 mg zat uji yang diperlakukan sama dengan cara diatas.

Sulfida Ke dalam labu 150 ml yang berisi 1 g zat tambahkan 20 ml *asam sulfat encer P*: gas yang terbentuk tidak membuat kertas *timbal(II) asetat P* menjadi hitam dalam 2 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 300 ml, tambahkan 50 ml *asam sulfat encer P* dan tutup dengan penutup berkatup yang dibuat dengan memasukkan pipa kaca yang dihubungkan dengan sepotong kecil pipa karet dengan celah pada sisinya dan sebuah pengaduk kaca yang dimasukkan dalam ujung lainnya, yang dirancang agar gas dapat dibebaskan tetapi udara tidak dapat masuk ke dalamnya. Panaskan di atas tangas uap hingga besi larut. Dinginkan larutan, encerkan dengan 50 ml air bebas karbon dioksida, tambahkan 2 tetes *ortofenantrolin LP* dan titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV* hingga warna merah berubah menjadi biru lemah.

Tiap ml serium(IV) sulfat 0,1 N setara dengan 5,585 mg besi

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

Besi(III) amonium sitrat P Mengandung Fe antara 16,5% dan 18,5%.

Pemerian Sisik tipis tembus cahaya atau butiran berwarna merah atau serbuk kuning kecokelatan; meleleh dan terurai oleh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Besi sitrat Larutkan 250 mg zat dalam 25 ml air tambahkan 1 ml *kalium heksasianoferat(II) LP*: tidak terbentuk endapan biru.

Tartrat Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air; tambahkan 1 ml *kalium hidroksida LP*, didihkan untuk mengendapkan *besi(III) hidroksida*, jika perlu tambahkan lagi *kalium hidroksida LP*, untuk mengendapkan semua besi, saring dan filtrat dibuat

sedikit asam dengan *asam asetat glasial P*. Tambahkan 2 ml *asam asetat glasial P*, dan biarkan selama 24 jam: tidak terbentuk endapan berupa hablur putih.

Timbal <401> Tidak lebih dari 20 bpj. Larutkan 1,0 g zat dalam 30 ml air, tambahkan 5 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 21), dididihkan perlahan-lahan selama 5 menit: 20 ml larutan menunjukkan tidak lebih dari 0,008 mg Pb.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 25 ml air dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 4 g *kalium iodida P*, sumbat labu, dan biarkan dalam gelap selama 15 menit. Tambahkan 100 ml air, dan titrasi iodium bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* dengan penambahan 3 ml *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir titrasi. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 5,585 mg Fe*

Besi(II) amonium sulfat P $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; BM 392,14; [7783-85-9]; murni pereaksi.
Simpan terlindung dari cahaya.

Besi(III) amonium sulfat P $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$; BM 482,19; [7783-83-7]; murni pereaksi.

Besi(III) amonium sulfat LP Larutkan 8 g *besi(III) amonium sulfat P* dalam air hingga 100 ml.

Besi(III) klorida P *Feri klorida P*; $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; BM 270,29; [10025-77-1]; murni pereaksi.

Besi(III) klorida LP Larutkan 9 g *besi(III) klorida P* dalam air hingga 100 ml.

Besi(III) klorida heksahidrat P Gunakan *Besi(III) klorida P*.

Besi(III) nitrat P $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$; BM 404,0; [10421-48-4]; murni pereaksi.

Besi(III) nitrat LP Larutan *besi (III) nitrat P* 0,1% dalam *asam nitrat* 0,1%.

Besi(II) sulfat P $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; BM 278,01; [7782-63-0]; murni pereaksi.

Besi(II) sulfat LP Larutkan 8 g hablur jernih *besi(II) sulfat P* dalam lebih kurang 100 ml air yang baru dididihkan dan didinginkan. Larutan dibuat segar.

Betametason P Gunakan *Betametason* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Betanaftol P Gunakan *2-naftol P*.

Betanaftol LP Gunakan *2-naftol LP*.

Bifenil P $\text{C}_{12}\text{H}_{10}$; BM 154,21; [92-52-4].

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, tidak berwarna sampai putih.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter.

Jarak lebur <1021> Antara 68° dan 72°.

Titik didih Lebih kurang 254°.

2,2'-Bipiridina P α, α' -Dipiridil P; $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$; BM 156,18; [366-18-7].

Pemerian Serbuk hablur, putih atau merah muda.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 69°.

Titik didih Lebih kurang 272°.

Kepekaan

Larutan A Larutkan 350 mg *besi(II) amonium sulfat P* dalam 50 ml air yang mengandung 1 ml *asam sulfat P*, dan tambahkan 500 mg *hidrazin sulfat P*, tambahkan air hingga 500 ml. Encerkan larutan ini dengan air dengan perbandingan 1 dalam 100 ml.

Larutan B Larutkan 8,3 g *natrium asetat P* dan 12 ml *asam asetat glasial P* dalam air hingga 100 ml. Tambahkan 1 ml larutan (1 dalam 1000) ke dalam campuran 10 ml air, 1 ml *Larutan A* dan 1 ml *Larutan B*: segera terjadi warna merah muda.

Kelarutan 100 mg zat larut sempurna dalam 10 ml air.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Biru asam 90 P CI 42655; *Biru berlin koomasi G*; $\text{C}_{47}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}_2$; BM 854.

Pemerian Serbuk cokelat tua dengan lembayung kemilau; beberapa partikel mempunyai kilat logam.

Identifikasi Serapan jenis A(1%, 1 cm) dari larutan 0,001% dalam larutan *Dapar fosfat pH 7,0* pada 577 nm: tidak kurang dari 500.

Biru bromofenol P Gunakan *Biru bromofenol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru bromofenol LP Larutkan 100 mg *biru bromofenol P* dalam 100 ml *etanol encer P*, saring jika perlu.

Biru bromokresol P Gunakan *Biru bromokresol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru bromokresol LP Gunakan *Hijau bromokresol LP*.

Biru bromotimol P Gunakan *Biru bromotimol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator* dalam *Pereaksi, Indikator dan Larutan*.

Biru bromotimol LP Larutkan 100 mg *biru bromotimol P* dalam 100 ml *etanol encer P*, saring jika perlu.

Biru dekstran 2000 P Dibuat dari dekstran yang mempunyai bobot molekul rata-rata lebih kurang 2×10^6 dengan penambahan kromofor polisiklik yang memberikan warna biru. Tingkat substitusinya adalah 0,017. Dekstran beku-kering larut mudah dan sempurna

dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%. Memenuhi uji serapan cahaya sebagai berikut: larutan 0,1% b/v dalam *dapar fosfat pH 7* menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 280 nm.

Biru hidroksi naftol LP Gunakan *Gerusan biru hidroksi naftol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru metilena P $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$; BM 373,90; [61-73-4]. Mengandung tidak kurang dari 85%.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, warna hijau gelap, mengkilat seperti perunggu.

Kelarutan Satu gram zat larut dalam 25 ml air dan lebih kurang 65 ml etanol. Larut dalam kloroform.

Biru metilena LP Larutkan 125 mg *biru metilen P* dalam 100 ml *etanol P*, encerkan dengan *etanol P* hingga 250 ml.

Biru metiltimol P [3*H*-2,1-Benzosatiol-3-ilidinbis(6-hidroksi-5-isopropil-2-metil-m-fenilin)metilennitrilo] tetra- asam asetat *S,S*-garam tetranatrium dioksida; $C_{37}H_{40}N_2Na_4O_{13}S$; BM 845; [1945-77-3]; murni pereaksi.

Perubahan warna Dengan kalsium dalam larutan alkali memberikan warna biru, dengan dinatrium edetat berlebih larutan berwarna kelabu.

Biru metiltimol P, Campuran Campuran yang terdiri dari 1 bagian *biru metiltimol P* dan 100 bagian *kalium nitrat P*.

Biru oraset B P Gunakan *Biru oraset B P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru oraset B LP Larutan *Biru oraset B P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 200).

Biru tetrazolium P (3,3'-(3,3'-Dimetoksi[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis[2,5-difenil-2*H*-tetrazolium] diklorida); $C_{40}H_{32}Cl_2N_8O_2$; BM 727,64; [1871-22-3]

Pemerian Hablur kuning jeruk.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam kloroform dan dalam metanol; tidak larut dalam aseton dan dalam eter.

Kelarutan dalam metanol Larutkan 1 g zat dalam 100 ml *metanol P*; jernih.

Warna Ukur serapan larutan 1 g zat dalam 100 ml *metanol P* pada panjang gelombang 525 nm, gunakan air sebagai blangko: serapan tidak lebih dari 0,20.

Daya serap molar <1191> *Daya serap molar* dalam *metanol P* pada panjang gelombang 525 nm tidak kurang dari 50.000.

Uji kesesuaian

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI* yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 10 µg per ml.

Prosedur Pipet 10 ml, 15 ml dan 20 ml *Larutan baku* masing-masing ke dalam labu Erlenmeyer bertutup kaca 50 ml. Tambahkan 10 ml dan 5 ml *etanol P* berturut-turut pada labu Erlenmeyer berisi 10 ml dan 15 ml *Larutan baku*. Goyang sampai bercampur. Pada masing-masing labu dan labu keempat yang berisi 20 ml *etanol P*, tambahkan 2,0 ml larutan yang dibuat dengan cara melarutkan 50 mg *biru tetrazolium P* dalam 10 ml *etanol P*, campur. Kemudian tambahkan 2,0 ml larutan yang dibuat dengan mengencerkan 1 ml *tetrametilamonium hidroksida LP* dengan *etanol P* hingga 10 ml. Campur dan diamkan di tempat gelap selama 90 menit dan tetapkan serapan ketiga *Larutan baku* pada panjang gelombang 525 nm dengan menggunakan blangko larutan pada labu keempat. Buat kurva kalibrasi dengan serapan pada sumbu Y dan kadar hidrokortison pada sumbu X: serapan masing-masing larutan sebanding dengan kadar dan serapan larutan yang mengandung 200 µg hidrokortison tidak kurang dari 0,50.

Biru tetrazolium LP Larutkan 500 mg *biru tetrazolium P* dalam *etanol P* hingga 100 ml.

Biru tetrazolium alkalis LP Segera sebelum digunakan, campur 1 bagian larutan *biru tetrazolium P* 0,2% dalam *metanol P* dengan 3 bagian larutan *natrium hidroksida P* 12% dalam *metanol P*.

Biru timol P Gunakan *Biru timol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru timol LP (A) Larutkan 100 mg *biru timol P* dalam 2,15 ml *natrium hidroksida 0,1 M* dan 20 ml *etanol P* 96%. Setelah larut sempurna, tambahkan air hingga 100 ml. Lakukan uji kepekaan sebagai berikut: Campur 0,1 ml dan 100 ml *air bebas karbondioksida P* yang telah ditambah 0,2 ml *natrium hidroksida 0,02 M LV*: larutan berwarna biru. Untuk mengubah warna larutan menjadi kuning, diperlukan *asam klorida 0,02 M LV*, tidak lebih dari 0,1 ml.

Biru timol LP Larutkan 100 mg *biru timol P* dalam 100 ml *etanol P*, saring jika perlu.

Biru toluidina P ($C_{15}H_{16}ClN_3S$) $_2 \cdot ZnCl_2$; BM 747,95; [6586-04-5].

Biru toluidina LP Larutkan 15 mg *biru toluidina P* dalam 1 ml *etanol P* dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Bismut oksinitrat P Gunakan *bismut subnitrat P*.

Bismut subnitrat P *Bismut(III) nitrat basa*; $Bi_5O(OH)_9(NO_3)_4$; BM 1461,99; [1304-85-4] Mengandung tidak kurang dari 79,0% Bi_2O_3 . Gunakan *Bismut subnitrat* seperti tertera pada monografi *Farmakope Indonesia V*.

Bis(trimetilsilil)asetamida P (*N,O-Bis(trimetilsilil)-asetamida-BSA*); $\text{CH}_3\text{CON}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$; BM 203,43; [10416-59-8]. Mengandung tidak kurang dari 90% $\text{CH}_3\text{CON}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna. Segera terhidrolisis jika terpapar udara lembab. Lakukan penanganan di bawah gas nitrogen dan simpan di tempat sejuk.

Indeks bias <1001> Antara 1,4150 dan 1,4170; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan sejumlah zat ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,83 m berisi bahan pengisi 5% fase diam *GI* dengan partikel penyangga *SIA*. Pertahankan suhu injektor pada 160°. Atur suhu kolom dari 90° hingga 160° dengan kecepatan kenaikan suhu 4° per menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Dengan kondisi ini akan diperoleh waktu retensi lebih kurang 15 menit.

Bis(trimetilsilil)trifluoroasetamida P *BSTFA* $\text{CF}_3\text{CON}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$; BM 257,40; [25561-30-2]. Mengandung tidak kurang dari 98% $\text{CF}_3\text{CON}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna. Segera terhidrolisis jika terpapar udara lembab. Simpan di tempat sejuk.

Indeks bias <1001> Antara 1,3820 dan 1,3860; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan zat ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,83 m berisi bahan pengisi 5% fase diam *GI* dengan partikel penyangga *SIA*. Pertahankan suhu injektor pada 170°. Atur suhu kolom dari 70° hingga 140° dengan kecepatan kenaikan suhu 4° per menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Dengan kondisi ini akan diperoleh waktu retensi zat lebih kurang 15 menit.

Brom P Br_2 ; BM 159,8

Pemerian Cairan merah tua, berat dan berasap, sangat korosif terhadap kulit.

Bobot per ml Lebih kurang 3,1 g.

Pembuatan larutan brom 0,05 M; larutkan 3 g kalium bromat *P* dalam sejumlah tertentu air hingga 1000 ml. Larutan encer harus dibuat dengan menggunakan sejumlah tertentu pereaksi dengan perbandingan yang sesuai atau dengan pengenceran yang tepat.

Brom LP Larutkan 30 g brom *P* dan 30 g kalium bromida *P* dalam sejumlah air hingga 100 ml.

p-Bromoanilin P $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}$; BM 172,02; [106-40-1]. Mengandung tidak kurang dari 98% $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}$.

Pemerian Hablur putih hingga putih kotor.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter.

Jarak lebur <1021> Antara 60° dan 65°, dengan rentang 2°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 650 mg zat, masukkan dalam wadah yang sesuai, dan larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial *LP*. Tambahkan kristal violet *LP*, dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 17,20 mg $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}$

p-Bromoanilin LP Tambahkan 8 g *p-bromoanilin P* ke dalam campuran 380 ml asam asetat glasial *P* jenuh tiourea *P*, 10 ml larutan natrium klorida *P* (1 dalam 5), 5 ml larutan asam oksalat *P* (1 dalam 20), dan 5 ml larutan natrium fosfat dibasa *P* (1 dalam 10) dalam botol kaca aktinik rendah. Campur dan biarkan semalam, sebelum digunakan. Lindungi dari cahaya dan gunakan sebelum 7 hari.

Brusin sulfat P $(\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; BM 1013,11; [5787-00-8]; murni pereaksi.

1-Butanol P Gunakan *butil alkohol P*.

2-Butanol P Gunakan *butil alkohol sekunder P*.

Butan-2-on P *Etil metil keton, Metil etil keton P*; $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$; BM 72,11; [78-93-3]; murni pereaksi.

Butil alkohol P *1-butanol P; Butil alkohol normal P*; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$; BM 74,12; [71-36-3]; murni pereaksi.

Butil alkohol normal P Gunakan *butil alkohol P*.

Butil alkohol sekunder P *2-Butanol P*; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$; BM 74,12; [78-92-2]; Gunakan *isobutil alkohol P*; murni pereaksi.

Butil alkohol tersier P *Butanol tersier P*; $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$; BM 74,12; [75-65-0]; murni pereaksi.

n-Butilamin P $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$; BM 73,14; [109-73-9].

Pemerian Cairan tidak berwarna hingga kuning pucat; mudah terbakar.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan eter.

Bobot jenis Lebih kurang 0,740.

Jarak destilasi <1011> *Metode I* Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara 76° dan 78°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan dengan cara *Titrimetri*.

Klorida Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 1 g zat (1,5 ml).

Cemaran asam Pada 50 ml tambahkan 5 tetes larutan jenuh azo violet P dalam benzen P, titrasi cepat dengan natrium metoksida 0,1 N LV hingga terjadi warna biru tua. Gunakan nitrogen agar tidak menyerap karbon dioksida dari udara: diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml natrium metoksida 0,1 N untuk netralisasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Butil asetat normal P $\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; BM 116,16; [123-86-4]; murni pereaksi.

Butil-eter P *n*-Dibutil Eter P; $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}$; BM 130,23; [142-96-1]; murni pereaksi.

Butil hidroksianisol P Gunakan Butil hidroksianisol seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Butil hidroksitoluen P Gunakan Butil hidroksi-toluen seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

n-Butil klorida P *l*-Klorobutana P; $\text{C}_4\text{H}_9\text{Cl}$; BM 92,57; [109-69-3]; gunakan pelarut mutu KCKT.

Pemerian Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna [Peringatan Sangat mudah terbakar.]

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; bercampur dengan etanol dan eter.

Cairan lambung buatan LP Larutkan 2,0 g natrium klorida P dan 3,2 g pepsin P dalam 7,0 ml asam klorida P dan air hingga 1000 ml. pH larutan lebih kurang 1,2.

Cairan usus buatan LP Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa P dalam 250 ml air, campur dan tambahkan 77 ml natrium hidroksida 0,2 N dan 500 ml air. Tambahkan 10,0 g pankreatin P, campur dan atur pH hingga $6,8 \pm 0,1$ dengan penambahan natrium hidroksida 0,2 N atau asam klorida 0,2 N. Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar amonia pH 10,0 Larutkan 5,4 g amonium klorida P dalam 70 ml amonium hidroksida 5 M, dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Dapar amonia pH 10,9 Larutkan 6,75 g amonium klorida P dalam amonium hidroksida P hingga 100 ml.

Dapar amonia-amonium klorida pH 10,7 LP Larutkan 67,5 g amonium klorida P dalam air, tambahkan 570 ml amonium hidroksida P, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar asam asetat-amonium asetat LP Larutkan 77,1 g amonium asetat P dalam air, tambahkan 57 ml asam asetat glasial P dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar asetat pH 2,45 LP Campur 200 ml asam klorida 1 N dengan 200 ml natrium asetat 1 N dan encerkan dengan air hingga 1000 ml. Segera sebelum digunakan

atur pH hingga 2,45 dengan penambahan asam klorida 1 N atau natrium asetat 1 N.

Dapar asetat pH 3,5 LP Larutkan 25 g amonium asetat P dalam 25 ml air, tambahkan 38 ml asam klorida 7 N. Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan asam klorida 2 N atau amonium hidroksida 5 N dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Dapar asetat pH 3,7 Larutkan 10 g natrium asetat anhidrat P dalam 300 ml air. Atur pH hingga 3,7 dengan penambahan asam asetat glasial P atau natrium asetat anhidrat P sebelum digunakan.

Dapar asetat pH 4,4 Larutkan 136 g natrium asetat P dan 77 g amonium asetat P dalam air, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Tambahkan 250 ml asam asetat glasial P dan campur.

Dapar asetat pH 4,6 Larutkan 5,4 g natrium asetat P dalam 50 ml air, atur pH hingga 4,6 dengan penambahan asam asetat glasial P dan campur.

Dapar barbitol pH 8,6 Pada 129 ml asam klorida 0,1 N, tambahkan barbitol natrium 0,1 M hingga 1000 ml.

Dapar borat pH 8,0 Pada 50 ml larutan yang mengandung 618,9 mg asam borat P dan 745,6 mg kalium klorida P, tambahkan 3,97 ml natrium hidroksida 0,2 N LV dan encerkan dengan air hingga 200 ml.

Dapar borat pH 9,0 Pada 50 ml larutan yang mengandung 618,9 mg asam borat P dan 745,6 mg kalium klorida P tambahkan 21,30 ml natrium hidroksida 0,2 N LV dan encerkan dengan air hingga 200 ml.

Dapar dietanolamin pH 10,0 Larutkan 96,4 g dietanolamin P dalam air hingga 400 ml. Tambahkan 0,5 ml larutan magnesium klorida P 18,6%, atur pH hingga 10,0 dengan penambahan asam klorida 1 N dan encerkan dengan air hingga 500 ml.

Dapar fosfat pH 6,4 Campurkan 50 ml kalium fosfat monobasa 0,2 M dengan 12,60 ml natrium hidroksida 0,2 N LV, dan encerkan dengan air hingga 200 ml.

Dapar fosfat pH 7,6 Campurkan 50 ml kalium fosfat monobasa 0,2 M dengan 42,80 ml natrium hidroksida 0,2 N LV dan encerkan dengan air hingga 200 ml.

Dapar fosfat campuran pH 4,0 Larutkan 5,04 g natrium fosfat dibasa dodekahidrat P dan 3,01 g kalium fosfat monobasa P dalam air secukupnya hingga 1000 ml dan atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial P.

Dapar fosfat campuran pH 7,0 mengandung azida Ke dalam 1000 ml larutan yang mengandung natrium fosfat dibasa dodekahidrat P 1,8% dan natrium klorida P

2,3%, tambahkan larutan *natrium fosfat monobasa dihidrat P* 0,78% dan larutan *natrium klorida P* 2,3% secukupnya (lebih kurang 280 ml) hingga pH 7,0. Larutkan sejumlah *natrium azida P* hingga kadar 0,02%.

Dapar fosfat campuran 0,1 M pH 8,0 Larutkan 136,1 g *kalium dihidrogen fosfat P* dalam air dan atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar fosfat-sitrat pH 7,2 Campur 87,0 ml larutan *dinatrium hidrogen fosfat P* 7,15 % dengan 13,0 ml larutan *asam sitrat P* 2,1%.

Dapar fosfat-sitrat pH 7,6 Larutkan 67,1 g *dinatrium hidrogen ortofosfat P* dan 1,33 g *asam sitrat P* dalam air hingga 100 ml.

Dapar glisin Campur 42 g *natrium bikarbonat P* dengan 180 ml air dan tambahkan larutan yang mengandung 37,5 g *glisin P* dan 15 ml *amonium hidroksida P* dalam 180 ml air. Encerkan dengan air hingga 500 ml dan kocok hingga larut sempurna.

Dapar imidazol pH 6,5 Larutkan 6,81 g *imidazol P*, 1,23 g *magnesium sulfat P* dan 0,73 g *kalsium sulfat P* dalam 752 ml *asam klorida 0,1 M* encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar imidazol pH 7,3 Larutkan 3,4 g *imidazol P* dan 5,8 g *natrium klorida P* dalam air, tambahkan 18,6 ml *asam klorida 1 M* encerkan dengan air hingga 1000 ml. Atur pH jika perlu.

Dapar tris-glisin pH 8,3 Encerkan 6 g *tris (hidroksimetil)metilamina P* dan 28,8 g *glisin P* dalam air hingga 1000 ml. Encerkan 1 bagian volume larutan dengan 10 bagian volume air segera sebelum digunakan.

Dapar tris-klorida pH 7,5 Larutkan 7,27 g *tris (hidroksimetil)metilamina P* dan 4,97 g *natrium klorida P* dalam 950 ml air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam klorida 2 M*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar untuk contoh

<i>Tris (hidroksimetil)metilamina P</i>	1,5 g
<i>Asam klorida 1 M</i>	12 ml
<i>Urea P</i>	96 g
Air secukupnya hingga	200 ml

Dekstran biru 2000 P Gunakan *Biru dekstran 2000 P*.

Dekstrosa P Gunakan *D-glukosa P*.

Dekstrosa anhidrat P *D-Glukosa anhidrat*; $C_6H_{12}O_6$; BM 180,16; murni pereaksi.

Deniges, pereaksi Gunakan *Raksa(II) sulfat LP*.

3,3'-Diaminobenzidina hidroklorida P $(NH_2)_2C_6H_3C_6H_3(NH_2)_2 \cdot 4HCl$; BM 360,11; [7411-49-6]

Pemerian Hablur bentuk jarum, putih sampai cokelat kekuningan (kadang-kadang ungu).

Kelarutan Larut dalam air. Stabil dalam pelarut organik tetapi tidak stabil dalam pelarut air pada suhu ruang.

Zat tak larut Tidak lebih dari 1 mg (0,05%); lakukan penetapan dengan melarutkan 2 g zat dalam 100 ml air tanpa pemanasan dan segera saring.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1 mg (0,05%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 2 g zat.

Uji kesesuaian untuk penetapan selenium Larutkan 1,633 g *asam selenit P* (H_2SeO_3) dalam air hingga 1000 ml. Encerkan 10 ml larutan ini dengan air hingga 1000 ml, hingga diperoleh larutan yang mengandung 0,010 mg per ml Se. Masukkan 1 ml larutan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 2 ml larutan *asam format P* (1 dalam 7) dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Tambahkan 2 ml larutan *3,3'-diamino-benzidina hidroklorida P* (1 dalam 200) dan diamkan selama 30 - 50 menit. Atur pH antara 6 dan 7 dengan *amonium hidroksida 6 N*. Masukkan ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan 10,0 ml *toluen P*, dan kocok kuat selama 30 menit: terjadi warna kuning terang dalam lapisan toluen. Blangko mengandung diaminobenzidina hidroklorida tanpa baku selenium, diperlakukan dengan cara yang sama: tidak terjadi warna dalam lapisan toluen.

Wadah dan penyimpanan Simpan larutan air dalam lemari pendingin.

2,3-Diaminonaftalena P $C_{10}H_{10}N_2$; BM 158,20; [771-97-1]; murni pereaksi.

Diamonium hidrogen fosfat P Gunakan *amonium fosfat dibasa P*.

o-Dianisidina dihidroklorida P $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 2HCl$; BM 317,21. Mengandung tidak kurang dari 98% $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

Pemerian Hablur kuning pucat.

Kelarutan Larut dalam air. Larutan 500 mg dalam 25 ml air: larut sempurna dan jernih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 100 ml air dan tambahkan 50 ml *etanol P*. Jika sudah terlarut sempurna titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,5 N setara dengan 158,6 mg $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 2HCl$

2,6-Dibromokuinon-klorimida P *2,6-Dibromo-N-kloro-p-benzakuinon imina*; *Pereaksi DBQ*; $O:C_6H_2Br_2:NCl$; BM 299,35; [537-45-1].

Pemerian Serbuk hablur kuning.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida encer.

Jarak lebur <1021> Antara 82° dan 84°.

Kelarutan dalam etanol Larutan 100 mg zat dalam 10 ml *etanol P*: tidak lebih keruh dari kekeruhan lemah.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1 mg (0,2%); lakukan pemijaran seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 500 mg zat dengan 0,5 ml *asam sulfat P*.

Kepekaan Ke dalam 10 ml larutan dalam air yang mengandung 0,01 mg *fenol P* tambahkan 0,3 ml dapar natrium borat (dibuat dengan melarutkan 2,84 g *hablur natrium borat P* dalam 90 ml air hangat, tambahkan 8,2 ml *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air hingga 100 ml) dan 0,1 ml larutan 10 mg zat dalam 20 ml *etanol P*: terjadi warna biru terang dalam waktu 10 menit.

n-Dibutil eter P *Butil eter*; $C_8H_{18}O$; BM 130,23; [142-96-1]; murni pereaksi.

Dibutil ftalat P $C_{16}H_{22}O_4$; BM 278,34; [84-74-2]; Mengandung tidak kurang dari 98% $C_{16}H_{22}O_4$.

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna.

Indeks bias <1001> Antara 1,491 dan 1,493; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Kandungan asam Tidak lebih dari 0,02%. Timbang saksama lebih kurang 10 g zat dan larutkan dalam 100 ml campuran *etanol P-eter P* (1:1). Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi segera dengan *kalium hidroksida-etanol 0,05 N LV*.

Tiap ml kalium hidroksida-etanol 0,05 N setara dengan 4,15 mg asam ftalat

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat dalam labu yang sesuai, tambahkan 25,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 30 ml *isopropanol P*, campur. Digesti campuran pada suhu mendekati mendidih selama 30 menit, kemudian dinginkan dalam tangas air hingga suhu ruang. Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *asam sulfat 1 N LV* hingga warna merah muda hilang. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam sulfat 1 N setara dengan 139,2 mg $C_{16}H_{22}O_4$

Dietanolamina P $C_4H_{11}NO_2$; BM 105,1; [111-42-2] murni pereaksi.

Pemerian Cairan kental tidak berwarna atau sedikit kuning atau hablur yang mudah meleleh atau larut, suhu lebur lebih kurang 28°.

Bobot per ml Lebih kurang 1,09.

pH <1071> pH larutan 5% antara 10,0 dan 11,5.

Dietilamina P $(C_2H_5)_2NH$; BM 73,14; [109-89-7]. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $(C_2H_5)_2NH$; murni pereaksi.

Pemerian Cairan tidak berwarna; mudah terbakar; alkali kuat. *Dapat mengiritasi kulit dan selaput mukosa.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

N,N-Dietilnilina P $C_6H_5N(C_2H_5)_2$; BM 149,23; [91-66-7].

Pemerian Cairan kuning muda sampai merah tua.

Indeks bias <1001> Antara 1,5405 dan 1,5425; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan sejumlah zat uji (lebih kurang 0,2 µl) ke dalam kromatograf dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 20% fase diam *G16* dengan partikel penyangga *S1A*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 250°, 310° dan 140°. dan naikan suhu kolom 6° per menit hingga 200°. Luas puncak N,N-dietilnilina dengan waktu retensi lebih kurang 4,9 menit tidak kurang dari 99% dari luas total puncak.

Dietil eter P Gunakan *etil eter P*.

Dietil eter anhidrat P Gunakan *etil eter anhidrat P*.

Difenilamina P $(C_6H_5)_2NH$; BM 169,23; [122-39-4]; murni pereaksi.

Difenilamin LP Larutkan 1,0 g *difenilamina P* dalam 100 ml *asam sulfat P*. Larutan harus tidak berwarna.

Difenil eter P *Fenil eter P*; $(C_6H_5)_2O$; BM 170,21; [101-84-8].

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam asam asetat glasial dan dalam sebagian besar pelarut organik.

Jarak lebur <1021> Antara 26° dan 28°.

Titik didih Lebih kurang 259°.

Difenilkarbazida P *1,5-Difenilkarbohidrazida*; $(C_6H_5NHNH)_2CO$; BM 242,28; [140-22-7]; murni pereaksi.

Difenilkarbazida LP Larutkan 0,2 g *difenilkarbazida P* dalam 10 ml *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga 100 ml.

Difenilkarbazon P *Senyawa difenilkarbazon dengan s-difenilkarbazida (1:1)*; $C_6H_5NHNHCON:NC_6H_5$. $C_6H_5NHNHCONHNHC_6H_5$; BM 482,54; [538-62-5]; murni pereaksi.

Difenilkarbazon LP Larutkan 1,0 g hablur *difenilkarbazon P* dalam 75 ml *etanol P*, kemudian tambahkan *etanol P* hingga 100 ml.

Wadah dan Penyimpanan Dalam botol berwarna coklat.

Digesti pankreatin kasein P *Tripton P*; suatu pepton bakteriologi.

Pemerian Serbuk kuning keabu-abuan, bau khas, tetapi tidak busuk.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol dan eter.

Kasein yang digunakan untuk digesti harus memenuhi spesifikasi berikut:

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 2,5%.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 8%.

Asam bebas (sebagai asam laktat) Tidak lebih dari 0,25%.

Lemak Tidak lebih dari 0,5%.

Gula mereduksi Tidak lebih dari sesepora

Kehalusan Semua dapat melawati ayakan 20 mesh

Derajat peruraian Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air.

a) Tuangkan 1 ml larutan hasil urai dengan 0,5 ml larutan yang terdiri dari 1 ml *asam asetat glasial P* dalam 10 ml *etanol encer P*: tidak terbentuk cincin atau endapan pada bidang batas dan bila dikocok tidak terjadi kekeruhan (ini menunjukkan tidak ada kasein yang tidak terurai).

b) Campur 1 ml larutan hasil urai dengan 4 ml larutan jenuh *zink sulfat P*: terbentuk sedikit endapan (menunjukkan adanya protease). Saring dan ambil filtrat.

c) Pada 1 ml filtrat dari uji terdahulu tambahkan 3 ml air dan 1 tetes *air brom LP*: terjadi warna merah ungu, menyatakan adanya triptofan.

Kandungan nitrogen Tidak kurang dari 10,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, dengan cara Kjeldahl, menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Susut pengeringan <112> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 15%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dan 1 ml *asam sulfat P*.

Nitrit Pada 5 ml larutan digesti (1 dalam 50) tambahkan 0,5 ml *sulfanil- α -naftilamina LP* campurkan, dan diamkan selama 15 menit: tidak terjadi warna merah muda atau merah.

Kandungan mikroba Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air. Ratakan 0,01 ml pada lempeng kaca 1 cm². Warnai dengan pewarna Gram. Amati di bawah mikroskop dengan lensa minyak imersi. Tidak lebih dari 50 mikroorganisme jumlah atau kelompok tampak pada 10 pengamatan berturut-turut.

Uji bakteriologi Larutan hasil uji memenuhi uji bahan nutrisi bakteri berikut.

Buat media dengan komposisi sebagai berikut:

(a) larutan hasil urai 2% dalam air

(b) larutan hasil urai 0,1% dalam air

(c) larutan hasil urai 1%, *natrium klorida P* 0,5%, *dekstrosa P* 0,5% dalam air

(d) larutan hasil urai 1% dalam air

(e) larutan hasil urai 2%, *natrium klorida P* 0,5% *agar P* 1,5% dalam air.

Atur semua media hingga pH 7,2 sampai 7,4.

Bebas dari karbohidrat yang dapat difermentasi Pada media (a) tambahkan *fenolftalein LP* secukupnya sampai warna cukup jelas, masukkan ke dalam tabung fermentasi Durham dan masukkan ke dalam otoklaf. Inokulasi dengan biakan *Escherichia coli*, berumur

24 jam, inkubasi selama 48 jam: tidak terjadi asam atau hanya sesepora dan tidak terbentuk gas selama inkubasi.

Pembentukan indol Inokulasikan 5 ml media (b) dengan *Escherichia coli*, inkubasi selama 24 jam dan tambahkan lebih kurang 0,5 ml *p-dimetilaminobenzaldehid LP* terjadi warna merah muda atau merah terang yang larut dalam *kloroform P*.

Pembentukan asetilmetilkarbinol Inokulasikan 5 ml media (c) dengan *Aerobacter aerogenes* inkubasikan selama 24 jam. Lakukan penetapan dengan menambahkan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) ke dalam biakan dengan volume sama, kocok, biarkan pada suhu ruang selama beberapa jam: terjadi warna merah muda menunjukkan adanya asetil metilkarbinol.

Pembentukan hidrogen sulfida Inokulasikan 5 ml media (d) dengan *Salmonella typhosa*. Letakkan *kertas timbal asetat P* antara sumbat kapas dan mulut tabung hingga tergantung dengan ujung lebih kurang 5 cm dari permukaan biakan. Inkubasikan selama 24 jam: bagian bawah dari kertas timbal asetat terjadi warna hitam kecokelatan (*timbal sulfida*).

Zat penunjang pertumbuhan Media pada penetapan di atas menunjang pertumbuhan *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes* dan *Salmonella typhosa*. Pada media (e) inokulasikan secara tusukan dengan *Brucella abortus*, setelah diinkubasi selama 48 jam menunjukkan pertumbuhan yang baik pada sepanjang penusukkan. Pada media miring (e) inokulasikan *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Salmonella typhosa*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus albus*, menunjukkan pertumbuhan yang khas setelah inkubasi selama 24 jam. Pada media (e) tambahkan darah biri-biri atau darah kelinci 5%, setelah diinokulasi tuangkan ke dalam cawan Petri akan menunjukkan bidang alfa atau beta di sekeliling koloni *Pneumococcus* dan *Streptococcus beta hemolitik* (grup serologi A dan B), dapat dilihat setelah inkubasi selama 24 jam dan lebih nyata setelah 48 jam. Media (e) ditambah dengan 10% darah dan dipanaskan hingga suhu 80° hingga 90° sampai darah berubah warna menjadi coklat akan menunjukkan pertumbuhan *gonococcus* dalam waktu 48 jam, bila diinkubasi dalam udara yang mengandung 10% karbon dioksida.

Digesti papaik tepung kedelai P Zat nutrisi mudah larut yang diperoleh dari reaksi enzim papain pada tepung kedelai yang dimurnikan dan dipekatkan. Memenuhi spesifikasi yang tertera pada *Digesti pankreatik kasein P*; kecuali yang berhubungan dengan kandungan nitrogen dan menunjukkan sejumlah gula mereduksi. Mengandung karbohidrat yang dapat difermentasi dan menunjukkan reaksi positif indol, asetilmetilkarbinol dan sulfida pada inokulasi dan inkubasi dengan organisme yang ditentukan.

Kandungan nitrogen Tidak kurang dari 8,5%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, dengan metode Kjeldahl terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Digesti peptik jaringan hewan P Suatu pepton bakteriologi.

Pemerian Serbuk, cokelat; bau khas, tetapi tidak busuk.

Kelarutan Larut dalam air, tidak larut dalam etanol dan dalam eter. Larutan (2 dalam 100) yang telah diotoklaf: jernih dan bereaksi netral atau hampir netral.

Derajat peruraian Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air gunakan untuk penetapan berikut:

(a) Tambahkan 0,5 ml larutan campuran *asam asetat glasial P-etanol encer P* (1 dalam 10) ke atas 1 ml larutan hasil urai: tidak terbentuk cincin atau endapan pada batas kedua larutan, setelah dikocok tidak terbentuk kekeruhan, menunjukkan semua protein telah terurai.

(b) Campuran 1 ml larutan hasil urai dengan 4 ml larutan jenuh *zink sulfat P*: terbentuk sedikit endapan menunjukkan adanya sejumlah protease. Saring filtrat.

(c) Pada 1 ml filtrat di atas tambahkan 1 tetes *brom LP*: warna kuning terang berubah menjadi merah cokelat, menunjukkan adanya triptofan.

Kandungan nitrogen, Susut pengeringan, Sisa pe-mijaran dan Nitrit Lakukan penetapan seperti tertera pada *Digesti pankreatik kasein P*.

Kandungan mikroba Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air. Ratakan 0,01 ml pada 1 cm² kaca objek. Warnai dengan pewarna Gram, amati dengan lensa minyak imersi: tidak lebih dari 50 mikroba atau kelompok pada 10 pengamatan berturut-turut.

Uji bakteriologi Memenuhi uji nutrisi bakteri: Siapkan media dengan komposisi sebagai berikut:

(a) 2% hasil urai dan *merah fenol LP* secukupnya untuk memberi warna dalam air.

(b) 0,1% hasil urai dalam air.

(c) 0,1% hasil urai dan 0,5% *dekstrosa P* dalam air

(d) 1% hasil urai dalam air.

Atur semua media hingga pH akhir 7,2 - 7,4. Masukkan 5 ml larutan (a) ke dalam tabung fermentasi Durham dan masing-masing 5 ml larutan (b), (c) dan (d) ke dalam tabung reaksi biasa. Masukkan ke dalam otoklaf pada suhu 121° selama 15 menit. Setelah dibiarkan 24 jam terbentuk asam oleh *Escherichia coli* tetapi tidak oleh *Streptococcus liquefaciens*.

Karbohidrat terfermentasi Inokulasi larutan media (a) dengan *Escherichia coli* dan dengan *Streptococcus liquefaciens*: selama inkubasi 24 jam terbentuk asam oleh *Escherichia coli* tetapi tidak oleh *Streptococcus liquefaciens*.

Pembentukan indol Inokulasi *Aerobacter aerogenes* dan *Escherichia coli* dalam media (b) inkubasi selama 24 jam. Tambahkan lebih kurang 0,5 ml *p-dimetil-aminobenzaldehida LP*, terjadi warna merah muda atau merah yang larut dalam *kloroform P* menunjukkan terbentuknya indol *Escherichia coli*; *Aerobacter aerogenes* memberikan reaksi negatif.

Pembentukan asetilmetilkarbinol Inokulasikan *Escherichia coli* dan *Aerobacter aerogenes* ke dalam media (c) inkubasi selama 24 jam. Tambahkan ke dalam kultur larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) volume sama, kocok, biarkan pada suhu ruang selama beberapa jam: terjadi warna merah muda menunjukkan

terbentuknya asetil-metil-karbinol oleh *Aerobacter aerogenes*; *Escherichia coli* memberikan reaksi negatif.

Pembentukan hidrogen sulfida Inokulasikan *Salmonella typhosa* ke dalam media (d), letakkan *kertas timbal asetat P* pada sumbat kapas, pada mulut tabung tergantung lebih kurang 5 cm di atas media. Inkubasi selama 24 jam. Bagian bawah kertas timbal asetat berwarna hitam kecokelatan (*timbal sulfida*).

Diisopropil eter P *Isopropil eter P*; [(CH₃)₂CH]₂O; BM 102,18; [108-20-3].

Pemerian Cairan tidak berwarna, mudah mengalir.

Kelarutan Sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol dan dengan eter. Sangat mudah terbakar. [Catatan Tidak boleh digunakan jika dekat api. Tidak boleh diuapkan hingga mendekati kering, karena cenderung terbentuk peroksida yang mudah meledak.]

Bobot jenis <981> Antara 0,716 dan 0,720.

Jarak destilasi <1011> *Metode II* Tidak kurang dari 95% terdestilasi pada suhu 65° dan 70°.

Peroksida Ke dalam gelas ukur bersumbat kaca yang telah dicuci, dan dibilas dengan sejumlah zat, masukkan 10 ml zat, tambahkan 1 ml larutan segar *kalium iodida P* (1 dalam 10). Kocok dan diamkan selama 1 menit: tidak terjadi warna kuning pada kedua lapisan (lebih kurang 0,001% sebagai H₂O₂).

Sisa penguapan [Catatan Jika ada peroksida, jangan dilakukan prosedur ini] Tidak lebih dari 1 mg (0,01%), lakukan penetapan dengan menguapkan 14 ml (10 g) zat dalam cawan dangkal yang telah ditara dan dikeringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Keasaman Tambahkan 2 tetes *biru bromotimol LP* ke dalam 10 ml air dalam labu Erlenmeyer 50 ml bersumbat kaca, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N LV* sampai tepat berwarna biru setelah dikocok kuat. Tambahkan 5 ml zat dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml untuk mengembalikan warna biru (0,005% sebagai CH₃COOH). [Catatan Untuk penetapan secara spektrofotometri gunakan isopropil eter yang memenuhi persyaratan sebagai berikut]:

Serapan Serapan pada 255 nm tidak lebih dari 0,2; gunakan air sebagai blangko dan kuvet kuarsa 10 mm.

Dikalium fosfat P Gunakan *kalium fosfat dibasa P*.

Dikalium hidrogen fosfat P Gunakan *kalium fosfat dibasa P*.

o-Diklorobenzen P C₆H₄Cl₂; BM 147,00; [95-50-1]. Mengandung tidak kurang dari 98% C₆H₄Cl₂.

Pemerian Cairan jernih, berwarna cokelat muda kekuningan dan bau aromatik. Mendidih pada suhu lebih kurang 180°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol dan dengan eter.

Bobot jenis <981> Antara 1,299 dan 1,301.

Indeks bias <1001> Antara 1,548 dan 1,550 pada suhu 25°.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 50 mg (0,005%); lakukan penetapan dengan menguapkan 80 ml zat pada tangas uap dan keringkan pada 105° selama 1 jam.

Keasaman Tambahkan *fenoltalein LP* pada 25 ml *metanol P*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida-etanol 0,02 N LV* sampai warna merah muda tetap selama 15 detik. Pipet 25 ml zat ke dalam larutan, campur, hindari kontak dengan udara dan titrasi dengan *kalium hidroksida-etanol 0,02 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,2 ml untuk mengembalikan warna merah muda (lebih kurang 0,005%).

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas-cair* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*, menggunakan peralatan dan kondisi yang sesuai.

1,2-Dikloroetana P Gunakan *etilen diklorida P*.

Diklorofluoresein P $C_{20}H_{10}Cl_2O_5$; BM 401,20; [76-54-0]. [*Catatan Spesifikasi ini berlaku untuk isomer 4,5 dan 2,7 dari diklorofluoresein yang sesuai untuk pembuatan diklorofluoresein LP.*]

Pemerian Serbuk hablur, jingga pucat.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1 mg (0,5%); lakukan pemijaran seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 200 mg zat dengan 5 tetes *asam sulfat P*.

Kepekaan Larutkan 100 mg zat dalam 60 ml *etanol P*, tambahkan 2,5 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Tambahkan 1 ml larutan ini pada larutan kalium iodida yang dibuat dengan melarutkan 100 mg *kalium iodida P* yang ditimbang saksama dan telah dikeringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap, dalam 50 ml air yang mengandung 1 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga warna endapan berubah dari jingga kuning pucat menjadi merah muda. Selisih antara volume *perak nitrat 0,1 N LV* yang diperlukan dan volume yang dihitung tidak lebih besar dari 0,10 ml, volume yang dihitung berdasarkan pada kandungan kalium iodida dalam zat yang telah dikeringkan seperti ditetapkan menurut *Penetapan kadar* yang tertera pada *Kalium Iodida* dalam Farmakope Indonesia V.

Diklorofluoresein LP Larutkan 100 mg *diklorofluoresein P* dalam 60 ml *etanol P*, tambahkan 2,5 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, campur, dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Diklorokuinonkloroimina P Gunakan *2,6-diklorokuinon-klorimida P*.

2,6-Diklorokuinon-klorimida P *2,6-Dikloro-N-kloro-p-benzakuinon imina*; $O:C_6H_2Cl_2:NCl$; BM 210,44.

Pemerian Serbuk hablur, kuning pucat.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida encer.

Kelarutan dalam etanol Larutan 100 mg zat dalam 10 ml *etanol P*: larut sempurna dan jernih.

Jarak lebur <1021> Antara 65° dan 67°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1 mg (0,2%); lakukan penetapan dengan memijarkan 500 mg zat dengan 0,5 ml *asam sulfat P*.

Kepekaan memenuhi syarat uji *kepekaan* yang tertera pada *2,6-dibromokuinon-klorimida P*.

Diklorometana P Gunakan *metilen klorida P*.

Diklorotetra fluoroetana P Gunakan *Diklorotetra fluoroetana* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

p-Dimetilaminobenzaldehida P $(CH_3)_2NC_6H_4CHO$; BM 149,19; [100-10-7]; murni pereaksi.

p-Dimetilaminobenzaldehida LP Larutkan 125 mg *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam campuran dingin 65 ml *asam sulfat P* dan 35 ml air, tambahkan 0,05 ml *besi(III) klorida LP*. Gunakan dalam 7 hari.

p-Dimetilaminosinamalaldehida P $(CH_3)_2NC_6H_4CH:CHCHO$; BM 175,23.

Pemerian Serbuk, kuning jingga

Kelarutan Larut dalam aseton, dalam alkohol dan dalam benzen.

Jarak lebur <1021> Antara 132° dan 136°.

N,N Dimetilanilina P $C_6H_5N(CH_3)$; BM 121,18; [121-69-7].

Pemerian Cairan kuning muda. Cairan jernih, tidak berwarna bila baru didestilasi, tetapi kemudian menjadi kemerahan atau cokelat kemerahan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam asam mineral encer.

Bobot jenis <981> Lebih kurang 0,960.

Suhu beku <1101> Lebih kurang 2°.

Indeks bias <1001> Antara 1,5571 dan 1,5591; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Jarak didih Destilasi 100 ml zat: perbedaan antara suhu dan waktu terdestilasi 1 ml dan 95 ml, tidak lebih dari 2,5°. Suhu didih pada tekanan 760 mmHg 194,2°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Hidrokarbon Larutkan 5 ml zat dalam campuran 10 ml *asam klorida P* dan 15 ml air: terjadi larutan jernih dan tetap jernih pada pendinginan sampai lebih kurang 10°.

Anilina atau monometilanilina Masukkan 5 ml zat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 5 ml larutan *anhidrida asetat P* dalam *benzen P* (1 dalam 10), campur dan diamkan selama 30 menit. Tambahkan 30,0 ml *natrium hidroksida 0,5 N LV*, kocok dan tambahkan *fenoltalein LP*, titrasi dengan *asam klorida 0,5 N LV*: memerlukan tidak lebih dari 0,30 ml *natrium hidroksida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Suntikkan sejumlah zat (lebih kurang 0,2 µl) ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 1,8 m x 3 mm

berisi bahan pengisi 20% fase diam *G16* dengan partikel penyangga *SLA*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 250° dan 310°. Atur suhu awal kolom 50° dan naikan 10° per menit hingga 200°. Luas puncak *N,N*-dimetilaniлина dengan waktu retensi lebih kurang 11,5 menit tidak kurang dari 99% dari luas total puncak.

***N,N*-Dimetilasetamida P** C_4H_9NO ; BM 87,12; [127-19-5]. Gunakan pereaksi mutu KCKT atau spektrofotometri.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan beberapa pelarut organik.

Dimetilformamida P *N,N*-Dimetilformamida; $HCON(CH_3)_2$; BM 73,09; [68-12-2]; murni pereaksi.

Dimetilglioksima P; $C_4H_8N_2O_2$; BM 116,1; [95-45-4]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur putih atau serbuk tidak berwarna.

Suhu lebur Lebih kurang 240° dengan peruraian.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,05%.

***N,N*-Dimetiloktilamina P** $C_{10}H_{23}N$; BM 157,30; [7378-99-6].

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Indeks bias <1001> 1,4243; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Dimetil sulfoksida P Gunakan *metil sulfoksida P*.

1,2-Dimetoksietana P $C_4H_{10}O_2$; BM 90,12; [110-71-4].

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna, bau eter sangat tajam.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; larut dalam pelarut hidrokarbon. Dapat membentuk peroksida.

Jarak didih Tidak kurang dari 95% terdestilasi pada suhu antara 83° dan 86°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Indeks bias <1001> Antara 1,379 dan 1,381; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Keasaman Pada 20 ml tambahkan *biru bromofenol LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml (lebih kurang 0,015% sebagai CH_3COOH).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2%.

***N,N* Dimetiloktilamin P** $C_{10}H_{23}N$; BM 157,30; [7378-99-6].

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Indeks bias <1001> 1,4243; lakukan penetapan pada 20°.

Dinatrium edetat P Gunakan *dinatrium etilendiaminatetraasetat P*.

Dinatrium etilendiaminatetraasetat P *Garam natrium asam (etilendinitrilo)tetraasetat dihidrat*; *Dinatrium edetat*, $C_{10}H_{14}N_2O_8Na_2 \cdot 2H_2O$; BM 372,24; murni pereaksi.

Dinatrium etilendiaminatetraasetat LP (*Dinatrium edetat LP*) Larutkan 1 g *dinatrium etilendiaminatetraasetat P* dalam 950 ml air, tambahkan 50 ml *etanol P*, dan campur.

Dinatrium fosfat P Gunakan *natrium fosfat dibasa P*.

Dinatrium hidrogen fosfat P Gunakan *natrium fosfat dibasa P*.

Dinatrium hidrogen sitrat P $C_6H_6Na_2O_7 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$; BM 263,1; [144-33-2]; murni pereaksi.

2,4-Dinitrofenilhidrazin P 2,4- $C_6H_3(NO_2)_2NHNH_2$; BM 198,14; [119-26-6]; mengandung tidak kurang dari 97%, gunakan pereaksi yang sesuai.

Pemerian Hablur merah jingga; jika dilihat di bawah mikroskop terlihat sebagai bentuk jarum warna kuning jeruk.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol; agak sukar larut dalam asam organik encer.

2,4-Dinitrofluorobenzen P 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzena *P*; $C_6H_3FN_2O_4$; BM 186,10; [70-34-8]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Pemerian Padatan kuning muda.

Dioksan P *Dietilen dioksida*; 1,4-dioksan *P*; $C_4H_8O_2$; BM 88,11; [123-91-1]; murni pereaksi.

Dioktil natrium sulfosuksinat P $C_{20}H_{37}NaO_7S$; BM 444,6; [577-11-7]; murni pereaksi. Mengandung lebih kurang 90% $C_{20}H_{37}NaO_7S$.

Pemerian Serpihan seperti malam, putih

α - α' -Dipiridil P Gunakan 2,2'-bipiridina *P*.

Dipikrilamina P Gunakan *heksanitrodifenilamina P*.

Disiandiamida P $H_2NC(=NH)NHCN$; BM 84,08; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Suhu lebur Lebih kurang 211°.

5,5-Ditiobis (asam 2-nitrobenzoat) P 3-karboksi-4-nitrofenil disulfida; *Pereaksi Ellman*; $C_{14}H_8N_2O_8S_2$; BM 396,35; [69-78-3].

Pemerian Serbuk kuning

Titik leleh Lebih kurang 242°

Kelarutan Agak sukar larut dalam etanol.

Ditizon P *Difeniltiokarbazon*; *Asam fenilazotioformat 2-fenilhidrazida*; $C_6H_5N:NCSNHNHC_6H_5$; BM 256,32; [60-10-6]; murni pereaksi.

Ditizon LP (A) Buat larutan segar *ditizon P* 0,05% dalam *kloroform P*.

Ditizon LP Larutkan 25,6 mg *ditizon P* dalam 100 ml *etanol P*. Simpan di tempat dingin dan gunakan dalam 2 bulan.

Dodesil natrium sulfonat P *Natrium 1-dodekanasulfonat*; *Garam natrium Asam 1-dodekanasulfonat*; $C_{12}H_{25}SO_3Na$; BM 272,38; [2386-53-0]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Pemerian Padatan, serbuk putih.

Kelarutan Satu gram zat larut dalam 50 ml air hangat menghasilkan larutan jernih, tidak berwarna.

Dokusat natrium P Gunakan *Dioktil natrium sulfosuksinat P*.

Domifen bromida P $C_{22}H_{40}BrN$; BM 414,5; [538-71-6]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

n-Dotriakontana P $C_{32}H_{66}$; BM 450,9; gunakan mutu peraksi yang sesuai.

Pemerian Lempeng, putih.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 69°.

Dragendorff LP Campur 850 mg *bismut subnitrat P* dengan 40 ml air dan 10 ml *asam asetat glasial P* (*Larutan A*). Larutkan 8 g *kaliium iodida P* dalam 20 ml air (*Larutan B*). Campur volume sama *Larutan A* dan *Larutan B* sebagai larutan persediaan yang dapat disimpan selama beberapa bulan dalam botol cokelat. Campur 10 ml larutan persediaan dengan 20 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Ekstrak daging sapi P Kaldu daging sapi konsentrat diperoleh dengan mengekstraksi daging sapi segar tanpa lemak, dengan cara merebus dalam air dan menguapkan kaldu pada suhu rendah dalam hampa udara sampai terbentuk residu kental berbentuk pasta. Masa berbentuk pasta, berwarna cokelat kekuningan sampai cokelat tua, bau dan rasa seperti daging, sedikit asam. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

Larutan uji Larutkan 25 g zat dalam air hingga 250 ml. Diperoleh larutan yang jernih dan bebas endapan.

Penetapan kadar nitrogen dari zat larut dalam etanol Tidak kurang dari 60 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan sejumlah filtrat etanol, dan hasil pencucian dari uji *Zat tak larut dalam etanol*, setara dengan 1 g zat padat larut dalam etanol, ke dalam labu Kjeldahl 500 ml. Tambahkan lebih kurang 10 g serbuk *kaliium sulfat P* dan 20 ml *asam sulfat P*. Panaskan campuran pada suhu rendah hingga busa berkurang, kemudian naikan suhu dan didihkan sampai campuran menjadi kuning pucat atau hampir tidak berwarna. Dinginkan labu, tambahkan lebih kurang 250 ml air dan tambahkan hati-hati larutan *natrium hidroksida P* (3 dalam 10) sampai bersifat basa, kemudian tambahkan lagi 5 ml. Sambungkan segera labu dengan pendingin hingga ujung pipa tempat destilat menetes terbenam di

bawah permukaan 50,0 ml *asam sulfat 0,1 N LV* di dalam labu penampung. Destilasi campuran hingga diperoleh lebih kurang 100 ml destilat yang ditampung dalam larutan asam. Tambahkan *merah metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap ml asam sulfat 0,1 N

setara dengan 1,401 mg N

Penetapan kadar nitrogen sebagai amonia Masukkan 100 ml *Larutan uji* ke dalam labu Kjeldahl 500 ml, tambahkan 5 g *barium karbonat P* dan 100 ml air, sambungkan labu pada pendingin hingga ujung pipa tempat destilat menetes terbenam di bawah larutan 50,0 ml *asam sulfat 0,1 N LV* di dalam labu penampung. Destilasi campuran hingga diperoleh lebih kurang 100 ml destilat yang ditampung dalam larutan asam, tambahkan *merah metil LP*, dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap ml asam sulfat 0,1 N

setara dengan 1,703 mg NH₃

Jumlah amonium hidroksida tidak lebih dari 0,35% dari padatan jumlah dalam *Larutan uji* yang digunakan.

Padatan jumlah Tidak kurang dari 75%; ratakan 10 ml *Larutan uji* di atas pasir atau asbes bersih dan kering, yang telah ditara dalam cawan porselen, dan keringkan pada suhu 105° selama 16 jam. Residu tidak kurang dari 750 mg.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 30% dari padatan jumlah. Pijarkan residu yang diperoleh dari uji *Padatan jumlah*.

Klorida terhitung sebagai natrium klorida Larutkan abu yang diperoleh dari uji *Sisa pemijaran* dalam lebih kurang 50 ml air dan masukkan secara hati-hati ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan beberapa tetes *asam nitrat P* dan 10,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*. Tambahkan air sampai tanda, kocok. Saring ke dalam labu kering melalui penyaring kering, buang 10 ml filtrat pertama. Pada 50,0 ml filtrat berikutnya, tambahkan 1 ml *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N

setara dengan 5,844 mg NaCl

Bobot klorida yang terhitung sebagai natrium klorida, jika dikalikan 2, tidak lebih dari 6% dari padatan jumlah.

Zat tak larut dalam etanol Pipet 25 ml *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml, tambahkan 50 ml *etanol P*, kocok kuat. Kumpulkan endapan dalam penyaring seimbang, cuci tiga kali, tiap kali dengan campuran 2 volume *etanol P* dan 1 volume air, keringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Bobot endapan, menunjukkan zat padat tidak larut dalam etanol: tidak lebih dari 10% dari padatan jumlah dari *Larutan uji* yang digunakan.

Nitrat Didihkan 10 ml *Larutan uji* selama 1 menit dengan 1,5 g *arang aktif P*, tambahkan air untuk mengganti bagian air yang menguap, saring. Tambahkan

1 tetes filtrat pada 3 tetes larutan *difenilamina P* (1 dalam 100) dalam *asam sulfat P*: tidak terjadi warna biru.

Ekstrak ragi P Turunan sel ragi (*Saccharomyces*) seperti pepton, yang larut dalam air, dibuat dalam kondisi optimum, dijemur dan dikeringkan hingga diperoleh serbuk kuning kemerahan sampai coklat: bau khas tetapi tidak berbau busuk. Larutan dalam air, bereaksi agak asam, dan berwarna kuning sampai coklat. Tidak mengandung karbohidrat yang ditambahkan: 1 g ekstrak ragi setara dengan tidak kurang dari 7,5 g ragi.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 15%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dengan 1 ml *asam sulfat P*.

Protein terkoagulasi Dididihkan filtrat larutan dalam air (1 dalam 20) yang telah disaring: tidak terbentuk endapan.

Klorida Tidak lebih dari 5% Cl, dihitung sebagai natrium klorida; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Kandungan nitrogen Antara 7,2% dan 9,5% N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, dengan metode Kjeldahl menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Kandungan mikroba Memenuhi syarat uji kandungan mikroba seperti tertera pada *Digesti pankreatik kasein P*.

Emas klorida P *Asam kloraurat*; $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; BM 393,83; [16903-35-8]; murni pereaksi.

Emas klorida LP Larutkan 1 g *emas klorida P* dalam 35 ml air.

Enzim basa fosfatase P; murni pereaksi.

Eosin Y P *Eosin kekuningan Y*; *Natrium Tetrabromo Fluorosein*; $\text{C}_{20}\text{H}_6\text{Br}_4\text{Na}_2\text{O}_5$; BM 691,85; [17372-87-1]

Pemerian Serbuk atau lempengan merah sampai merah kecokelatan.

Kelarutan Larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Sifat warna Larutan (1 dalam 500) berwarna kekuningan sampai merah keunguan dengan fluoresensi kehijauan. Larutan (1 dalam 12.000) dalam *etanol P* berwarna merah muda sampai merah keunguan dengan fluoresensi kuning kehijauan. Penambahan asam mineral pada larutan (1 dalam 100) membentuk endapan jingga sampai jingga kemerahan dari tetrabromofluoresin. Pada penambahan 2 ml larutan jenuh *natrium hidroksida P* pada 10 ml larutan (1 dalam 100) terbentuk endapan merah.

Eosin Y LP *Indikator adsorpsi* Larutkan 50 mg *eosin Y P* dalam 10 ml air.

Eriokrom sianin R P $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Na}_3\text{O}_9\text{S}$; BM 536,40; [3564-18-9]

Pemerian Serbuk merah coklat

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Daya larut 200 mg zat dalam 100 ml air membentuk larutan jernih dan bebas dari zat yang tidak larut selama 30 menit.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Antara 42,0% dan 44,0% bobot kering (hasil teoritis $\pm 42,9\%$ Na_2SO_4); lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dengan penambahan 1 ml *asam sulfat P* dan 2 ml *asam nitrat P*.

Kepekaan Tambahkan 2 ml larutan (1 dalam 1000) pada 1 ml larutan *aluminium sulfat P* (1 dalam 10.000), panaskan pada suhu $37^\circ \pm 3^\circ$ selama 5 menit, dinginkan, dan tambahkan 1 ml *natrium asetat LP*: akan terbentuk warna merah tua hingga ungu-merah dalam waktu tidak lebih dari 5 menit.

Eriokrom sianin R LP Larutkan 750 mg *eriokrom sianin R P* dalam 200 ml air, tambahkan 25 g *natrium klorida P*, 25 g *amonium nitrat P*, dan 2 ml *asam nitrat P*, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Etanal P Gunakan *asetaldehid P*.

Etanol P *Alkohol P*; *Etil alkohol P*; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; BM 46,07; [64-17-5]. Gunakan *Etanol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Etanol 70% P, 80% P, 90% P Campur *etanol P* dan air dengan perbandingan seperti *Tabel* berikut: pengukuran dilakukan pada suhu 25°.

Persen volume $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ pada suhu 15,56°	Bobot jenis pada suhu 25°	Perbandingan relatif		Jumlah ml etanol 94,9% yang dibutuhkan per 100 ml
		<i>Etanol P</i> (ml)	Air (ml)	
70	0,884	38,6	15	73,7
80	0,857	45,5	9,5	84,3
90	0,827	51	3	94,8

Etanol absolut P Gunakan *etanol mutlak P*.

Etanol bebas aldehida P Larutkan 2,5 g *timbal(II) asetat P* dalam 5 ml air, tambahkan pada 1000 ml *etanol P* dalam botol bersumbat kaca, dan campur. Larutkan 5 g *kalium hidroksida P* dalam 25 ml *etanol P* hangat, dinginkan, dan tambahkan perlahan-lahan sambil diaduk ke dalam larutan *timbal(II) asetat P* dalam etanol tersebut. Setelah 1 jam kocok kuat, biarkan semalam, enaptuankan beningan dan destilasi untuk mendapatkan etanol bebas aldehida.

Etanol dehidrat P Gunakan *etanol mutlak P*.

Etanol encer P Etanol encer adalah campuran *etanol P* dalam air. Mengandung tidak kurang dari 41,0% dan tidak lebih dari 42,0% b/b setara dengan tidak kurang dari 48,4% dan tidak lebih dari 49,5% v/v C_2H_5OH pada suhu 15,56°. Etanol encer dibuat dengan mencampur 500 ml *etanol P* dan 500 ml *Air Murni* yang diukur secara terpisah dan campuran diukur pada suhu 25°, volume campuran lebih kurang 970 ml.

Bobot jenis <981> Antara 0,935 dan 0,937 pada suhu 15,56°; antara 41,0% dan 42% b/b atau antara 48,4% dan 49,5% v/v C_2H_5OH .

Uji lain Memenuhi uji lain yang tertera dalam *Etanol*; lakukan penyesuaian berdasarkan perbedaan kadar C_2H_5OH .

Etanol mutlak P *Etanol absolut*; *Etil alkohol absolut*; *Etanol dehidrat*; C_2H_5OH , BM 46,07; murni pereaksi. Mengandung C_2H_5OH tidak kurang dari 99,5% b/b atau 99,7% v/v.

Pemerian Cairan tidak berwarna, higroskopis, bau khas.

Suhu didih Lebih kurang 78°.

Bobot per ml Lebih kurang 790 mg.

Etanol netral P Pada sejumlah *etanol P* tambahkan 2 atau 3 tetes *fenolftalein LP* dan *natrium hidroksida 0,02 N* atau *0,1 N* secukupnya hingga terjadi warna merah muda pucat. Buat *etanol netral P* segera sebelum digunakan.

Eter P Gunakan *etil eter P*.

Eter bebas peroksida P Kocok 1000 ml *eter P* dengan 20 ml larutan *besi(II) sulfat P* dalam air (30 g dalam 55 ml) dan 3 ml *asam sulfat P*, hingga tidak terbentuk warna biru bila sejumlah kecil zat dikocok dengan larutan *kalium iodida P 2%* dan 0,1 ml *kanji LP*.

Eter minyak tanah P *Petroleum eter P*; murni pereaksi.

Pemerian Cairan tidak berwarna, mudah menguap, sangat mudah terbakar, diperoleh dari minyak tanah, terdiri dari campuran hidrokarbon parafin rendah, seperti fraksi berikut:

Jarak didih	Bobot per ml
30° sampai 40°	Lebih kurang 0,63 g
40° sampai 60°	Lebih kurang 0,64 g
50° sampai 70°	Lebih kurang 0,66 g
60° sampai 80°	Lebih kurang 0,67 g
80° sampai 100°	Lebih kurang 0,70 g
100° sampai 120°	Lebih kurang 0,72 g
120° sampai 160°	Lebih kurang 0,75 g

Eter mutlak P *Etil eter anhidrat P*; *Eter absolut*; *Dietil eter anhidrat*; $(C_2H_5)_2O$; BM 74,12; murni pereaksi.

Etil alkohol P Gunakan *Etanol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Etil alkohol absolut P Gunakan *etanol mutlak P*.

Etil asetat P $CH_3COOC_2H_5$; BM 88,11; [141-78-6]; murni pereaksi.

Etil benzoat P $C_9H_{10}O_2$; BM 150,17; [93-89-0].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna. Berbau aromatis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, dengan kloroform, dan dengan eter.

Indeks bias <1001> Antara 1,5048 dan 1,5058; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan zat secukupnya ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan kolom baja tahan karat 3 mm x 2,4 m berisi bahan pengisi 20% fase diam *GI6* dengan partikel penyangga *SIA*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor masing-masing pada 180°, 195° dan 250°. Luas puncak etil benzoat tidak kurang dari 98% dari jumlah luas puncak.

Etil eter P *Dietil eter P*; *eter P*; $(C_2H_5)_2O$; BM 74,12; murni pereaksi.

Etil eter anhidrat P *Dietil eter anhidrat P*; *Eter mutlak P*; $(C_2H_5)_2O$; BM 74,12; [60-29-7]; murni pereaksi.

Etil metil keton P Gunakan *butan-2-on P*

Etilen oksida P *Oksiran*; C_2H_4O ; BM 44,05; [75-21-8]; murni pereaksi.

Pemerian Gas tidak berwarna, titik cair lebih kurang 12°.

Etilen oksida dalam metilen klorida P (50 mg per ml); gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Etil sianasetat P $CNCH_2COOC_2H_5$; BM 113,11; [105-56-6].

Pemerian Cairan tidak berwarna sampai kuning pucat, bau enak. Pada tekanan atmosfer, mendidih antara 205° dan 209° disertai peruraian. Pada tekanan 10 mmHg terdestilasi pada suhu lebih kurang 90°.

Kelarutan Sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol dan eter.

Bobot jenis <981> Antara 1,057 dan 1,062; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Keasaman Larutkan 2 ml zat dalam 25 ml *etanol netral P*, tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 1,5 ml *natrium hidroksida 0,10 N* untuk terjadi warna merah muda.

Etilena diklorida P *1,2-Dikloroetana P*; $C_2H_4Cl_2$; BM 98,96; [107-06-2]; murni pereaksi.

Etilendiamina P *1,2-Diaminoetan*; $C_2H_8N_2$; BM 60,10; [107-15-3]. Mengandung tidak kurang dari 99% $C_2H_8N_2$.

[Perhatian Hati-hati dalam penggunaan etilendiamina karena dapat menyebabkan rasa terbakar pada kulit dan uapnya dapat mengiritasi. Catatan Etilendiamina bersifat alkali kuat, sangat mudah menyerap karbon dioksida udara membentuk karbonat yang tidak mudah menguap. Lindungi etilendiamina terhadap paparan udara.]

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna atau agak kuning; bau seperti amoniak; bereaksi alkali kuat.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol.

Identifikasi Tambahkan 3 tetes larutan zat (1 dalam 6) pada 2 ml larutan tembaga(II) sulfat P (1 dalam 100), kocok: terjadi warna biru keunguan.

Penetapan kadar Pipet 1 ml zat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca berisi lebih kurang 25 ml air yang telah ditara, encerkan dengan air hingga lebih kurang 75 ml, tambahkan indikator campuran hijau bromokresol LP dan merah metil LP (5 dalam 6). Titrasi dengan asam klorida 1 N LV. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam klorida 1 N
setara dengan 30,05 mg $C_2H_8N_2$

Etilen glikol P $HOCH_2CH_2OH$; BM 62,07; [107-21-1].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, agak kental, higroskopis; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam benzen, sedikit larut dalam eter; dapat bercampur dengan air dan etanol.

Bobot jenis Lebih kurang 1,11.

Jarak didih Antara 194° dan 200° ; lakukan penetapan seperti tertera pada Uji Pereaksi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 5,5 mg (0,005%). Uapkan 100 ml (110 g) zat di dalam cawan penguap yang telah ditara di atas nyala api hingga uap terus terbakar setelah api dimatikan. Biarkan uap terbakar hingga zat habis. Pijarkan pada suhu $800 \pm 25^\circ$ selama 1 jam, dinginkan dan timbang.

Keasaman Tidak lebih dari 0,01% sebagai CH_3COOH . Tambahkan 0,2 ml merah fenol LP pada 50 ml air dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV sampai titik akhir berwarna merah. Tambahkan 50 ml (55 g) zat dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV: diperlukan tidak lebih dari 1 ml untuk terjadinya kembali warna merah.

Klorida Tidak lebih dari 0,025 mg klorida (5 bpj); lakukan penetapan seperti tertera pada Uji Pereaksi, menggunakan 4,5 ml (5 g) zat.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,20%.

1-Etilkuinaldinium iodida P $C_{12}H_{14}IN$; BM 299,15; [606-55-3]. Mengandung tidak kurang dari 97,0% $C_{12}H_{14}IN$.

Pemerian Padatan, berwarna hijau kuning.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 290 mg zat, larutkan dalam 100 ml air, dan tambahkan 10 ml asam asetat glasial P. Titrasi dengan perak nitrat 0,1 N

LV, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 29,92 mg $C_{12}H_{14}IN$

Etilparaben P Gunakan Etilparaben seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Faktor Xa (Faktor X teraktivasi) untuk uji

Antifaktor Xa P Faktor Xa adalah enzim proteolitik yang diperoleh dari plasma sapi, untuk memecah protrombin menjadi thrombin. Faktor Xa adalah suatu glikoprotein dengan bobot molekul 40.000. Satu unit faktor Xa adalah jumlah Faktor X teraktivasi (55.000 Da waktu nonaktif) yang terkandung dalam 1 ml plasma normal. Dengan elektroforesis-gel seperti tertera pada Elektroforesis <831>, protein utama penyusun tidak kurang dari 90% dari zona protein total. Di dalam Faktor Xa untuk uji Anti-faktor Xa, enzim diaktifkan oleh bisa ular Russel, kemudian zat pengaktivasi dihilangkan dengan cara kromatografi. Sediaan distabilkan dengan albumin sapi dan dibekukeringkan. Aktivitas spesifik Faktor Xa untuk uji Anti-Faktor Xa sesuai dengan tidak kurang dari 40 unit Faktor Xa FI per mg protein, jika diuji dengan cara berikut: Campur 0,1 ml larutan jenuh sefalin yang berasal dari tromboplastin otak kelinci (setara dengan tromboplastin dari lebih kurang 20 mg serbuk aseton otak kelinci per ml) dalam plasma sapi dan 0,1 ml kalsium klorida 0,025 M, segera tambahkan 0,1 ml larutan Faktor Xa yang sesuai dengan kadar 0,01 mg protein spesifik per ml dan simpan pada suhu 37° : terjadi penjendalan dalam 15 detik. Faktor Xa untuk uji Anti-faktor Xa di dalam larutan yang mengandung 0,4 unit Faktor Xa FI per ml dalam dapar pH 8,4 seperti tertera pada monografi Heparin Natrium memenuhi uji bebas thrombin: tidak terjadi penjendalan dari kelebihan fibrinogen murni dalam waktu 24 jam jika disimpan pada suhu 20° tanpa ion kalsium.

Fast blue B, garam P Garam biru B tahan cuci P; Garam biru tidak luntur; $C_{14}H_{12}N_4O_2 \cdot ZnCl_4$; BM 475,47; [91-91-8].

Pemerian Serbuk hijau.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 110° selama 1 jam.

Serapan Larutkan 50 mg zat dalam 100 ml air. Dalam wadah lain larutkan 100 mg 2-naftol P dalam 100 ml 2-metoksietanol P. Pipet 5 ml larutan uji dan 10 ml larutan 2-naftol P ke dalam labu tentukur 100-ml, dan encerkan dengan aseton P sampai tanda. Buat blangko, pipet 5 ml air dan 10 ml larutan 2-naftol P ke dalam labu tentukur 100-ml lain dan encerkan dengan aseton P sampai tanda. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 545 nm: serapan tidak kurang dari 0,80.

Fast blue BB, garam P $(C_{17}H_{18}ClN_3O_3)_2 \cdot ZnCl_2$; BM 831,89; [15710-69-7].

Pemerian Serbuk kuning.

Jarak lebur Lebih kurang 162° dengan peruraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air.

Klorida Tidak kurang dari 15% klorida. Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambah 25 ml *aseton P*, 25 ml air dan 500 mg *natrium nitrat P*. Aduk hingga larut. Titrasi dengan *perak nitrat 0,01 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

Fehling, Larutan Gunakan *tembaga(II) tartrat alkali LP*.

1,10-Fenantrolin P *Ortofenantrolin*; $C_{12}H_8N_2 \cdot H_2O$; BM 198,22; [5144-89-8]; murni pereaksi.

1,10-Fenantrolin hidroklorida P *o-Fenantrolin monohidroklorida monohidrat*; $C_{12}H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$; BM 234,69; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Fenil eter P Gunakan *difenil eter P*.

3-Fenilfenol P *m-Fenilfenol P*; $C_6H_5C_6H_4OH$; BM 170,21; [580-51-8].

Pemerian Serbuk kristal putih atau hampir putih.

Jarak lebur <1021> Antara 76° dan 79°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan larutan zat secukupnya ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 30 m x 0,25 mm berisi bahan pengisi fase diam *GI*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 250° dan 310°. Pertahankan suhu kolom pada 150° dan naikan suhu 15° per menit hingga 250°. Luas puncak fenilfenol tidak kurang dari 98% dari jumlah luas puncak.

m-Fenilfenol P Gunakan *3-Fenilfenol P*.

Fenilhidrazin hidroklorida P; $C_6H_5NHNH_2 \cdot HCl$; BM 144,60; [59-88-1].

Pemerian Serbuk, putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Daya larut Larutkan masing-masing 500 mg zat dalam 10 ml air dan dalam 10 ml *etanol P*, menghasilkan larutan jernih yang larut sempurna atau hampir sempurna.

Jarak lebur <1021> Antara 242° dan 246° dengan sedikit menjadi gelap.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1 mg (0,1 %); lakukan pemijaran seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 1 g zat dengan 0,5 ml *asam sulfat P*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Fenilhidrazin-asam sulfat LP Larutkan 65 mg *fenilhidrazin hidroklorida P* dalam 100 ml campuran volume sama *asam sulfat P* dan air yang sudah didinginkan.

Fenilmerkuri nitrat P Gunakan *Fenilraksa(II) nitrat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Fenoksibenzamina hidroklorida P [*N*-(2-kloro-etil)-*N*-(1-metil-2-fenoksietil) benzilamina hidroklorida]; $C_{18}H_{22}ClNO \cdot HCl$; BM 340,29; [63-92-3]

Pemerian Serbuk hablur putih.

Suhu lebur <1021> Antara 137° dan 140°.

Serapan jenis Larutkan masing-masing 500 mg dalam 10 ml air. Serapan jenis dalam *kloroform P* pada rentang panjang gelombang 272 nm sampai 290 nm adalah 178.

Fenol P [108-95-2]; murni pereaksi.

Fenol murni P Gunakan *fenol P* yang dimurnikan dengan cara sebagai berikut: Refluks sejumlah tertentu zat dalam alat refluks gelas. Lelehkan fenol dan refluks selama 20 menit dengan mengalirkan *nitrogen P* ke dalam fenol yang meleleh. Hentikan aliran nitrogen, dan lakukan destilasi lagi dengan perbandingan refluks 10:1. Hangatkan 3 g fenol yang telah didestilasi dengan 10 ml *asam sulfat P*, pada suhu 95°C selama 10 menit: warna campuran tidak lebih tua dari warna asam dengan volume yang sama.

Fenol cair P Gunakan *Fenol Cair* yang tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Fenolftalein P Gunakan *Fenolftalein P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Fenolftalein LP Larutkan 1 g *fenolftalein P* 0,1% dalam 100 *etanol P*.

Fenolftalein encer LP Larutkan 1 g *fenolftalein P* 0,1% dalam *etanol 80% P*. Lakukan uji kepekaan sebagai berikut: Campur 0,1 ml larutan dan 100 ml *air bebas karbon dioksida P*: larutan tidak berwarna. Untuk mengubah warna larutan menjadi merah muda: diperlukan *natrium hidroksida 0,02 M* tidak lebih dari 0,2 ml.

Fenol sulfonftalein LP Gunakan *merah fenol LP* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Feri klorida P Gunakan *besi(III) klorida heksahidrat P*; $FeCl_3 \cdot 6H_2O$; BM 270,29; [10025-77-1].

Feroiin sulfat LP Kompleks Tris (1,10-fenantrolin)-besi(II) sulfat yang dibuat dengan cara sebagai berikut: Larutkan 700 mg *besi(II) sulfat P* dalam lebih kurang 70 ml air dan tambahkan 1,5 g *1,10-fenantrolin P* dan air hingga 100 ml.

Daya kepekaan terhadap serium(IV) Tambahkan 0,1 ml larutan dan 0,15 ml larutan *osmium tetraoksida P* 1% pada 50 ml *asam sulfat 2 N*. Tambahkan 0,1 ml *amonium serium(IV) nitrat 0,1 M*. Warna berubah dari merah menjadi biru muda.

Floroglusinol P *Benzen 1,3,5-triol*; $C_6H_6O_3 \cdot 2H_2O$; BM 162,1; [6099-90-7]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur putih atau krem pucat.

Suhu lebur Lebih kurang 223° .

Fluoksimesteron P Gunakan *Fluoksimesteron* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Fluoreskamina P $C_{17}H_{10}O_4$; BM 278,26; [38183-12-9]. Mengandung tidak kurang dari 99% $C_{17}H_{10}O_4$.

Pemerian Serbuk, putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam metilena klorida; larut dalam etanol dan sukar larut dalam kloroform.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 75 ml *dimetilformamida P* dan titrasi dengan *litium metoksida 0,1 N LV* hingga berwarna biru, menggunakan larutan *biru timol P 1%* dalam *dimetilformamida P* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml litium metoksida 0,1 N setara dengan 27,83 mg $C_{17}H_{10}O_4$

1-Fluoro-2,4 dinitrobenzen P $C_6H_3FN_2O_4$; BM 186,1; [70-34-8]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur, gumpalan atau cairan, kuning pucat, melepuhkan kulit, uap dapat merangsang keluarnya air mata.

Suhu lebur Lebih kurang 29° .

Bobot per ml Lebih kurang 1,48 g.

Indeks bias Lebih kurang 1,569.

Folin-Ciocalteu fenol LP Ke dalam labu 1500 ml, masukkan 100 g *natrium tungstat P*, 25 g *natrium molibdat P*, 700 ml air, 50 ml *asam fosfat P*, dan 100 ml *asam klorida P*. Refluks campuran dengan hati-hati selama lebih kurang 10 jam, kemudian tambahkan 150 g *litium sulfat P*, 50 ml air, dan beberapa tetes *brom P*, dididihkan campuran, tanpa kondensor, selama lebih kurang 15 menit, atau hingga kelebihan brom hilang. Dinginkan, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml, dan saring; filtrat tidak memberikan warna kehijauan. Sebelum digunakan encerkan 1 bagian filtrat dengan 1 bagian air.

Formaldehida LP Gunakan larutan *formaldehida P*.

Formamida P $HCONH_2$; BM 45,04; [75-12-7]; murni pereaksi.

Sediaan untuk penetapan kadar digitoksin Formamida untuk penetapan kadar digitoksin harus bebas amonia. Lakukan formamida sebagai berikut: kocok sejumlah formamida dengan *kalium karbonat anhidrat P* sejumlah lebih kurang 10% dari bobot formamida, selama 15 menit, dan saring. Destilasi filtrat dalam alat destilasi yang semuanya terbuat dari kaca, di dalam hampa udara pada tekanan lebih kurang 25 mmHg atau kurang. Buang

bagian pertama destilat yang mengandung air, dan kumpulkan fraksi dengan titik didih lebih kurang 115° pada tekanan 25 mmHg atau pada suhu 101° dan tekanan 12 mmHg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Fosfor pentoksida P *Anhidrida fosfat P*; P_2O_5 ; BM 141,94; [1314-56-3]; murni pereaksi.

o-Ftalaldehida P *Ftalat dikarbokaldehida*; $C_6H_4(CHO)_2$; BM 134,13; [643-79-8]; murni pereaksi.

Ftalat dikarbokaldehida P Gunakan *o-Ftalaldehida P*.

Fukhsin basa P Gunakan *Magenta basa P*.

Fukhsin-asam sulfit LP Larutkan 200 mg *fukhsin basa P* dalam 120 ml air panas dan biarkan dingin. Tambahkan larutan 2 g *natrium sulfit anhidrat P* dalam 20 ml air, kemudian tambahkan 2 ml *asam klorida P*. Encerkan dengan air hingga 200 ml, biarkan selama paling sedikit 1 jam. Larutan dibuat segar.

Furfural P *2-Furankarboksilaldehid*; *2-furaldehid*; C_4H_3OCHO ; BM 96,08; [98-01-1].

Pemerian Cairan hasil destilasi jernih, tidak berwarna, tetapi segera menjadi cokelat kemerahan.

Kelarutan Larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol.

Jarak destilasi Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara 159° dan 162° ; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Harus didestilasi sebelum digunakan.

Galaktosa P *D-Galaktosa*; $C_6H_{12}O_6$; BM 180,2; [59-23-4].

Pemerian Serbuk hablur berwarna putih.

Suhu lebur Lebih kurang 164° .

Rotasi jenis $[\alpha]^{20}_D$ Lebih kurang $+ 80^\circ$ (10% b/v dalam air mengandung 0,05% NH_3).

Garam natrium asam 1-pentasulfonat P Gunakan *natrium 1-pentanasulfonat P*.

Garam natrium asam kromotropat P *Dinatrium 4,5-dihidroksinaftalena-2,7-disulfonat*; $C_{10}H_6Na_2O_8S_2 \cdot 2H_2O$; BM 400,3; [5808-22-0]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, berwarna cokelat muda.

Garam biru B tahan cuci P Gunakan *Fast blue B, garam P*.

Garam empedu P Garam empedu adalah empedu sapi pekat, dengan kandungan utama natrium desoksikolat, yang ditetapkan sebagai asam kolat. Mengandung tidak kurang dari 45% asam kolat.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; larutan berbusa kuat jika dikocok.

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 5 g zat dalam 100 ml *etanol P* (84 dalam 100), jika perlu hangatkan untuk membantu pelarutan. Saring dalam waktu 15 menit melalui penyaring yang telah ditara, cuci beberapa kali, tiap kali dengan sejumlah kecil *etanol P* (84 dalam 100) hingga cucian terakhir tak berwarna atau praktis tidak berwarna. Kemudian keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *asam kolat P*, larutkan dalam larutan *asam asetat P* (6 dalam 10) hingga 100 ml. Simpan dalam lemari pendingin.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 50 ml larutan *asam asetat P*, (6 dalam 10) saring larutan jika perlu, masukkan ke dalam labu tentukur 100 ml. Cuci wadah dan penyaring beberapa kali dengan sejumlah kecil larutan *asam asetat P* (6 dalam 10) sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, encerkan dengan larutan *asam asetat P* (6 dalam 10) hingga 100 ml.

Prosedur Pipet masing-masing 1 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*, masukkan secara terpisah ke dalam 2 tabung reaksi sepadan. Ke dalam tiap tabung tambahkan 1,0 ml larutan segar *furfural P* (1 dalam 100), segera letakkan dalam tangas es selama 5 menit, tambahkan ke dalam masing-masing tabung 13,0 ml asam sulfat encer yang dibuat dengan mencampur secara hati-hati 50 ml *asam sulfat P* dengan 65 ml air. Letakkan tabung ke dalam tangas air pada suhu 70° selama 10 menit. Segera pindahkan ke dalam tangas air selama 2 menit, dan ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 670 nm. Hitung jumlah dalam mg asam kolat ($C_{24}H_{40}O_5$), dalam garam empedu yang digunakan dengan rumus:

$$500 \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

A_U dan A_S berturut turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Garam fast blue B P Gunakan “Fast blue” B, *garam P*.

Garam nitroso R P Gunakan *Nitroso R*, *garam P*.

Gelatin LP Larutkan 340 g prekursor gelatin yang telah diperlakukan dengan asam (Tipe A) dalam air hingga 100 ml. Panaskan larutan dalam otoklaf pada suhu 115° selama 30 menit setelah mencapai 115°. Dinginkan dan tambahkan 10 g *fenol P* dalam 1000 ml air.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap, tidak tembus cahaya. Harus didestilasi sebelum digunakan.

Gliksal-bis(-2-hidroksianil) P *Bis(-2-hidroksifenil-imino)etana*; $C_{14}H_{12}N_2O_2$; BM 240,3; murni pereaksi.

Suhu lebur Lebih kurang 200°.

Gliserol P *Gliserin P*; *Propana-1,2,3-triol*; $C_3H_8O_3$; BM 92,10; [56-81-5]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan kental tidak berwarna.

Bobot per ml Lebih kurang 1,26 g.

Glisin P Gunakan *Glisin* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

D-Glukosa P *Dektrosa P*; $C_6H_{12}O_6$; BM 180,2; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur atau granul, putih.

Kelarutan Larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol.

Rotasi jenis Lebih kurang +52,5° (10% dalam air yang mengandung ammonium hidroksida lebih kurang 0,2%).

Granul Zink P Gunakan *zink*, *granul P*.

Guanin hidroklorida P $C_5H_5N_5O.HCl.H_2O$; BM 205,60; [635-39-2].

Pemerian Serbuk hablur, putih. Melebur di atas 250° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam air yang diasamkan dan dalam *natrium hidroksida LP*. Larutan ini tidak mengendap dengan *iodum LP* atau *kalium raksa(II) iodida LP*, tetapi membentuk endapan dengan *trinitrofenol LP*.

Sisa pemijaran Dapat diabaikan; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 100 mg zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Heksadesil heksadekanoat P *Heksadesil palmitat*; *setil palmitat*; $C_{32}H_{64}O_2$; BM 480,85; [540-10-3]; Gunakan mutu yang sesuai.

Heksametildisilazana P $C_6H_{19}NSi_2$; BM 161,39; [999-97-3]; Mengandung tidak kurang dari 95% $C_6H_{19}NSi_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; berbau khas.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,0025%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 200 g zat dalam cawan yang telah ditara, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam, dinginkan dan timbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan zat secukupnya ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 mm x 1,8 m, berisi fase diam G3 dengan partikel penyangga *SI*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 40 ml per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 100° dan 310°. Suhu kolom dimulai pada suhu 35° selama

5 menit, kemudian naikan suhu dengan kecepatan 8° per menit hingga 200°.

Heksamin P *Heksametilentetramina*; $C_6H_{12}N_4$; BM 140,2; [100-97-0]; murni pereaksi.

n-Heksana P; C_6H_{14} ; BM 86,18; [110-54-3]; (Untuk digunakan dalam spektrofotometri) gunakan *heksan P*.

Heksana P (Mutu sesuai untuk spektrofotometri ultraviolet); biasanya merupakan campuran dari beberapa isomer heksana (C_6H_{14}), terutama n-heksana dan metilsiklopentana (C_6H_{12}); murni pereaksi.

Heksana pelarut P *Petroleum benzin*; *Petroleum eter P*, *Ligroin*; [8032-32-4]

Pemerian Cairan jernih, mudah menguap, berbau seperti eter lemah atau bau seperti petroleum.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol mutlak; dapat bercampur dengan eter, dengan kloroform, dengan benzen dan dengan sebagian besar minyak lemak dan minyak atsiri. [*Perhatian Cairan sangat mudah terbakar. Jauhkan dari nyala api dan simpan di tempat sejuk, dalam wadah tertutup rapat.*]

Penampilan dan warna Campur baik-baik isi dalam wadah asli, kemudian tuangkan 100 ml ke dalam tabung pembandingan warna 100 ml dan bandingkan dengan baku, di dalam tabung serupa yang berisi 2 ml *platinum kobalt LP*; kedua cairan mempunyai kejernihan yang sama dan bebas dari bahan yang tersuspensi atau endapan dan jika dilihat dengan cahaya tembus, warna zat uji tidak lebih dari gelap dari baku.

Bau Berbau tidak mengganggu atau seperti merkaptan atau tiofena.

Jarak destilasi Tidak kurang dari 100% terdestilasi pada suhu antara 30° dan 60°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, dengan mendestilasi sejumlah 100 ml, tidak ada yang terdestilasi pada suhu 30°.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,001%. Uapkan 150 ml (100 g) zat pada tangas uap, dan keringkan pada suhu 105° selama 30 menit: bobot residu tidak lebih dari 1 mg.

Keasaman Kocok 10 ml zat dengan 5 ml air selama 2 menit, dan biarkan memisah menjadi 2 lapisan: lapisan air tidak mengubah lakmus biru menjadi merah dalam waktu 15 detik.

Minyak berat dan lemak Tuangkan secara bertahap 10 ml zat ke bagian tengah dari kertas saring bersih: tidak ada bau tidak enak dan tidak ada kelihatan bercak lemak pada kertas setelah didiamkan selama 30 menit.

Heksanitrodifenilamina P *Dipikrilamina P*; $C_{12}H_5N_7O_{12}$; BM 439,21; [131-73-7].

Pemerian Serbuk atau prisma kuning emas, mudah meledak; umumnya mengandung tidak kurang 15% air untuk menghindari bahaya meledak.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam aseton dan dalam eter; larut dalam asam asetat glasial dan dalam larutan alkali.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 16%.

Heksilamina P *1-Aminoheksan*; $C_6H_{15}N$; BM 101,19; [111-26-2]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Suhu didih Antara 127° dan 131°.

Bobot per ml Lebih kurang 0,766 g.

Indeks bias Lebih kurang 1,418.

Helium P He; BM 4,003; [7440-59-7]. Mengandung tidak kurang dari 99,995% volume He.

n-Heptan P *Gunakan n-Heptan untuk kromatografi P*.

n-Heptan untuk kromatografi P C_7H_{16} ; BM 100,21; [142-82-5].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, mudah menguap, mudah terbakar; bau khas. Terutama terdiri dari C_7H_{16} . Gunakan mutu kromatografi atau KCKT dengan kadar tidak kurang dari 99%.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol mutlak; bercampur dengan eter, dengan kloroform, dengan benzen dan dengan sebagian besar minyak lemak dan minyak atsiri.

[*Catatan n-Heptan dapat dimurnikan dengan melewatkannya melalui kolom silika gel dengan perbandingan lebih kurang 25 g gel untuk tiap 100 ml n-heptan yang digunakan, kemudian destilasi fraksi.*]

Jarak didih Antara 94,5° dan 99,0°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Kemurnian spektrum Ukur serapan pada 250 nm, gunakan air sebagai blangko: serapan tidak lebih dari 0,10.

Sisa penguapan Memenuhi syarat uji *Sisa penguapan* yang tertera pada *Heksan pelarut P*.

Hidrazin hidrat P, 85% dalam air $(NH_2)_2.H_2O$; BM 50,06; [7803-57-8]; Mengandung tidak kurang dari 83% $(NH_2)_2.H_2O$.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Penetapan kadar Timbang saksama 600 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 1,0 g *natrium bikarbonat P* dan 50,0 ml *iodum 0,1 N LV*. Titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml iodum 0,1 N setara dengan 12,52 mg $(NH_2)_2.H_2O$

Hidrazin sulfat P $(NH_2)_2.H_2SO_4$; BM 130,12; [10034-93-2]; murni pereaksi. [*Perhatian Hati-hati dalam penggunaan karena diduga karsinogen.*]

Hidrogen peroksida P, 30% H_2O_2 ; BM 34,01; [7722-84-1]; murni pereaksi. Tidak stabil, kadar antara 29,0% dan 32%, tanpa penambahan penstabil.

Hidrogen peroksida LP Gunakan *Larutan Topikal Hidrogen Peroksida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Hidrogen sulfida P *Asam sulfida P*; H_2S ; BM 34,08; [7783-06-4].

Pemerian Gas tidak berwarna, bau khas, beracun, lebih berat dari udara. Dibuat dengan mencampur *besi(II) sulfida* dengan *asam sulfat encer* atau *asam klorida encer*. Jenis sulfida lain, yang dapat menghasilkan hidrogen sulfida dengan asam encer, dapat digunakan. Dapat juga berupa gas mampat dalam tabung.

Kelarutan Larut dalam air.

Hidrogen sulfida LP Larutan jenuh hidrogen sulfida, yang dibuat dengan mengalirkan H_2S ke dalam air dingin. Simpan dalam botol berwarna gelap, isi hampir penuh. Larutan tidak boleh digunakan lagi jika tidak berbau H_2S kuat, dan tidak segera membentuk endapan sulfur jika ditambahkan kepada *besi(III) klorida LP* volume sama. Simpan di tempat gelap dan dingin.

4-Hidroksibifenil P bifenil-4-ol; 4-Fenilfenol; $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{OH}$; BM 170,2; [92-69-3]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 166°.

Hidroksilamin hidroklorida P $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$; BM 69,49; [5470-11-1]; murni pereaksi.

Hidroksilamin hidroklorida LP Larutkan 3,5 g *hidroksilamin hidroklorida P* dalam 95 ml *etanol P* 60%, dan tambahkan 0,5 ml larutan *biru bromfenol P* (1 dalam 1000) dan *kalium hidroksida etanol 0,5 N* hingga larutan berwarna kehijauan. Kemudian tambahkan *etanol P* 60% hingga 100 ml.

Hidroksitoluen terbutilasi P *2,6-Di-tercier-butil-p-kresol*; butil hidroksi toluen; $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ BM 220,4; [128-37-0]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau putih.

Suhu lebur <1101> Lebih kurang 70°.

Hidrokuinon P $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$; BM 110,11; [123-31-9]. Mengandung tidak kurang dari 99% $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$.

Pemerian Hablur jarum halus, tidak berwarna atau putih. Warna menjadi gelap jika terpapar udara dan cahaya.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter.

Jarak lebur <1021> Antara 172° dan 174°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, larutkan dalam campuran 100 ml air dan 10 ml *asam sulfat 0,1 N*, tambahkan 3 tetes larutan *difenilamin P* dalam *asam sulfat P* (1 dalam 100) dan titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV* hingga larutan berwarna merah-ungu.

Tiap ml serium(IV) sulfat 0,1 N setara dengan 5,506 mg $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$

Hijau berlian P Gunakan *hijau berlian P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hijau bromokresol P Gunakan *hijau bromokresol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hijau bromokresol LP Larutkan 50 mg *hijau bromokresol P* dalam 100 ml *etanol P*, saring jika perlu.

Hijau malakit P Gunakan *hijau berlian P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hijau malakit LP Larutkan 1 g *hijau malakit oksalat P* dalam 100 ml *asam asetat glasial P*.

Hijau malakit oksalat P Gunakan *hijau malakit oksalat P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hijau metil P CI 42585; $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3$; BM 458,5; [7114-03-6]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hijau.

Hipoksantin P *6-Hidroksipurin*; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}$; BM 136,11; [68-94-0]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk putih atau putih kekuningan.

Kelarutan Larut dalam natrium hidroksida 1 N.

Hitam eriokrom T P Gunakan *hitam eriokrom T P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hitam eriokrom T LP Larutkan 200 mg *hitam eriokrom T P* dan 2 g *hidroksilamin hidroklorida P* dalam *metanol P* hingga 50 ml.

Hitam mordant 11 P Gunakan *hitam eriokrom T P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hitam mordant campur P Campurkan 1 bagian *hitam mordant 11 P* dengan 99 bagian *natrium klorida P*.

Hitam naftalen 12 B P *Hitam amido 10 B*; CI 20470; $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{Na}_2\text{O}_9\text{S}_2$; BM 588,5; [1064-48-8].

Pemerian Cokelat tua.

Kelarutan Larut dalam air.

Hitam naftalen LP Larutan *Hitam naftalen 12 B P* 1,0% dalam *asam asetat 1 M*.

Holmium oksida P; Ho_2O_3 ; BM 377,9; [12055-62-8]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk kekuningan.

Holmium perklorat LP Larutan *holmium oksida P* 5% dalam *asam perklorat 1,4 M*.

Homatropin hidrobromida P Gunakan *Homatropin hidrobromida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Imidazol P $C_3H_4N_2$; BM 68,08; [228-32-4] Hablur putih hingga kuning muda. Larut dalam air; murni pereaksi.

Iminostilben P $C_{14}H_{11}N$; BM 193,25; [256-96-2]

Pemerian Serbuk, jingga kuning.

Kelarutan Agak sukar larut dalam etil asetat.

Jarak lebur <1021> Antara 197° dan 201°.

Indigo karmin P *Natrium indigotindisulfonat P*; biru asam 74; CI 73015; $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$; BM 466,4; [860-22-0]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk berwarna biru tua atau granul dengan kilat tembaga.

Indigo karmin LP *Natrium Indigotindisulfonat LP* Larutkan sejumlah *natrium indigotindisulfonat P* setara dengan 180 mg $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$, dalam air hingga 100 ml. Gunakan sebelum 60 hari.

Indofenol-asetat LP Ke dalam 60 ml *Larutan baku diklorofenol-indofenol* seperti tertera pada *Larutan volumetrik*, tambahkan air hingga 250 ml. Tambahkan sejumlah volume sama larutan natrium asetat yang dibuat segar dengan melarutkan 13,66 g *natrium asetat anhidrat P* dalam air hingga 500 ml dan atur pH hingga 7 dengan *asam asetat 0,5 N*. Simpan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam 2 minggu.

Injeksi natrium klorida P Gunakan *Injeksi natrium klorida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Iodobromida LP Larutkan 20 g *iodum monobromida P* dengan *asam asetat glasial P* hingga volume 1000 ml. Simpan dalam wadah kaca, terlindung dari cahaya.

Iodoklorida LP Larutkan 16,5 g *iodum monoklorida P* dalam 1000 ml *asam asetat glasial P*.

Iodoplatinat LP Larutkan 300 mg *platina(IV) klorida P* dalam 97 ml air. Segera sebelum digunakan, tambahkan 3,5 ml *kalium iodida LP*, dan campur.

Iodum P I_2 ; BM 253,81; [7553-56-2]; murni pereaksi.

Iodum LP Gunakan *Iodum 0,1 N LV* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Iodum bromida P IBr; BM 206,81; [7789-35-5] Hablur berwarna hitam kebiruan atau hitam kecokelatan dengan uap yang memedihkan mata.

Iodum-kalium iodida LP Larutkan 500 mg *iodum P* dan 1,5 g *kalium iodida P* dalam 25 ml air.

Iodum monoklorida P ICl ; BM 162,36; [7790-99-0]; murni pereaksi.

Isi kolom untuk kromatografi cair kinerja tinggi Seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Isi kolom untuk kromatografi gas P Seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Isoamil alkohol P Gunakan *amil alkohol P*.

Isobutil alkohol P 2-Metil-1-propanol P; $(CH_3)_2CHCH_2OH$; BM 74,12; [78-83-1]; murni pereaksi.

Isoniazid P Gunakan *Isoniazid* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Isooktana P Gunakan *2,2,4-trimetil-pentana P*.

Isopentil alkohol P Gunakan *amil alkohol P*.

Isopropanol P Gunakan *isopropil alkohol P*.

Isopropil alkohol P 2-Propanol P; $(CH_3)_2CHOH$; BM 60,10; [67-63-0]; murni pereaksi.

Isopropanol dehidrat P *Isopropanol mutlak P*; [67-63-0]. Gunakan isopropanol yang terlebih dahulu telah dikeringkan dengan cara pengocokan menggunakan penjerap air berukuran molekul yang sesuai, saring.

Isopropilamin P 2-Aminopropan; $C_3H_7NH_2$; BM 59,11. Mengandung tidak kurang dari 98% $C_3H_7NH_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, cairan mudah terbakar; memiliki bau amoniak yang kuat.

Kelarutan Bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan eter.

Jarak destilasi Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara suhu 31° dan 33°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Indeks bias <1001> Antara 1,3743 dan 1,3753; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 ml air, dan campur. Titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*, menggunakan indikator campuran merah metil LP dan hijau bromokresol LP (1:5).

Tiap ml asam klorida 0,1 N setara dengan 59,11 mg $C_3H_7NH_2$

Isopropil eter P Gunakan *diisopropil eter P*.

Isopropil miristat P $C_{17}H_{34}O_2$; BM 270,45; [110-27-0]; terdiri dari ester isopropil alkohol dan asam lemak tak jenuh berbobot molekul tinggi, terutama asam miristat, mengandung tidak kurang dari 90,0% $C_{17}H_{34}O_2$.

Baku pembanding *Isopropil Miristat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Isopropil*

Palmitat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama Larutan uji sesuai dengan waktu retensi puncak utama *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

Bobot jenis <981> Antara 0,846 dan 0,854.

Bilangan asam <491> Tidak lebih dari 1.

Bilangan iodum <491> Tidak lebih dari 1.

Bilangan penyabunan <491> Antara 202 dan 212.

Indeks bias <1001> Antara 1,432 dan 1,436; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 45 mg *Isopropil Miristat BPFI* dan 5 mg *Isopropil Palmitat BPFI*, larutkan dalam 10,0 ml *n-heksan P*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, larutkan dalam 25,0 ml *n-heksan P*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 4 mm berisi bahan pengisi 10% fase diam G8 dengan partikel penyangga S1 100 mesh hingga 120 mesh. Atur suhu kolom dari 90° ke 210° dengan kecepatan 2° per menit dan setelah mencapai 210° pertahankan suhu selama 8 menit. Pertahankan suhu detektor pada 280° dan suhu injektor pada 240°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 45 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isopropil miristat dan isopropil palmitat berturut-turut adalah 1 dan 1,3; resolusi, *R*, antara puncak isopropil miristat dan isopropil palmitat tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan puncak isopropil palmitat tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{17}H_{34}O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\frac{100 A}{B}$$

A adalah respons puncak isopropil miristat; *B* adalah jumlah semua respons puncak kecuali puncak pelarut.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, tidak tembus cahaya.

Untuk penggunaan sebagai pelarut dalam prosedur uji sterilitas. *Isopropil miristat P* harus memenuhi spesifikasi tambahan berikut:

pH ekstrak air Masukkan 100 ml zat ke dalam botol sentrifuga 250 ml, tambahkan 10 ml air yang disuling 2 kali, tutup botol dengan sumbat yang sesuai, dan kocok kuat selama 60 menit. Sentrifus pada 1800 rpm selama

20 menit, pisahkan lapisan atas (isopropil miristat), dan tetapkan pH lapisan air: pH tidak kurang dari 6,5. Isopropil miristat yang tidak memenuhi uji pH ekstrak air dapat disiapkan untuk digunakan dalam uji sterilitas sebagai berikut: Gunakan kolom kaca 20 mm x 20 cm, masukkan *alumina P* yang telah diaktifkan dan dimampatkan hingga tinggi 15 cm. Lewatkan 500 ml *Isopropil miristat P* melalui kolom, menggunakan sedikit tekanan positif untuk menjaga aliran, dan gunakan segera eluat yang dikumpulkan untuk uji sterilitas.

Jingga metil P Gunakan *Jingga metil P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Jingga xilenol P Gunakan *Jingga xilenol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Jingga xilenol LP Larutkan 100 mg *Jingga xilenol P* dalam 100 ml *etanol P*.

Jingga xilenol campur P Gerus 1 bagian *Jingga xilenol P* dengan 99 bagian *kalium nitrat P*.

Kepekaan Tambahkan 50 mg zat dalam campuran 50 ml air, 1 ml *asam asetat 2 N* dan 0,05 ml *timbal(II) nitrat 0,1 M*. Tambahkan *heksamin P* secukupnya untuk mengubah warna dari kuning menjadi lembayung, dan tambahkan 0,1 ml *dinatrium edetat 0,1 M LV*: warna berubah kuning.

Kadmium P Cd; BM 112,4.

Pemerian Putih keperak-perakan, kilat logam.

Kelarutan Mudah larut dalam asam nitrat dan asam klorida panas.

Kadmium asetat P $C_4H_6CdO_4$; BM 266,5; [543-90-8].

Pemerian Hablur tidak berwarna, transparan hingga tembus cahaya.

Kelarutan Sangat larut dalam air, larut dalam etanol.

Kadmium sulfat P $3CdSO_4 \cdot 8H_2O$; BM 769,5; [7790-84-3]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $3CdSO_4 \cdot 8H_2O$. [Perhatian Kadmium dan garam-garamnya termasuk dalam daftar senyawa karsinogenik.]

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Penetapan kadar Larutkan 1 g dalam 50 ml air, tambahkan 25 ml *amonium hidroksida P*, titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M*, menggunakan indikator campuran biru *metiltimol P* hingga tidak berwarna.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,1 M*
setara dengan 25,65 mg $3CdSO_4 \cdot 8H_2O$

Kalium antimonat P $KSbO_3 \cdot 3H_2O$ BM 262,9; murni pereaksi.

Kalium antimonat LP Larutkan 2g *kalium antimonat P* dalam 95 ml air panas. Dinginkan segera dan tambahkan larutan yang mengandung 2,5 g kalium hidroksida dalam 50 ml air dan 1 ml *natrium hidroksida 2 N*. Diamkan selama 24 jam, saring dan encerkan dengan air sampai 150 ml.

Kalium asetat P $\text{KC}_2\text{H}_3\text{O}_2$; BM 98,14; [127-08-2]; murni pereaksi.

Kalium asetat LP Larutkan 10 g *kalium asetat P* dengan air hingga 100 ml.

Kalium besi(III) sianida P $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$; BM 329,24; [13746-66-2]; murni pereaksi.

Kalium bifosfat P Gunakan *kalium fosfat monobasa P*.

Kalium bikromat P $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$; BM 294,18; [7778-50-9]; murni pereaksi.

Kalium bikromat LP Larutkan 7,5 g *kalium bikromat P* dalam air hingga 100 ml.

Kalium bismut iodida LP Larutkan 12,5 mg *asam tatarat P* dalam 25 ml air. Kemudian larutkan 1,06 g *bismut subnitrat P* dalam campuran ini (*Larutan A*). Larutkan 20 g *kalium iodida P* dalam 25 ml air (*Larutan B*). Larutkan 100 g *asam tartrat P* dalam 450 ml air (*Larutan C*). Tambahkan *Larutan A*, *Larutan B* ke dalam *Larutan C*, campur.

Kalium bisulfat P KHSO_4 ; BM 136,17 [7646-93-7].

Pemerian Butiran atau massa berwarna putih; di udara menjadi lembab dan melebur. Jika dipijarkan menghasilkan SO_3 dan H_2O ; mula-mula berubah menjadi kalium pirosulfat kemudian menjadi kalium sulfat.

Keasaman Antara 34% dan 36%, dihitung sebagai H_2SO_4 ; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, larutkan dalam 50 ml air, tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan alkali 1 N.

Zat tak larut dan endapan amonium hidroksida Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 10 g zat dalam 100 ml air, tambahkan *merah metil LP*, buat sedikit alkalis dengan *amoniasia LP*, dididihkan selama 1 menit, lanjutkan pemanasan di atas tangas uap selama 1 jam. Saring melalui krus penyaring yang telah ditara, cuci dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: residu tidak boleh lebih dari 1 mg (0,01%).

Logam berat Tidak lebih dari 10 bpj, dihitung sebagai Pb. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi* menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 6 g zat dalam 45 ml air, tambahkan 2 ml *asam klorida P*, dididihkan hati-hati selama 10 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 60 ml.

Pada 30 ml *Larutan uji* tambahkan *fenolftalein LP* dan netralkan dengan *amoniasia LP*. Tambahkan 0,5 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 40 ml, dan tambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: warna cokelat

yang terjadi tidak boleh lebih tua dari pembanding yang mengandung 10 ml *Larutan uji* dan 0,02 mg Pb yang ditambahkan.

Besi <331> Tidak lebih dari 20 bpj. Pada 5 ml *Larutan uji* tambahkan 2 ml *asam klorida P*, dan encerkan dengan air hingga 47 ml: larutan tidak boleh lebih tua dari 0,01 mg Fe.

Kalium bromat P KBrO_3 ; BM 167,00; [7758-01-2]; murni pereaksi.

Kalium bromida P KBr ; BM 119,00; [7758-02-3]; murni pereaksi.

Kalium bromida IR P *Pereaksi spektroskopi*.

Kalium bromida untuk spektroskopik harus memenuhi uji seperti tertera pada *Spektrum Serapan Cahaya Inframerah dalam Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Cakram dengan ketebalan 2 mm disiapkan dari bahan yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 250° selama 1 jam, mempunyai garis datar yang rata di atas daerah 4000 cm^{-1} hingga 620 cm^{-1} : tidak menunjukkan serapan maksimum lebih dari 0,02 di atas garis datar dengan pengecualian puncak air pada 3440 cm^{-1} dan 1630 cm^{-1} .

Kalium dihidrogen fosfat P KH_2PO_4 ; BM 136,09 [7778-77-0]; Gunakan *kalium fosfat monobasa P*; murni pereaksi.

Kalium ferisianida P $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$; BM 329,24 [13746-66-2]; murni pereaksi.

Kalium ferosianida P $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; BM 422,39 [13943-58-3] Gunakan *kalium heksasianoferat(II) P*; murni pereaksi.

Kalium fosfat dibasa P *Dikalium hidrogen fosfat P*; *Dikalium fosfat P*; K_2HPO_4 ; BM 174,18 [7758-11-4]; murni pereaksi.

Kalium fosfat monobasa P *Kalium bifosfat P*; *Kalium dihidrogen fosfat P*; KH_2PO_4 ; BM 136,09 [7778-77-0]; murni pereaksi.

Kalium heksasianoferat(II) P *Kalium ferosianida P*; $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; BM 422,39; [13943-58-3]; murni pereaksi.

Kalium heksasianoferat(II) LP Larutkan 1g *kalium heksasianoferat(II) P* dalam 10 ml air. Larutan dibuat segar.

Kalium heksasianoferat(III) P *Kalium ferisianida P*; *Kalium besi(III) sianida P*; $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$; BM 329,25; [13746-66-2]; murni pereaksi.

Kalium heksasianoferat(III) LP Larutkan 1 g *kalium heksasianoferat(III) P* dalam 10 ml air. Larutan dibuat segar.

Kalium hidroksida P KOH; BM 56,11; [1310-58-3]; murni pereaksi.

Kalium hidroksida LP Larutkan 6,5 *Kalium hidroksida P* dalam air hingga 100 ml.

Kalium hidroksida etanol P Gunakan *Kalium hidroksida etanol 0,5 N* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Kalium iodat P KIO₃; BM 214,00; [7758-05-6]; murni pereaksi.

Kalium iodida P KI; BM 166,00; [7681-11-0]; murni pereaksi.

Kalium iodida LP Larutkan 16,5 g *kalium iodida P* dalam air hingga 100 ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya.

Kalium iodobismutat LP Gunakan *Kalium bismut iodida LP*.

Kalium iodobismutat asetat LP Larutkan 8 g *kalium iodida P* dalam 20 ml air dan masukkan larutan ke dalam campuran 0,85 g *bismut subnitrat P*, 40 ml air dan 10 ml *asam asetat glasial P*.

Kalium iodobismutat encer LP Larutkan 10 g *asam tartrat P* dalam 50 ml air dan tambahkan 5 ml *kalium iodobismutat LP*.

Kalium iodobismutat termodifikasi LP Suspensikan 1,7 g *bismut subnitrat P* dan 20 g *asam tartrat P* dalam 40 ml air. Tambahkan 40 ml larutan *kalium iodida P* 40,0 %, aduk selama 1 jam dan saring. Larutan dapat disimpan beberapa hari terlindung dari cahaya. Segera sebelum digunakan, campur 5 ml larutan persediaan dengan 15 ml air.

Kalium iodoplatinat LP Larutkan 200 mg *platina (IV) klorida P* dalam 2 ml air, campur dengan 25 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 25 ml), dan tambahkan air hingga 50 ml.

Kalium karbonat P Gunakan *kalium karbonat anhidrat P*.

Kalium karbonat anhidrat P K₂CO₃; BM 138,21; [584-08-7]; murni pereaksi.

Kalium klorat P KClO₃; BM 122,55 [3811-04-9]; murni pereaksi.

Kalium klorida IR P *Pereaksi spektroskopi* Kalium klorida untuk spektroskopik harus memenuhi uji seperti tertera pada *Spektrum Serapan Cahaya Inframerah dalam Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Cakram dengan ketebalan 2 mm disiapkan dari bahan yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 250°

selama 1 jam, mempunyai garis datar yang rata di atas daerah 4000 cm⁻¹ hingga 620 cm⁻¹; tidak menunjukkan serapan maksimum lebih dari 0,02 di atas garis datar dengan pengecualian puncak air pada 3440 cm⁻¹ dan 1630 cm⁻¹.

Kalium kloroplatinat P K₂PtCl₆; BM 485,99. Mengandung tidak kurang dari 40% K₂PtCl₆.

Pemerian Serbuk kuning, berat.

Kelarutan Larut dalam asam klorida dan dalam asam nitrat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 ml *asam klorida P* dan jika perlu panaskan hingga larut sempurna. Tambahkan *serbuk zink P* perlahan-lahan sampai tidak ada lagi yang terlarut, kemudian tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan digesti di atas tangas uap selama 1 jam untuk mengkoagulasikan platina tereduksi. Tambahkan sedikit asam jika perlu hingga seluruh serbuk zink melarut. Saring melalui kertas saring. Bilas gelas piala dengan *asam klorida encer P* sampai seluruh endapan pindah ke kertas saring. Kemudian cuci dengan sedikit air. Pijar filtrat dalam cawan yang telah ditara pada suhu 800 ° ± 25° sampai bobot tetap. Tiap mg residu setara dengan 1,0 mg platina.

Kalium kromat P K₂CrO₄; BM 194,19; [7789-00-6]; murni pereaksi.

Kalium kromat LP Larutkan 10 g *kalium kromat P* dalam air hingga 100 ml.

Kalium natrium tartrat P KNaC₄H₄O₆·4H₂O; BM 282,22; [6381-59-5]; murni pereaksi.

Kalium nitrat P KNO₃; BM 101,10; [7757-79-1]; murni pereaksi.

Kalium nitrit P KNO₂; BM 85,10; [7758-09-0]; murni pereaksi.

Kalium permanganat P KMnO₄; BM 158,03; [7722-64-7]; murni pereaksi.

Kalium permanganat LP Gunakan *Kalium permanganat 0,1 N* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Kalium pirosulfat P [7790-62-7] Biasanya tersedia sebagai campuran kalium pirosulfat (K₂S₂O₇) dan kalium bisulfat (KHSO₄); murni pereaksi.

Kalium raksa(II)-iodida LP *Pereaksi Mayer*. Larutkan 1,358 g *raksa(II) klorida P* dalam 60 ml air. Larutkan 5 g *kalium iodida P* dalam 10 ml air. Campur kedua larutan tersebut, dan encerkan dengan air hingga volume 100 ml.

Kalium raksa(II)-iodida alkalis LP *Pereaksi Nessler*
Larutkan 143 g *natrium hidroksida P* dalam 700 ml air. Larutkan 50 g *raksa(II) iodida merah P* dan 40 g *kalium iodida P* dalam 200 ml air. Tuang larutan iodida kedalam larutan hidroksida, encerkan dengan air hingga volume 1000 ml. Biarkan memisah sempurna, dan gunakan beningan lapisan atas.

Kalium sianida P KCN; BM 65,12; [151-50-8]; murni pereaksi.

Kalium sianida LP Larutan *kalium sianida P* 10%.

Kalium sianida PbT LP Larutkan 10 g *kalium sianida P* dalam 90 ml air, tambahkan 2 ml larutan *hidrogen peroksida P* 6%, diamkan selama 24 jam, encerkan dengan air hingga 100 ml saring.

Kalium sulfat P K₂SO₄; BM 174,26; [7778-80-5]; murni pereaksi.

Kalium telurit P *Kalium telurat(IV)*; K₂TeO₃; BM 253,79; [7790-58-1]. Mengandung tidak kurang dari 98% K₂TeO₃.

Pemerian Serbuk granul putih.

Kelarutan Larut dalam air, larutan bersifat alkali.

Klorida Lakukan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*: 1 g kalium telurit tidak lebih dari 0,1 mg (0,01%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, dan larutkan dalam campuran 10 ml *asam nitrat P*, 10 ml *asam sulfat P* dan 25 ml air. Panaskan hingga mendidih, lanjutkan pemanasan sampai asap dari belerang trioksida habis menguap. Dinginkan dan tambahkan hati-hati 100 ml air, panaskan hingga mendidih, tambahkan 6 g *natrium fluorida P*, dan titrasi larutan panas dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*.

Tiap ml kalium permanganat 0,1 N setara dengan 12,69 mg K₂TeO₃

Kalium tembaga(II) tartrat LP Larutan *Fehling; Tembaga(II) tartrat alkalis LP*.

Larutan A Larutkan 34,64 g *tembaga(II) sulfat P* dalam campuran 0,5 ml *asam sulfat P* dan air secukupnya hingga 500 ml.

Larutan B Larutkan 173 g *kalium natrium tartrat P* dan 50 g *natrium hidroksida P* dalam air secukupnya hingga 500 ml.

Campur volume sama *Larutan A* dan *Larutan B* segera sebelum digunakan. Simpan dalam jumlah sedikit, dalam wadah yang tahan terhadap alkali.

Kalium tiosianat P KSCN; BM 97,18; [333-20-0]; murni pereaksi.

Kalkon P *Mordant black 17*; CI nomor 15705; C₂₀H₁₃N₂NaO₅S; BM 416,4; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hitam kecokelatan dengan kilau ungu. Memberikan warna merah keunguan dengan ion

kalsium dalam larutan basa. Jika tidak terdapat ion logam, misalnya dengan adanya kelebihan dinatrium edetat, larutan berwarna biru.

Kalkon campuran P Campur 1 bagian *kalkon P* dengan 99 bagian *natrium sulfat anhidrat P* yang baru dipijarkan. Memenuhi uji berikut:

Kepekaan terhadap kalsium Larutkan 200 mg zat dalam 5 ml air. Pada 1 ml larutan tambahkan 50 ml air, 10 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1 ml larutan *magnesium sulfat P* 1%: terjadi warna biru. Tambahkan 0,1 ml larutan *kalsium klorida P* 0,15%: terjadi warna biru. Tambahkan 0,1 ml *dinatrium edetat 0,01 M LV*: terjadi warna biru murni.

Kalsium asetat P Ca(C₂H₃O₂)₂·H₂O; BM 176,18 [5743-26-0].

Pemerian Serbuk hablur dan granul, warna putih.

Kelarutan Larut dalam lebih kurang 3 bagian air, sukar larut dalam etanol.

Kalsium asetat anhidrat P Ca(C₂H₃O₂)₂; BM 158,2; murni pereaksi.

Kalsium hidroksida P Ca(OH)₂; BM 74,09 [1305-62-0]; murni pereaksi.

Kalsium hidroksida LP Gunakan *Larutan Topikal Kalsium Hidroksida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Kalsium karbonat P CaCO₃; BM 100,09 [471-34-1]; murni pereaksi.

Kalsium klorida P *Kalsium klorida dihidrat*; CaCl₂·2H₂O; BM 147,01; [10035-04-8]; murni pereaksi.

Kalsium klorida LP larutkan 7,5 g *kalsium klorida P* dalam air hingga 100 ml.

Kalsium klorida anhidrat P CaCl₂; BM 110,98 [10043-52-4]; murni pereaksi.

Kalsium pantotenat P Gunakan *Kalsium Pantotenat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Kalsium sulfat P CaSO₄·2H₂O; BM 172,17; [7778-18-9]; murni pereaksi.

Kalsium sulfat LP Larutan jenuh *kalsium sulfat P* dalam air.

Kanji P Gunakan *kanji larut P*.

Kanji LP Campur 0,2 g *kanji larut P* dengan 5 ml air dan tambahkan dengan pengadukan kontinyu sejumlah air hingga 100 ml. Didihkan selama beberapa menit, dinginkan dan gunakan hanya bagian larutan yang jernih. Larutan dibuat segar.

Kanji iodida, pasta LP Panaskan 100 ml air di dalam gelas piala 250 ml hingga mendidih, tambahkan larutan 750 mg *kalium iodida P* dalam 5 ml air, kemudian tambahkan larutan 2 g *zink klorida P* dalam 10 ml air: pada saat larutan mendidih, tambahkan sambil diaduk, suspensi halus 5 g *kanji larut P* dalam 30 ml air dingin. Lanjutkan hingga mendidih selama 2 menit, kemudian dinginkan.

Wadah dan Penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan di tempat sejuk.

Pasta kanji iodida LP harus menunjukkan goresan biru yang nyata bila batang gelas yang dicelupkan ke dalam campuran 1 ml *natrium nitrit 0,1M*, 500 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, digoreskan pada sapuan pasta.

Kanji larut P *Amilum larut P*; *Pati larut P* (untuk iodometri) [9005-84-9]; murni pereaksi.

Kanji, lendir LP Gerus 500 mg *kanji P* atau *kanji larut P* dengan 5 ml air, tambahkan air hingga 100 ml sambil diaduk, dididihkan selama beberapa menit dan saring.

Kanji-kalium iodida LP Larutkan 500 mg *kalium iodida P* dalam 100 ml *kanji LP*. Larutan dibuat segar.

Kaolin ringan P [1332-58-7] Aluminium silikat hidrat yang dimurnikan, mengandung bahan pendispersi yang sesuai.

Kaolin, suspensi LP Suspensikan 500 mg *kaolin ringan P* dalam 100 ml larutan *natrium klorida P* 0,9%. Campur segera sebelum digunakan.

Karbomer P [9007-20-9] Karbomer adalah suatu polimer ikatan silang dari asam akrilat. Mengandung 56% sampai 68% gugus asam karboksilat (COOH) di hitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 80° selama 1 jam. Rata-rata bobot molekul relatif lebih kurang 3×10^6 .

Karbon aktif P Gunakan *arang aktif P*.

Karbon dekolorisasi P Gunakan *arang aktif P*.

Karbon dioksida P Gunakan *Karbon Dioksida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Karbon disulfida P CS₂; BM 76,13 [75-15-0]; murni pereaksi.

Karbon tetraklorida P CCl₄; BM 153,82 [56-23-5]; murni pereaksi.

Kasein P [9000-71-9]

Pemerian Serbuk granul, putih atau sedikit kuning.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam pelarut netral lain; mudah larut dalam amonia dan dalam pelarut alkali hidroksida; biasanya terbentuk larutan keruh.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi* dengan memijarkan 2 g zat: bobot residu tidak lebih dari 20 mg.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,1% atau 1 mg. Uapkan dan keringkan filtrat dari uji kebasaaan pada suhu 105°.

Kebasaan Kocok 1 g zat dengan 20 ml air selama 10 menit, saring: filtrat tidak bereaksi alkalis terhadap kertas lakmus.

Zat larut Tidak lebih dari 0,1%. Uapkan dan keringkan filtrat dari uji kebasaaan pada suhu 105°.

Lemak Tidak lebih dari 0,5%. Larutkan 1 g zat dalam campuran 10 ml air dan 5 ml *amonia etanol LP* dan kocok dua kali, tiap kali dengan 20 ml *heksan pelarut P*. Uapkan heksan pada suhu rendah, keringkan pada suhu 80°.

Kandungan nitrogen <571> **Metode I** Kadar N antara 15,2% dan 16,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Jika diperlukan kasein bebas vitamin, gunakan kasein yang dibuat bebas dari vitamin larut lemak dengan ekstraksi terus menerus dengan etanol panas selama 48 jam disertai pengeringan dengan udara untuk menghilangkan pelarut.

Katekol P *o-Dihidroksi benzene*; C₆H₄(OH)₂; BM 110,11 [120-80-9]; gunakan pereaksi dengan kandungan tidak kurang dari 99%.

Pemerian Hablur putih, berubah warna karena terpapar udara dan cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam benzen, dalam eter, dalam kloroform dan dalam piridin: membentuk larutan jernih.

Kertas saring, kuantitatif Pada kertas raksa(II) bromida untuk uji arsen, gunakan kertas saring Swedish O atau yang setara permukaan, mutu dan abunya.

Kieselgur P Murni pereaksi, dimurnikan dengan asam.

Klor P Cl₂; BM 70,9 [7782-50-5]. Gas kuning kehijauan.

Klor LP *Klorin LP*; *Air klor* Larutan jenuh *klor P* dalam air. Simpan dalam wadah kecil tidak tembus cahaya terisi penuh. *Klor LP* dapat rusak walaupun disimpan terlindung dari cahaya dan udara. Simpan di tempat sejuk dan gelap. Larutan sebaiknya dibuat segar.

Kloralhidrat P Gunakan *kloralhidrat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Kloralhidrat LP Larutkan 50 g *kloralhidrat P* dalam campuran 15 ml air dan 10 ml *gliserin P*.

Kloramin T P *Natrium-p-toluensulfonkloramida*; C₇H₇CINNaO₂S.3H₂O; BM 281,69 [7080-50-4]; murni pereaksi.

Klorheksidin asetat P *Klorheksidin diasetat*; C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀.2CH₃CO₂H; BM 625,6; murni pereaksi.

Suhu lebur <1021> lebih kurang 154°.

Klorin LP Gunakan *klor LP*.

p-Kloroanilin P C_6H_6ClN ; BM 127,57 [106-47-8]; mutu pereaksi yang sesuai.

p-Kloroasetanilida P C_8H_8ClNO ; BM 169,61.

Pemerian Kristal jarum atau kristal halus, putih atau kuning pucat.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam benzen, dalam kloroform dan dalam eter.

Daya larut 1 g zat dilarutkan dalam 30 ml *etanol P* membentuk larutan jernih.

Jarak lebur <1021> Antara 178° dan 181°.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Klorobenzen P C_6H_5Cl ; BM 112,56; [108-90-7]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; bau khas.

Kelarutan Tidak larut dalam air, larut dalam etanol; dalam benzen; dalam kloroform dan dalam eter.

Klorobutanol P Gunakan *Klorobutanol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

1-Klorobutan P Gunakan *n-butil klorida P*.

p-Klorofenol P C_6H_5ClO ; BM 128,6; [106-48-9]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur, tidak berwarna

Titik lebur <1021> Lebih kurang 42°.

Kloroform P $CHCl_3$; BM 119,38; [67-66-3]; murni pereaksi.

Kloroform bebas etanol P Murni pereaksi yang tidak mengandung alkohol sebagai zat penstabil.

Klorotrimetilsilan P C_3H_9ClSi ; BM 108,64 [75-77-4].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna sampai kuning muda. Berasap di udara lembab.

[Perhatian *Klorotrimetilsilan bereaksi kuat dengan air, alkohol dan senyawa donor hidrogen lain.*]

Indeks bias <1001> Antara 1,3850 dan 1,3890; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca tertutup rapat.

Kobalt(II) asetat P $Co(C_2H_3O_2)_2 \cdot 4H_2O$; BM 249,08; [71-48-7]; murni pereaksi.

Kobalt(II) klorida P *Kobalt klorida P*; $CoCl_2 \cdot 6H_2O$; BM 237,93; [7791-13-1]; murni pereaksi.

Kobalt(II) klorida LP Larutkan 2 g *kobalt(II) klorida P* dalam 1 ml *asam klorida P* dan air hingga 100 ml.

Kobalt(II) nitrat P *Kobalt nitrat*; $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$; BM 291,03; [10026-22-9]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur kecil, merah tua.

Kobalt(II) uranil asetat LP Larutkan dengan menghangatkan 40 g *uranil asetat P* dalam campuran 30 g *asam asetat glasial P* dan air hingga 500 ml. Dengan cara yang sama, buat larutan yang mengandung 200 g *kobalt(II) asetat P* dalam campuran 30 g *asam asetat glasial P* dan air hingga 500 ml. Campur kedua larutan saat masih hangat, dan dinginkan hingga 20°. Pertahankan suhu pada 20° selama lebih kurang 2 jam untuk memisahkan garam yang berlebihan dari larutan, kemudian saring melalui penyaring kering.

Kodein fosfat P Gunakan *Kodein Fosfat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Kolin klorida P $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3Cl$; BM 139,62; [67-48-1]; Mengandung tidak kurang dari 99,5% $C_5H_{14}ClNO$.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih; higroskopis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, yang telah dikeringkan pada 105° selama 2 jam, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 ml air dan 1 tetes larutan *aluminium klorida P* (1 dalam 10) dan campur. Tambahkan secara perlahan-lahan 20 ml larutan segar *natrium tetrafenilborat P* (1 dalam 50) yang telah disaring, diamkan campuran selama 30 menit, kadang-kadang digoyang. Saring melalui penyaring kaca masir porositas sedang dan cuci gelas piala dan endapan 4 kali setiap kali dengan 10 ml air. Timbang endapan yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, dan kalikan hasil dengan 0,3298, untuk memperoleh kesetaraan bobot $C_5H_{14}ClNO$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

o-Kresol P C_7H_8O ; BM 108,10; [95-48-7]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur padat, tidak berwarna

Titik beku Tidak kurang dari 30,5°.

Bobot jenis Lebih kurang 1,05.

Indeks bias Antara 1,540 dan 1,550.

Titik didih Lebih kurang 190°.

Simpan terlindung dari cahaya, kelembaban dan oksigen. Destilasi sebelum digunakan.

Kristal violet P Gunakan *Kristal violet P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Kristal violet LP Larutkan 100 mg *kristal violet P* dalam 10 ml *asam asetat glasial P*.

Krom azurol S P CI 43825; $C_{23}H_{13}Cl_2Na_3O_9S$; BM 605; [1667-99-8]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, hitam kecokelatan.

Kromium trioksida P CrO_3 ; BM 99,99; [1333-82-0]; murni pereaksi.

Pemerian Granul atau berbentuk jarum, merah tua kecokelatan, mudah meleleh.
Simpan dalam wadah kedap udara.

Kuinalizarin P 1,2,5,8-Tetrahidroksiantrakuinon; $C_{14}H_8O_6$; BM 272,2; [81-61-8]; CI 58500; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, cokelat kemerahan.

Kuning tiazol P Kuning titan P; CI "Direct yellow" 9; CI 19540; $C_{28}H_{19}N_5Na_2O_6S_4$; BM 695,74; [1829-00-1].

Pemerian Serbuk, cokelat kekuningan.

Kuning titan P Gunakan Kuning tiazol P.

Kuning titan LP Larutan kuning titan P 0,05%.

Kepekaan terhadap magnesium Lakukan pengujian sebagai berikut: Tambahkan 0,1 ml zat pada campuran 10 ml air; 0,2 ml Larutan baku magnesium (10 bpj Mg) dan 1,0 ml natrium hidroksida 1 N. Warna merah muda dapat dilihat dengan membandingkan terhadap larutan zat yang dibuat dengan perlakuan sama tanpa Larutan baku magnesium.

Lakmus P Gunakan Lakmus P seperti tertera pada Indikator dan Kertas Indikator.

Lakmus LP [1393-92-6]; Digesti 25 g serbuk lakmus P sebanyak tiga kali, tiap kali dengan 100 ml etanol P mendidih masing-masing selama 1 jam. Saring, cuci dengan etanol P dan buang filtrat etanol. Maserasi residu dengan lebih kurang 25 ml air dingin selama 4 jam, saring, dan buang filtrat. Digesti residu dengan 125 ml air mendidih selama 1 jam, dinginkan dan saring.

Laktofenol P Larutkan 20 g fenol P dalam campuran 20 g asam laktat P, 40 g gliserol P dan 20 ml air.

Laktosa P $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$; BM 360,31; [64-42-3]; murni pereaksi.

Lantanum klorida P $LaCl_3 \cdot (6-7)H_2O$; BM 245,26; [10025-84-0]; tersedia dalam bentuk hidrat dengan jumlah molekul air 6 dan 7; murni pereaksi.

Lantanum nitrat P $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$; BM 433,0; murni pereaksi.

Larutan amonia encer P Gunakan Amonia LP.

Larutan baku arsen (10 bpj As) Larutkan 330 mg arsen trioksida P dalam 5 ml natrium hidroksida 2 N dan encerkan dengan air hingga 250,0 ml. Segera sebelum digunakan, encerkan 10,0 ml larutan ini dengan air hingga 1000,0 ml.

Larutan baku arsen (1 bpj As) Segera sebelum digunakan encerkan 10,0 ml Larutan baku arsen (10 bpj) dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku besi (20 bpj Fe) Larutkan sejumlah besi(III) amonium sulfat P setara dengan 0,863 g $Fe(NH_4)(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ dalam 25 ml asam sulfat encer P dan encerkan dengan air hingga 500,0 ml. Segera sebelum digunakan encerkan 1,0 ml larutan ini dengan air hingga 10,0 ml.

Larutan baku besi (10 bpj Fe) Larutkan sejumlah besi(II) amonium sulfat P setara 7,022 g $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ dalam 25 ml asam sulfat encer P dan encerkan dengan air hingga 1000,0 ml. Segera sebelum digunakan encerkan 1,0 ml larutan ini dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku besi (2 bpj Fe) Encerkan 10,0 ml Larutan baku besi (20 bpj Fe) dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku magnesium (10 bpj Mg) Larutkan sejumlah magnesium sulfat P setara dengan 1,010 g $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ dalam 100 ml air. Segera sebelum digunakan encerkan 1,0 ml larutan ini dengan air hingga 10,0 ml.

Larutan baku nitrat (100 bpj NO_3) Larutkan sejumlah kalium nitrat P setara dengan 0,815 g KNO_3 dalam 500 ml air. Segera sebelum digunakan encerkan 1,0 ml larutan ini dengan air hingga 10,0 ml.

Larutan baku perak (5 bpj Ag) Larutkan sejumlah perak nitrat P setara dengan 0,790 g $AgNO_3$ dalam 1000 ml air. Segera sebelum digunakan encerkan 1,0 ml larutan ini dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku raksa (5 bpj Hg) Encerkan 1,0 ml larutan raksa(II) klorida P 0,0675% dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku tembaga (10 bpj Cu) Encerkan 1,0 ml larutan tembaga(II) sulfat P 0,393% dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku timbal (20 bpj Pb) Encerkan 1,0 ml larutan dari 250 ml larutan yang mengandung 800 mg timbal(II) nitrat P dan 2 ml asam nitrat P dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku timbal (10 bpj Pb) Encerkan 50,0 ml Larutan baku timbal (20 bpj Pb) dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku timbal (1 bpj Pb) Encerkan 5,0 ml Larutan baku timbal (20 bpj Pb) dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan Fehling Gunakan kalium tembaga(II) tartrat LP.

Larutan natrium klorida isotonik Gunakan salin LP.

Larutan timah(II) klorida AsT Pada *timah(II) klorida LP*, tambahkan *asam klorida P* volume sama, panaskan dan saring melalui kertas saring dengan kualitas yang baik. Larutan memenuhi uji berikut:

Pada 10 ml zat tambahkan 6 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, destilasi dan kumpulkan destilat sebanyak 16 ml. Pada destilat tambahkan 50 ml air, 0,1 ml larutan zat, 5 ml *kalium iodida 0,1 M* dan 5 g *zink aktif P*. Gunakan alat dan prosedur seperti tertera pada *Uji Batas Arsen <321>*: warna yang dihasilkan pada *kertas raksa(II) bromida P* tidak lebih intensif dibandingkan jika uji dilakukan dengan penambahan 1 ml *Larutan baku arsen (1 bpj As)*.

Lembayung azo P Gunakan *Lembayung azo P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Lembayung metil LP Gunakan *kristal violet P*.

L-Lisin P *Asam-2,6-diaminoheksanoat*; $C_6H_{14}N_2O_2$; BM 146,19; [56-87-1].

Pemerian Hablur jarum atau lempeng heksagonal.

Kelarutan Larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Rotasi jenis <1081> Antara $+25,5^\circ$ dan $+26,0^\circ$; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 20 mg per ml dalam *asam klorida P* (1 dalam 2).

Kandungan nitrogen <581> Metode I Antara 18,88% dan 19,44% N, setara terhadap tidak kurang dari 98,5% $C_6H_{14}N_2O_2$; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Litium P Li; BA 6,94; murni pereaksi.

Pemerian Logam lunak. Jika baru dipotong, permukaannya berwarna abu-abu perak. Bereaksi kuat dengan air. Sebelum digunakan, minyak parafin yang dioleskan pada logam litium harus dicuci dengan *toluen P*.

Litium hidroksida P $LiOH \cdot H_2O$; BM 41,96; [1310-65-2]; murni pereaksi.

Litium klorida P $LiCl$; BM 42,39; [7447-41-8]; murni pereaksi.

Litium metoksida benzen 0,1 N Gunakan *Litium metoksida benzen 0,1 N* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Litium metoksida klorobenzen 0,1 N Gunakan *Litium metoksida klorobenzen 0,1 N* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Litium sulfat P $Li_2SO_4 \cdot H_2O$; BM 127,96; [10377-48-7]; murni pereaksi.

Locke-ringer LP *Larutan Locke ringer*.

<i>Natrium klorida P</i>	9,0	g
<i>Kalium klorida P</i>	0,42	g
<i>Kalsium klorida P</i>	0,24	g

<i>Magnesium klorida P</i>	0,2	g
<i>Natrium bikarbonat P</i>	0,5	g
<i>Dekstrosa P</i>	0,5	g
Air yang baru didestilasi dari labu kaca-keras, secukupnya hingga	1000	ml

Buat segar setiap hari. Kandungan zat (kecuali dekstrosa dan natrium bikarbonat) dapat dibuat sebagai larutan persediaan dan diencerkan jika perlu.

Magenta LP Larutkan 0,1 g *magenta basa P* dalam 3 ml *metanol P*, encerkan dengan air hingga 100 ml. Aduk dan saring.

Magenta basa P *Ungu basa 14; Fukhsin basa P; Rosanilin hidroklorida campuran*, Campuran $C_{20}H_{19}N_3 \cdot HCl$, (BM 337,9; CI 42510) dan pararosanilin hidroklorida, $C_{19}H_{17}N_3 \cdot HCl$, (BM 323,8; CI 42500).

Pemerian Serbuk merah gelap atau hablur hijau dengan kilat logam yang menunjukkan kemurniannya; bila digunakan dalam pembuatan larutan magenta dekolorisasi, larutan hampir tidak berwarna.

Magenta dekolorisasi LP Larutkan 100 mg *magenta basa P* dalam 60 ml air, tambahkan 1 g *natrium sulfit anhidrat P* yang dilarutkan dalam 10 ml air. Perlahan-lahan tambahkan 2 ml *asam klorida P*, kocok secara terus menerus, encerkan dengan air hingga 100 ml. Diamkan dalam keadaan terlindung cahaya selama tidak kurang dari 12 jam. Kocok dengan *arang aktif P* secukupnya (200 - 300 mg) untuk menghilangkan warna dan segera saring. Jika larutan menjadi keruh, saring sebelum digunakan. Jika pada penyimpanan larutan menjadi ungu, hilangkan warna kembali dengan penambahan *arang aktif P*.

Kepekaan terhadap formaldehida Tambahkan 1,0 ml air dan 0,1 ml *etanol bebas aldehida P*, ke dalam 1,0 ml larutan. Tambahkan 0,2 ml larutan yang mengandung *formaldehida P* 0,01%: terjadi warna merah muda dalam waktu 5 menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

Magnesia campur LP Larutkan 5,5 g *magnesium klorida P* dan 7 g *amonium klorida P* dalam 65 ml air, tambahkan 35 ml *amonia LP*, simpan campuran selama beberapa hari dalam wadah tertutup baik dan saring. Jika larutan tidak jernih, saring sebelum digunakan.

Magnesium klorida P $MgCl_2 \cdot 6H_2O$; BM 203,30; [7786-30-3]; murni pereaksi.

Magnesium nitrat P $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$; BM 256,41; [10377-60-3]; murni pereaksi.

Magnesium oksida P MgO ; BM 40,30; [1309-48-4]; murni pereaksi.

Magnesium perklorat anhidrat P $Mg(ClO_4)_2$; BM 223,21; [10034-81-8]; murni pereaksi.

Magnesium sulfat P $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; BM 246,48; [10034-99-8]; murni pereaksi.

Magnesium sulfat LP Larutkan 12 g hablur *magnesium sulfat P*, yang tidak mengembang dalam air hingga 100 ml.

Mangan dioksida P Gunakan *Mangan(IV) oksida P*.

Mangan(IV) oksida P *Mangan dioksida P*; MnO_2 ; BM 86,94; [1313-13-9]; murni pereaksi.

Mangan sulfat P *Mangan sulfat monohidrat*; $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; BM 169,01; murni pereaksi.

D-Manitol P Gunakan *Manitol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Mayer, pereaksi Gunakan *Raksa(II) kalium iodida LP*.

Merah fenol P Gunakan *Merah fenol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah fenol LP *Fenosulfonftalein LP*; larutkan 100 mg *Fenosulfonftalein P* dalam 100 ml *etanol P*, dan saring jika perlu.

Merah kongo P $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}_2$; BM 696,67; [573-58-0].

Pemerian Serbuk merah tua atau coklat kemerahan; terurai oleh paparan uap asam.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol.

pH <1071> Antara 8 dan 9,5; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam lebih kurang 30 ml air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Bobot natrium sulfat antara 20,0% dan 24,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, keringkan pada suhu 105° selama 4 jam, masukkan ke dalam cawan porselen. Pijarkan hingga menjadi abu, dinginkan, tambahkan 2 ml *asam sulfat P* dan pijarkan perlahan hingga residu berwarna putih. Dinginkan, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* dan 1 ml *asam nitrat P*, uapkan, dan pijarkan kembali hingga bobot tetap.

Kepekaan Pada 50 ml *air bebas karbondioksida P* tambahkan 0,1 ml larutan zat (1 dalam 1000): warna merah menjadi ungu dengan penambahan 0,05 ml *asam klorida 0,10 N* dan warna kembali semula dengan penambahan 0,05 ml *natrium hidroksida 0,10 N*.

Merah kongo LP Larutkan 500 mg *merah kongo P* dalam campuran 10 ml *etanol P* dan 90 ml air.

Merah kongo LP (A) Larutkan 100 mg *merah kongo P* dalam 20 ml campuran *etanol P* dan air, encerkan dengan air hingga 100 ml. Lakukan uji kepekaan sebagai berikut: Campur 0,2 ml larutan, 100 ml *air bebas karbondioksida P* dan 0,3 ml *asam klorida 0,1N LV*: larutan berwarna biru. Untuk mengubah warna larutan menjadi merah muda, diperlukan tidak lebih dari 0,3 ml *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Merah kresol P Gunakan *Merah kresol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah kresol LP Triturat 100 mg *merah kresol P* dalam mortar dengan 26,2 ml *natrium hidroksida 0,01 N* sampai larutan sempurna, kemudian encerkan larutan dengan air hingga 250 ml.

Merah kuinaldin P Gunakan *Merah kuinaldin P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah kuinaldin LP Larutkan 100 mg *merah kuinaldin P* dalam 100 ml *etanol P*.

Merah metil P (*Asam-2-[4-Dimetilaminofenilazo] benzoat*; *CI Acid Red 2*); $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, asam; BM 269,30; [493-52-7]; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$, garam natrium; BM 291,28 [845-10-3]; murni pereaksi. Bentuk asam disarankan untuk titrasi bebas air, terutama saat menggunakan pelarut aprotik. Garam natrium disarankan untuk titrasi dengan media air dan juga titrasi bebas air dengan medium pelarut amfiprotik. Garam klorida disarankan untuk titrasi dengan media air dan pelarut amfiprotik.

Merah metil LP Larutkan 100 mg *merah metil P* dalam 100 ml *etanol P*, saring jika perlu.

Merah metil-biru metilen LP Tambahkan 10 ml *merah metil LP* ke dalam 10 ml *biru metilen LP*, dan campur.

Merah netral P Gunakan *Merah netral P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah ruthenium P *Ruthenium Oksiklorida, Amoniak P*; $\text{Ru}_2(\text{OH})_2\text{Cl}_4 \cdot 7\text{NH}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; BM 551,23; [11103-72-3].

Pemerian Serbuk, merah kecokelatan sampai ungu gelap.

Kelarutan Larut dalam air.

Merah ruthenium LP Larutkan 10 g *timbangan(II) asetat P* dalam air, encerkan hingga 100 ml, dan tambahkan 80 mg *merah ruthenium P*. Larutan berwarna merah anggur. [Catatan Jika perlu, tambahkan lagi *merah ruthenium P* hingga diperoleh warna merah anggur].

Merkuri bromida P HgBr_2 ; BM 360,40; [7789-47-1]; murni pereaksi.

Merkuri iodida P Gunakan *Raksa(II) iodida P*

Merkuri(II) tiosianat P $\text{Hg}(\text{SCN})_2$; BM 316,76; [592-85-8].

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Sangat sukar dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam eter; larut dalam larutan natrium klorida.

Metalftalein P Gunakan *Metalftalein P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Metanol P *Metil alkohol P*; CH_3OH ; BM 32,04; [67-56-1]; murni pereaksi.

Metanol anhidrat P Gunakan *metanol P*.

Metenamin P Gunakan *Metenamin* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Metil alkohol P Gunakan *metanol P*.

p-Metilaminofenol sulfat P

($p\text{-CH}_3\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OH}$) $_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$; BM 344,38; [55-55-0]; murni pereaksi.

3-Metilbutan-1-ol P *Isoamil alkohol P*;

(CH_3) $_2\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{OH}$; BM 88,2; murni pereaksi.

Suhu didih Lebih kurang 130°.

Indeks bias <1001> Lebih kurang 1,406; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Bobot per ml <991> Lebih kurang 810 mg.

Metilen klorida P *Diklorometan P*; CH_2Cl_2 ; BM 84,93; [75-09-2]; murni pereaksi.

N,N'-Metilenbisakrilamida P ($\text{CH}_2=\text{CHCONH}$) $_2\text{CH}_2$; BM 154,2; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk atau serbuk putih.

Metil etil keton P $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$; BM 72,11; [78-93-3]; murni pereaksi.

Metil hijau-raksa iodida, kertas P Gunakan *Kertas metil hijau-raksa iodida P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Metil iodida P *Iodometan P*; CH_3I ; BM 141,94; [74-88-4]. Mengandung tidak kurang 99% CH_3I .

Pemerian Cairan transparan tidak berwarna, berat.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, dengan eter, dan dengan heksana. Jika terpapar cahaya warna berubah menjadi cokelat karena terbentuk iodum.

Metil isobutil keton P Gunakan *4-Metil-2-pentanon P*.

Metil kloroform P *1,1,1-Trikloroetan P*; CH_3CCl_3 ; BM 133,40; [71-55-6]; murni pereaksi.

Metilparaben P Gunakan *Metilparaben* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

4-Metil-2-pentanon P *Metil isobutil keton P*; (CH_3) $_2\text{CHCH}_2\text{COCH}_3$; BM 100,16; [108-10-1]; murni pereaksi.

2-Metil-2-propil-1,3-propandioli P $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2$; BM 132,20; [78-26-2].

Pemerian Hablur, putih; melebur pada suhu lebih kurang 58°.

Metil sianida P Gunakan *asetonitril P*.

Metil sulfoksida P [67-68-5]. Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

4-Metoksibenzaldehida P Gunakan *Anisaldehida P*.

Metoksi etanol P *Etilen glikol monometil eter*; *2-Metoksi etanol P*; $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; BM 76,09; [109-86-4]; murni pereaksi.

2-Metoksi etanol P Gunakan *Metoksi etanol P*.

Millon LP Ke dalam 2 ml *raksa P* di dalam labu Erlenmeyer tambahkan 20 ml *asam nitrat P*. Kocok labu di dalam lemari asam untuk memecah raksa menjadi butiran kecil. Setelah lebih kurang 10 menit tambahkan 35 ml air, dan bila terbentuk endapan atau hablur, tambahkan secukupnya asam nitrat encer (1 dalam 5, dibuat dari *asam nitrat P* yang telah dipisahkan dari oksidanya dengan melewati aliran udara, hingga tak berwarna) untuk melarutkan padatan yang terpisah. Tambahkan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) tetes demi tetes, sambil terus diaduk, hingga endapan yang terbentuk seperti dadih sesudah penambahan setiap tetes tidak larut lagi, tetapi terdispersi membentuk suspensi. Tambahkan lagi 5 ml asam nitrat encer, dan campur. Larutan dibuat segar.

Minyak mineral P Gunakan *Minyak Mineral* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Minyak mineral ringan P adalah campuran hidrokarbon cair yang diperoleh dari minyak murni, dapat mengandung zat penstabil yang sesuai.

Bobot jenis <981> Antara 0,818 dan 0,880.

Kekentalan <1051> Mempunyai kekentalan kinematik yang tidak lebih dari 33,5 sentistoke pada suhu 40°.

Keasaman-kebasaan, Zat mudah terarangkan, Batas senyawa polinuklir dan Parafin padat Memenuhi syarat seperti tertera pada *Keasaman-kebasaan, Zat mudah terarangkan, Batas senyawa polinuklir dan Parafin padat* dalam *Minyak Mineral*.

Minyak nabati terhidrogenasi P Gunakan *Minyak nabati terhidrogenasi* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Minyak zaitun P Gunakan *Minyak Zaitun* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Monoetanolamina P *2-Aminoetanol*; $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}$; BM 61,08; murni pereaksi.

Morfin anhidrat P Tambahkan *ammonia LP* sedikit berlebih pada larutan *morfin sulfat P* dalam air, cuci endapan morfin dengan air hingga bebas dari garam amonium, keringkan pada suhu 110°.

Morfin sulfat P Gunakan *Morfin Sulfat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Morfolin P *Tetrahidro-1,4-oksazina*; C_4H_9NO ; BM 87,12; [110-91-8]; murni pereaksi.

Naftalen P $C_{10}H_8$; BM 128,17; [91-20-3]. Mengandung tidak kurang 98% $C_{10}H_8$.

Pemerian Lempeng monoklinik prisma atau serbuk putih.

1,3-Naftalendiol P *Naftoresorsinol P*; $C_{10}H_6(OH)_2$; BM 160,17; [132-86-5].

Pemerian Hablur atau serbuk, putih keabu-abuan hingga coklat.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Kelarutan dalam metanol Larutkan 500 mg zat dalam 50 ml *metanol P*; larut sempurna dan jernih.

Jarak lebur <1021> Antara 122° dan 127°.

2,7-Naftalendiol P *2,7-Dihidroksinaftalen*; $C_{10}H_8O_2$; BM 160,17; [582-17-2].

Pemerian Hablur padat atau serbuk, hampir putih hingga kuning.

Kelarutan Larut dalam aseton.

Jarak lebur <1021> Antara 187° dan 191°.

1-Naftilamin hidroklorida P $C_{10}H_7NH_2.HCl$; BM 179,65; [552-46-5].

Pemerian Serbuk hablur, putih, berubah jadi kebiruan jika terpapar cahaya dan udara.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter.

Larutan (1 dalam 100), asamkan dengan sedikit *asam asetat P*, tambahkan 5 tetes *besi(II) klorida LP* menjadi berwarna lembayung. Tambahkan *asam asetat encer P* (1 dalam 40), menjadi tidak berwarna atau tidak lebih dari agak opalesen.

Sisa pemijaran Dapat diabaikan; lakukan pemijaran seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 200 mg zat dengan beberapa tetes *asam sulfat P*.

N-(1-Naftil)etilendiamin dihidroklorida P
 $C_{10}H_7NH(CH_2)_2NH_2.2HCl$; BM 259,17; [1465-25-4]; murni pereaksi.

N-(1-Naftil)etilendiamin dihidroklorida LP Larutkan 100 mg *N-(1-Naftil)etilendiamin dihidroklorida P* dalam 100 ml campuran 7 bagian *aseton P* dan 3 bagian air.

β-Naftokuinon 4-natrium sulfonat P $C_{10}H_5NaO_5S$; BM 260,20.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur, kuning hingga jingga kuning.

Kelarutan Larut dalam lebih kurang 10 bagian air; tidak larut dalam etanol.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu lebih kurang 50°.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 265 mg sampai 280 mg (antara 26,5% dan 28%); lakukan pemijaran seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 1 g zat kering dengan 3 ml *asam sulfat P*.

1-Naftol P *Alfanaftol P*; $C_{10}H_7OH$; BM 144,17; [90-15-3].

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, tidak berwarna atau agak merah muda.

1-Naftol LP Gunakan *Pereaksi 1-Naftol*.

1-Naftol encer LP Larutkan 100 mg *1-naftol P* dalam 3 ml *natrium hidroksida P* 15% dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Naftol dikalium disulfonat P *2-Naftol-6,8-dikalium disulfonat*; $C_{10}H_6K_2O_7S_2$; BM 380,48; [842-18-2]; murni pereaksi.

2-Naftol P *Betanaftol P*; $C_{10}H_7OH$; BM 144,17; [135-19-3].

Pemerian Serpihan atau serbuk hablur, putih yang berubah jika terpapar cahaya.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter, dalam kloroform dan dalam larutan alkali hidroksida.

Kelarutan dalam etanol Larutkan 1 g zat dalam 10 ml *etanol P*; larut sempurna dan tidak berwarna.

Jarak lebur <1021> Antara 121° dan 123°

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Keasaman Larutkan 1 g dalam 50 ml air sambil sekali-sekali dikocok selama 15 menit dan saring: filtrat netral terhadap *lakmus P*.

1-Naftol Didihkan 100 mg zat dengan 10 ml air hingga larut, dinginkan dan saring. Tambahkan ke dalam filtrat, 0,3 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 0,3 ml *iodum 0,1 N*; tidak terjadi warna lembayung.

Zat tak larut dalam amonium hidroksida (naftalena dan sebagainya) Kocok 500 mg zat dengan 30 ml *amonium LP*; 2-naftol larut sempurna dan warna larutan tidak lebih tua dari kuning pucat.

2-Naftol LP *Betanaftol LP* Larutkan 1 g *2-naftol P* dalam 100 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100).

2-Naftol LP (A) Larutkan 5 g *2-naftol P* yang direkristalisasi segar, dalam 40 ml *natrium hidroksida 2 N* dan tambahkan air secukupnya hingga 100 ml. *Larutan 2-naftol* harus dibuat segar.

1-Naftolbenzein P *Fenil bis(4-hidroksi naftil)-metanol*; $C_{27}H_{20}O_3$; BM 392,5. Bila digunakan untuk titrasi media bukan air, warna berubah dari biru atau biru kehijauan (basa) menjadi jingga (netral) kemudian hijau tua (asam).

1-Naftolbenzein LP Larutan *1-Naftolbenzein P* 0,2% dalam *asam asetat glasial P*. Memenuhi uji kepekaan sebagai berikut: Tambahkan 0,25 ml larutan ke dalam

50 ml *asam asetat glasial P*. Tidak lebih dari 0,05 ml *asam perklorat 0,1 N LV* yang diperlukan untuk merubah warna larutan dari kuning kecokelatan menjadi hijau.

p-Naftolbenzein P $C_{27}H_{18}O_2$; BM 374,43; [145-50-6]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk merah cokelat.

p-Naftolbenzein LP Larutkan 250 mg *p-naftolbenzein P* dalam 100 ml *asam asetat glasial P*.

Naftoresorsinol P *1,3-Dihidroresorsinol*; $C_{10}H_8O_2$; BM 160,17; [132-86-5]; murni pereaksi.

Natrium P Na; BA 22,98977; [7440-23-5]; murni pereaksi.

Natrium amilum glikolat P Murni pereaksi. Memenuhi uji berikut:

Kepekaan terhadap iodium Larutkan 10 mg zat dalam 7 ml air dan tambahkan 0,2 ml *iodum 0,005 M LV*; terjadi warna biru terang.

Natrium amonium fosfat P *Garam mikrokosmik*; $NaNH_4HPO_4 \cdot 4H_2O$; BM 209,07.

Pemerian Hablur, tidak berwarna atau granul putih; merekah di udara dan melepaskan amonia.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Zat larut dan endapan amonium hidroksida Tidak lebih dari 0,01%. Larutkan 10 g zat dalam 100 ml air dan tambahkan 10 ml *amonias LP* dan panaskan di atas tangas uap selama 1 jam. Jika terbentuk endapan, saring, cuci dengan air dan pijarkan: bobot endapan tidak lebih dari 1 mg.

Klorida Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi* menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj. Larutkan 3 g zat dalam 25 ml air, tambahkan 15 ml *asam sulfat 1 N*, kemudian tambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: dalam 1 menit terbentuk warna cokelat yang tidak lebih gelap dari pembanding yang mengandung 3 ml *Larutan baku timbal* dan 0,5 ml *asam sulfat 1 N*.

Nitrat Tidak lebih dari 50 bpj. Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 0,1 ml *indigo karmin LP*, kemudian tambahkan dengan pengadukan 10 ml *asam sulfat P*: terjadi warna biru tetap selama 10 menit.

Sulfat Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi Metode II*, dengan melarutkan 10 g zat dalam 100 ml air, dan tambahkan 5 ml *asam klorida P*, dan saring jika perlu.

Natrium asetat P $NaC_2H_3O_2 \cdot 3H_2O$; BM 136,08; [6131-90-4]; murni pereaksi.

Natrium asetat anhidrat P $NaC_2H_3O_2$; BM 82,03; [127-09-3]; murni pereaksi.

Natrium asetat LP Larutkan 13,6 g *natrium asetat P* dalam air hingga 100 ml.

Natrium azida P NaN_3 ; BM 65,01; [26628-22-8]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk putih.

Penetapan kadar [Peringatan Natrium azida bersifat toksik. Asam konjugat HN_3 lebih toksik dari hidrogen sianida dan mudah terbebas dari larutan netral dalam air. Kontak NaH_3 atau asam hidrazoat (HN_3) dengan logam tertentu dapat menghasilkan garam yang bersifat meledak. Lakukan dalam ruang dengan lemari asam, dan tangani zat dengan hati-hati.] Tidak kurang dari 98,5%. Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 50 ml air, tambahkan 3 tetes *fenolfalein LP*. Jika perlu, atur pH hingga 7,0 dan tambahkan 35,0 ml *asam perklorat 0,1 N*. Pipet sambil diaduk 2,5 ml *natrium nitrit 1,0 M* ke dalam larutan, dan aduk selama 15 detik. Titrasi cepat dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga titik akhir. Titik akhir harus dicapai kurang dari 4 menit setelah penambahan asam perklorat karena HN_3 mudah menguap. Hitung persentase azida dengan rumus:

$$\frac{[(N_p)(V_p) - (N_s)(V_s)](65,01)(100)}{2C}$$

N_p dan N_s berturut-turut adalah normalitas larutan asam perklorat dan natrium hidroksida; V_p dan V_s berturut-turut adalah volume dalam ml asam perklorat dan natrium hidroksida yang digunakan; 65,01 adalah bobot molekul natrium azida; C adalah bobot dalam mg natrium azida.

Natrium bifenil P $C_{12}H_9Na$; BM 176,19. Tersedia sebagai larutan dalam 2-etoksietil eter atau 1,2-dimetoksietan (dietilenglikol dieter).

Aktivitas Tidak kurang dari 10%. Masukkan 20 ml *toluen P* kering ke dalam labu titrasi dilengkapi dengan batang pengaduk magnetik dan sumbat berlubang untuk menyisipkan ujung buret. Tambahkan secara kuantitatif *natrium bifenil P* secukupnya hingga terjadi warna biru dalam campuran, dan titrasi dengan *amil alkohol P* dari buret, hingga warna biru hilang. (Abaikan jumlah natrium bifenil dan *amil alkohol* yang digunakan dalam penetralan ini). Timbang saksama buret bobot yang berisi *amil alkohol P*. Pindahkan isi wadah yang berisi campuran larutan uji ke dalam labu titrasi, dan titrasi cepat dengan *amil alkohol P* hingga warna biru hilang. Catat skala yang digunakan untuk menetapkan bobot *amil alkohol P*, dan hitung aktivitas, dalam mEq tiap wadah, dengan rumus:

$$11,25W$$

W adalah bobot *amil alkohol P* yang digunakan.

Kandungan iodium Tambahkan 10 ml zat ke dalam 5 ml *toluen P* dalam corong pisah 125 ml yang dilengkapi dengan kran plastik inert dan kocok kuat selama 2 menit. Ekstraksi hati-hati sebanyak tiga kali,

tiap kali menggunakan 10 ml *asam fosfat P* (1 dalam 3), kumpulkan fase bawah dalam labu iodum 125 ml. Tambahkan *natrium hipoklorit LP*, tetes demi tetes, ke dalam campuran ekstrak hingga larutan berubah menjadi cokelat, kemudian tambahkan berlebih 0,5 ml. Kocok sesekali selama 3 menit, tambahkan 5 ml larutan segar *fenol P* jenuh, campur, dan biarkan tepat 1 menit. Tambahkan 1 g *kalium iodida P*, kocok selama 30 detik, tambahkan 3 ml *kanji LP*, dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,1 ml *natrium tiosulfat 0,1 N LV*.

Natrium bikarbonat P NaHCO_3 ; BM 84,01; [144-55-8]; murni pereaksi.

Natrium bisulfat P [7631-90-5]; murni pereaksi.

Natrium bitartrat P $\text{NaHC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$; BM 190,08; [526-94-3]. Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $\text{NaHC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air dingin.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 30 ml air, tambahkan *fenolfthalein LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 19,01 mg $\text{NaHC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 10 g zat.

Klorida Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 1 g zat.

Logam berat Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 4 g zat dalam 25 ml air, tambahkan 2 tetes *fenolfthalein LP*, dan kemudian tambahkan *amoniasia LP* tetes demi tetes, hingga larutan berwarna agak merah muda. Tambahkan 4 ml *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air hingga 40 ml, dan tambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: terbentuk warna cokelat yang tidak lebih gelap dari pembandingan yang mengandung 0,04 mg Pb.

Sulfat Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi Metode I*, menggunakan 1 g zat.

Natrium bitartrat LP Larutkan 1 g *natrium bitartrat P* dalam air hingga 10 ml. Larutan dibuat segar.

Natrium borat P *Boraks*; *Natrium tetraborat P*; $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; BM 381,37; [1330-43-4]; murni pereaksi.

Natrium bromida P NaBr ; BM 102,89; [7647-15-6]; murni pereaksi.

Natrium desoksikolat P Gunakan *garam empedu P*.

Natrium Dietilditiokarbamat P

$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCS}_2\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; BM 225,31; [20624-25-3]; murni pereaksi.

Natrium dihidrogen fosfat P Gunakan *natrium fosfat monobasa dihidrat P*.

Natrium ditionit P Gunakan *natrium hidrosulfat P*.

Natrium 2,6-diklorofenol-indofenol P

$\text{O}:\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2:\text{NC}_6\text{H}_4\text{ONa}$ dengan lebih kurang $2\text{H}_2\text{O}$; BM 290,08 (anhidrat); [620-45-1]; murni pereaksi.

Natrium dodesil sulfat P $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_4\text{Na}$; BM 288,38; [151-21-3]. Gunakan *natrium lauril sulfat P*.

Pemerian serbuk hablur kuning muda.

Natrium fluorida P NaF ; BM 41,99; [7681-49-4]; murni pereaksi.

Natrium fosfat dibasa P *Dinatrium fosfat P*;

Dinatrium hidrogen fosfat P; *Natrium fosfat dibasa heptahidrat P*; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; BM 268,07; [7782-85-6]; murni pereaksi.

Natrium fosfat dibasa LP Larutkan 12 g hablur jernih *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 100 ml.

Natrium fosfat dibasa anhidrat P *Dinatrium hidrogen fosfat anhidrat P* (untuk larutan dapar); Na_2HPO_4 ; BM 141,96; [7558-79-4]; murni pereaksi.

Natrium fosfat dibasa dodekahidrat P *Dinatrium hidrogen fosfat dodekahidrat P*; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$; BM 358,14; [10039-32-4]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$.

Natrium fosfat monobasa P *Natrium bifosfat P*; *Natrium dihidrogen fosfat P*; *Asam natrium fosfat P*; *Mononatrium ortofosfat P*; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; BM 137,99; [10049-21-5]; murni pereaksi.

Natrium fosfat monobasa dihidrat P *Natrium dihidrogen fosfat dihidrat P*; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; BM 156,01; [13472-35-0]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Natrium glikokolat P $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NNaO}_6$; BM 487,60; [863-57-0].

Pemerian Serbuk, putih sampai cokelat; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Rotasi jenis <1081> Antara $+28^\circ$ dan $+31^\circ$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 100° selama 2 jam; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

Nitrogen <571> *Metode I* Antara 2,6% dan 3,2% N, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Natrium 1-heksansulfonat P *Garam natrium asam 1-heksansulfonat P*; $C_6H_{13}NaO_3S$; BM 188,22; [2832-45-3]; murni pereaksi.

Natrium 1-heptansulfonat P *Garam natrium asam 1-heptansulfonat P*; $C_7H_{15}NaO_3S$; BM 202,25; [22767-50-6]; murni pereaksi.

Natrium hidroksida P NaOH; BM 40,00; [1310-73-2]; murni pereaksi.

Natrium hidroksida LP Larutkan 4,0 g *natrium hidroksida P* dalam air hingga 100 ml.

Natrium hidrosulfit P *Natrium ditionit P*; $Na_2S_2O_4$; BM 174,10; [7775-38-1]. Mengandung tidak kurang dari 88% $Na_2S_2O_4$.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih keabuan. Secara bertahap akan teroksidasi di udara, lebih cepat jika di dalam larutan, menjadi bisulfit, larutan yang diperoleh bereaksi asam. Dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam campuran 10 ml *formaldehida LP* dan 10 ml air dalam labu tutup asah kecil, dan biarkan selama 30 menit dengan sering dikocok. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 150 ml air dan 3 tetes *jingga metil LP*, kemudian tambahkan tetes demi tetes *asam sulfat 1 N* hingga bereaksi sedikit asam. Encerkan dengan air hingga 250 ml. Pada 50,0 ml larutan tambahkan 2 tetes *fenolfthalein LP* dan tepatkan dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga memberikan warna agak merah muda, kemudian titrasi dengan *iodum 0,1 N LV* menggunakan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator. Hilangkan warna biru larutan dengan 1 tetes *natrium tiosulfat 0,1 N* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga warna merah muda.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 3,482 mg $Na_2S_2O_4$

Sulfida Tambahkan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) pada *timbang(II) asetat LP* hingga endapan larut. Tambahkan 5 tetes larutan ke dalam larutan 1 g zat dalam 10 ml air: tidak segera berwarna gelap.

Logam berat Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 10 ml *asam klorida P*, dan uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 20 ml air dan 0,5 ml *asam klorida encer P*, saring, dan tambahkan pada filtrat 10 ml *asam sulfida LP*: tidak terjadi warna gelap. Tambahkan *amonium LP* hingga larutan alkali: dapat terjadi warna sedikit kehijauan, tetapi tidak terbentuk endapan gelap atau putih.

Kesesuaian untuk penetapan kadar Riboflavin Pada masing-masing dari 2 tabung atau lebih tambahkan 10 ml air dan 1,0 ml larutan baku riboflavin yang mengandung 20 µg per ml, campurkan. Pada tiap tabung tambahkan 1,0 ml *asam asetat glasial P*, campur, tambahkan dengan pencampuran 0,5 ml larutan *kalium*

permanganat P (1 dalam 25), dan diamkan selama 2 menit. Kemudian pada tiap tabung tambahkan, dengan pencampuran 0,5 ml *hidrogen peroksida LP*: warna permanganat rusak dalam 10 detik. Kocok tiap tabung kuat-kuat hingga kelebihan oksigen dibuang. Jika gelembung gas tertinggal pada dinding tabung setelah buih berhenti, hilangkan gelembung dengan merebahkan tabung sehingga larutan mengalir secara perlahan dari ujung ke ujung. Ukur fluoresensi larutan menggunakan fluorometer. Kemudian tambahkan dengan pencampuran 8,0 mg zat: riboflavin tereduksi sempurna tidak lebih dari 5 detik.

Natrium hipobromit LP Pada larutan 20 g *natrium hidroksida P* dalam 75 ml air tambahkan 5 ml *brom P*. Sesudah larut, encerkan dengan air hingga 100 ml. Larutan dibuat segar.

Natrium hipoklorit P, larutan NaOCl; BM 74,44; [7681-52-9]. Larutan natrium hipoklorit dalam air mengandung tidak kurang dari 5,25% NaOCl.

[Perhatian Larutan ini bersifat korosif dan dapat melepaskan gas yang bersifat korosif dan toksik. Merupakan oksidator kuat yang menimbulkan reaksi hebat dengan reduktor. Bersifat iritasi dan korosif terhadap kulit dan selaput lendir].

Pemerian Cairan jernih, kuning sampai hijau kekuningan, bau klor, dipengaruhi oleh cahaya dan terurai secara bertahap. Simpan di tempat terlindung cahaya, sebaiknya pada suhu di bawah 25°.

Penetapan kadar Masukkan lebih kurang 3 ml zat ke dalam labu iodium bertutup asah yang telah ditara dan ditimbang saksama. Tambahkan 50 ml air, 2 g *kalium iodida P* dan 10 ml *asam asetat P*. Tutup labu dan biarkan di tempat gelap selama 10 menit. Angkat tutup, bilas dinding labu dengan sedikit air. Titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* saat mendekati titik akhir titrasi.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N setara dengan 3,723 mg NaOCl

Jika diperlukan untuk menghitung persentase klor yang ada, tiap ml *natrium tiosulfat 0,1 N* setara dengan 3,545 mg klor (Cl_2).

Kalsium Tidak lebih dari 10 bpj. Masukkan 10,0 g zat ke dalam gelas piala 150 ml, larutkan dalam 10 ml air, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 2 g *kalium iodida P*. Panaskan campuran selama 5 menit, dinginkan dan tambahkan 2 ml *hidrogen peroksida P* 30%. Uapkan hingga kering, dinginkan dan tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan 2 ml *hidrogen peroksida P* 30%. Bilas dinding gelas piala dengan sedikit air, uapkan hingga kering. Masukkan residu ke dalam 20 ml air, saring jika perlu. Tambahkan *amonium hidroksida P* pada filtrat, sampai larutan tepat basa, tambahkan 4 tetes *amonium hidroksida P* dan 5 ml *amonium oksalat LP*: kekeruhan yang terjadi dalam waktu 15 menit tidak melebihi

blanko yang mengandung 0,1 mg kalsium yang ditambahkan.

Fosfat Tidak lebih dari 5 bpj. Masukkan 2 g zat ke dalam gelas piala, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 2 g *kalium iodida P*. Panaskan larutan selama 5 menit, dinginkan. Tambahkan 2 ml *hidrogen peroksida P* 30% dan uapkan larutan sampai kering. Bilas dinding gelas piala dengan sedikit air. Tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan 2 ml *hidrogen peroksida P* 30%. Uapkan lagi sampai kering.

Natrium hipoklorit 3,5% LP Gunakan *natrium hipoklorit LP*.

Natrium indigotindisulfonat P Gunakan *indigo karmin P*.

Natrium indigotindisulfonat LP Gunakan *indigo karmin LP*.

Natrium iodida P NaI; BM 149,9; [7681-82-5]; murni pereaksi.

Natrium karbonat P Gunakan *natrium karbonat anhidrat P*.

Natrium karbonat LP Larutkan 10,6 g *natrium karbonat anhidrat P* dalam air hingga 100 ml.

Natrium karbonat anhidrat P Na₂CO₃; BM 105,99; [479-19-8]; murni pereaksi.

Natrium karbonat dekahidrat P Na₂CO₃·10H₂O; BM 286,2; [6132-02-1]; murni pereaksi.
Titik leleh Lebih dari 300°.

Natrium karbonat monohidrat P Na₂CO₃·H₂O; BM 124,00; [5968-11-6]; murni pereaksi.

Natrium klorida P NaCl; BM 58,44; [7647-14-5]; murni pereaksi.

Natrium kobaltinitrit P Na₃Co(NO₂)₆; BM 403,94; [13600-98-1]; murni pereaksi.

Natrium kobaltinitrit LP Larutkan 10 mg *natrium kobaltinitrit P* dalam air hingga 50 ml, saring jika perlu.

Natrium kromotropat P Gunakan *asam kromotropat P*.

Natrium lauril sulfat P *Natrium dodesil sulfat P*; C₁₂H₂₅SO₄Na; BM 288,38; [151-21-3];
Pemerian Serbuk hablur, kuning muda.

Natrium merah metil P 2-[[4-(dimetilamino)fenil]azo]benzoat, garam *natrium*; 2-[4-(CH₃)₂NC₆H₄N:N]C₆H₄COONa; BM 291,28.

Pemerian Serbuk, cokelat jingga.
Kelarutan Mudah larut dalam air dingin, dan dalam etanol.

Trayek pH Antara 4,2 dan 6,2. Perubahan warna: dari merah ke kuning.

Natrium metabisulfit P Na₂S₂O₅; BM 190,11; [7681-57-4]; murni pereaksi.

Natrium molibdat P Na₂MoO₄·2H₂O; BM 241,95; [7631-95-0]; murni pereaksi.

Natrium nitrat P NaNO₃; BM 84,99; [7631-99-4]; murni pereaksi.

Natrium nitrit P NaNO₂; BM 69,00; [7632-00-0]; murni pereaksi.

Natrium nitrit LP Larutan *natrium nitrit P* 10% b/v yang dibuat segar.

Natrium nitroferisianida P *Natrium pentasiano nitrosilferat(III)* Na₂Fe(NO)(CN)₅; BM 297,95; [13755-38-9]; murni pereaksi.

Natrium nitroferisianida LP Larutkan 1 g *natrium nitroferisianida P* dalam air hingga 20 ml. Larutan dibuat segar.

Natrium nitroprusida P Gunakan *Natrium nitroferisianida P*

Natrium nitroprusida LP Gunakan *Natrium nitroferisianida LP*

Natrium oksalat P Na₂C₂O₄; BM 134,00; [62-76-0]; murni pereaksi.
Pemerian Serbuk hablur, putih.

Natrium 1-oktanasulfonat P C₈H₁₇NaO₃S; BM 216,27; [5324-84-5]; murni pereaksi.

Natrium oktil sulfat P C₈H₁₇NaO₄S; BM 232,3; [142-31-4]. Gunakan mutu pereaksi untuk kromatografi.

Natrium 1-pentansulfonat P C₅H₁₁NaO₃S·H₂O; BM 192,21; [207605-40-1]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 98% C₅H₁₁NaO₃S·H₂O.

p-Natrium periodat P Na₃H₂IO₆; BM 293,89; murni pereaksi.

Natrium perklorat P NaClO₄·H₂O; BM 140,46; [7601-89-0]; murni pereaksi.

Natrium perklorat LP Netralkan 50 ml *asam perklorat 9 N* dengan *natrium hidroksida 5 N* menggunakan kertas lakmus dan encerkan dengan air hingga 300 ml.

Natrium pirofosfat P Na₄P₂O₇; BM 265,90; [7722-88-5]; murni pereaksi.

Natrium piruvat P $\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{Na}$; BM 110,04; [113-24-6]. Mengandung tidak kurang dari 98% $\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{Na}$.

Pemerian Serbuk atau padatan hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Kejernihan larutan Larutkan 1,5 g zat dalam 25 ml air: larutan jernih dan larut sempurna.

Asam bebas Tidak lebih dari 1% sebagai $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3$, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 10 g zat dalam 150 ml air dan titrasi dengan *natrium hidroksida* 0,5 N, tentukan titik akhir secara potensiometrik: diperlukan tidak lebih dari 2,8 ml *natrium hidroksida* 0,5 N.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 150 ml *asam asetat glasial P* dan kocok sampai larut. Titrasi dengan *asam perklorat* 0,1 N LV, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel yang telah dimodifikasi dengan *tetrametilamonium klorida* 0,1 N dalam *metanol P* sebagai elektrolit. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 11,00 mg $\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{Na}$

Natrium salisilat P $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$ BM 160,10 [54-21-7] Gunakan *Natrium Salisilat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V dan tambahkan dengan uji di bawah ini:

Nitrat Larutkan 100 mg zat dengan 5 ml air dalam tabung reaksi tambahkan 5 ml *asam sulfat P*: tidak boleh terjadi warna merah kecokelatan di antara kedua lapisan cairan.

Natrium selenit P Na_2SeO_3 ; BM 172,94; [10102-18-8]. Mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101% Na_2SeO_3 .

Pemerian Serbuk hablur, putih, tidak berbau, biasanya terhidrasi sebagian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Kejernihan larutan Larutan 1 g zat dalam 10 ml air: menunjukkan tidak lebih dari sedikit keruh.

Karbonat Tidak lebih dari 0,03%. Ke dalam 500 mg zat tambahkan 1 ml air dan 2 ml *asam klorida encer P*: tidak terjadi gelembung gas.

Klorida Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 500 mg zat.

Nitrat Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 200 mg zat, larutkan dalam 3 ml air.

Selenat dan Sulfat Tidak lebih dari 0,03% sebagai sulfat. Masukkan 500 mg zat ke dalam cawan penguap, tambahkan 20 mg *natrium karbonat P* dan 10 ml *asam klorida P*. Uapkan perlahan-lahan larutan di atas tangas uap, dalam lemari asam, hingga kering. Bilas dinding cawan penguap dengan 5 ml *asam klorida P*, uapkan lagi sampai kering. Larutkan residu dengan campuran 15 ml air panas dan 1 ml *asam klorida P*, lanjutkan proses

seperti tertera pada *Sulfat* dalam *Uji Pereaksi Metode I* mulai dengan "Saring larutan". Zat uji menunjukkan tidak lebih keruh dari kekeruhan yang dihasilkan 0,15 mg sulfat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 180 mg zat, yang telah dikeringkan pada suhu 120° hingga bobot tetap, dan larutkan dalam 50 ml air dalam labu bersumbat kaca. Tambahkan 3 g *kalium iodida P* dan 5 ml *asam klorida P*, tutup labu dan diamkan 10 menit. Tambahkan 50 ml air; 50,0 ml *natrium tiosulfat* 0,1 N LV dan 3 ml *kanji LP*, titrasi segera dengan *iodum* 0,1 N LV hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko. Perbedaan volume *iodum* 0,1 N LV yang diperlukan untuk blangko dan larutan zat menunjukkan natrium selenit.

Tiap ml iodum 0,1 N
setara dengan 4,323 mg Na_2SeO_3

Natrium sianida P NaCN ; BM 49,01; [1433-33-9]; murni pereaksi.

Natrium sitrat P Gunakan *Natrium Sitrat dihidrat P*.

Natrium sitrat dihidrat P *Asam 2-hidroksi-1,2,3-propanetrikarboksilik, garam trinatrium, dihidrat*; $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; BM 294,10; [6132-04-3]; murni pereaksi.

Natrium sulfat P *Garam Glauber*; $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; BM 322,20; [7727-73-3]; murni pereaksi.

Natrium sulfat anhidrat P Na_2SO_4 ; BM 142,04; [7757-82-6]; murni pereaksi. Untuk penetapan kadar alkaloid secara kromatografi gas-cair, harus memenuhi persyaratan uji tambahan di bawah ini:

Kesesuaian untuk penetapan kadar alkaloid Timbang saksama lebih kurang 10 mg atropin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 3 ml larutan, masukkan masing-masing ke dalam dua corong pisah 60 ml, dan tambahkan masing-masing 10 ml air, 1 ml *natrium hidroksida* 1 N dan 10 ml *kloroform P*. Kocok kuat dan biarkan lapisan memisah. Saring fase organik dari satu corong pisah melalui kertas saring, yang telah dibasahi dengan 5 ml *kloroform P*, dipasang pada corong, dan kumpulkan filtrat pada wadah yang sesuai. Tambahkan 10 ml *kloroform P* ke corong pisah, kocok kuat dan saring lapisan organik melalui kertas saring yang sama, kumpulkan filtrat dalam wadah yang sama. Kumpulan filtrat ini disebut *Larutan A*. Saring fase organik dari corong pisah kedua melalui 30 g *natrium sulfat anhidrat P*, yang ditahan dengan wol kaca dalam corong yang kecil, yang sebelumnya dibasahi dengan *kloroform P*, dan kumpulkan filtrat dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 10 ml *kloroform P* ke dalam corong pisah, kocok kuat dan saring lapisan organik melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang sama, kumpulkan filtrat ke dalam wadah yang sama. Kumpulan filtrat ini disebut *Larutan B*. Uapkan kedua larutan tersebut dalam hampa

udara hingga volume lebih kurang 1 ml. Suntikkan sejumlah volume *Larutan A* yang telah diukur saksama, ke dalam kromatograf gas dan rekam tinggi puncak. Ulangi penetapan sekali lagi dan dapatkan hasil rata-rata. Dengan cara yang sama, tentukan tinggi puncak dari *Larutan B* dua kali dan didapat hasil rata-rata. Nilai rata-rata yang dihasilkan *Larutan B* tidak menyimpang lebih dari 5,0% dari hasil *Larutan A*. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom 1,2 m x 4 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada penyangga *SIA*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada 210°, 225°, dan 240°. Gas pembawa *helium P*, laju alir lebih kurang 60 ml per menit.

Natrium sulfat dekahidrat P Gunakan *natrium sulfat P*.

Natrium sulfida P $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$; BM 240,18; [1313-84-4]; murni pereaksi.

Natrium sulfida LP Larutkan 1 g *natrium sulfida P* dalam air hingga 10 ml. Larutan dibuat segar.

Natrium sulfit P Gunakan *natrium sulfit anhidrat P*.

Natrium sulfit anhidrat P Na_2SO_3 ; BM 126,04; [7753-83-7]; murni pereaksi.

Natrium tetraborat P Gunakan *natrium borat P*.

Natrium tetrafenilborat P $\text{NaB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$; BM 342,22; [143-66-8]; murni pereaksi.

Natrium tioglikolat P $\text{HSCH}_2\text{COONa}$; BM 114,10; [367-51-1]. Mengandung tidak kurang dari 75% $\text{HSCH}_2\text{COONa}$.

Pemerian Serbuk hablur, putih, bau khas lemah. Higroskopik dan teroksidasi di udara, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Tidak boleh digunakan jika warna menjadi kuning pucat atau gelap.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Kejernihan larutan Larutan 1 g zat dalam 10 ml air, jernih dan praktis larut sempurna.

Sulfida Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml air dalam labu kecil tambahkan 2 ml *asam klorida P*, kemudian letakkan kertas saring yang dibasahi *timbal(II) asetat LP*, di atas mulut labu dan panaskan sampai mendidih: kertas *timbal(II) asetat* tidak menjadi gelap.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat dan larutkan dalam 50 ml air bebas oksigen. Tambahkan 5 ml *asam klorida encer P*, dididihkan selama 2 menit, dinginkan, titrasi dengan *iodum 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* setelah mendekati titik akhir:

*Tiap ml iodum 0,1 N
setara dengan 11,41 mg HSCH₂COONa*

Natrium tiogliserat P Gunakan *natrium tioglikolat P*.

Natrium tiosulfat P $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; BM 248,19; [10102-17-7]; murni pereaksi.

Natrium tungstat P $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; BM 329,85; [10213-10-2]; murni pereaksi.

Nessler, pereaksi Gunakan *Raksa(II) kalium iodida alkalis LP*.

Niasin P $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$; BM 123,11; [59-67-6]; murni pereaksi.

Nikel(II) sulfat heptahidrat P $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; BM 280,9; [10101-98-1]; murni pereaksi.

Ninhidrin P $\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; BM 178,14; [485-47-2], murni pereaksi

Ninhidrin LP Gunakan *triketohidriden hidrat LP*.

o-Nitroanilin P $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$; BM 138, 12; [88-74-4].

Pemerian Hablur, kuning jingga.

Kelarutan Sukar larut dalam air dingin; larut dalam air panas; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform. Dengan asam mineral membentuk garam yang larut dalam air.

Jarak lebur <741> Antara 71° dan 72°.

p-Nitroanilin P $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$; BM 138,12; [100-01-6].

Pemerian Serbuk hablur, kuning cerah.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter.

Kelarutan dalam pelarut Larutkan secara terpisah 1 g dalam 30 ml *etanol P* dan dalam 40 ml *eter P*: larutan jernih.

Jarak lebur <741> Antara 146° dan 148°.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,2%.

p-Nitroanilin diazotasi LP Timbang 350 mg *p-nitroanilin P* masukkan dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 1,5 ml *asam klorida P*, campur, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan, pipet 5 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, rendam dalam tangas es dan tambahkan 1 ml *asam klorida P* kemudian sedikit demi sedikit 2 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100), encerkan dengan air sampai tanda.

Nitrobenzen P $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$; BM 123,11; [98-95-3]; murni pereaksi.

p-Nitrobenzendiazonium tetrafluoroborat P $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$; BM 236,92; [456-27-9]. Mengandung tidak kurang dari 95,0% $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$.

Pemerian Hablur, kuning emas.

Kelarutan Larut dalam asetonitril.

[Perhatian Sangat peka terhadap goncangan; simpan di lemari pendingin].

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml kaca aktinik rendah. Larutkan dan encerkan dengan

asam klorida 0,01 N sampai tanda. Gunakan alat kaca aktinik rendah, encerkan 2,0 ml larutan dengan *metanol P* mutu spektrofotometri hingga 50,0 ml. Ukur serapan larutan pada lebih kurang 255 nm, gunakan *metanol P* mutu spektrofotometri sebagai blangko. Hitung serapan jenis dengan cara membagi serapan dengan kadar dalam g per ml. Hitung nilai kadar zat dengan rumus :

$$\left(\frac{100a}{59,4} \right)$$

a adalah serapan jenis larutan.

4-(p-Nitrobenzil)piridin P $C_{12}H_{10}N_2O_2$; BM 214,22; [1083-48-3].

Pemerian Hablur, kuning

Kelarutan Larut dalam aseton.

5-Nitro-1,10-fenantrolin P $C_{12}H_7N_3O_2$; BM 225,20; [4199-88-6].

Pemerian Serbuk, putih, tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air.

Jarak lebur <741> Antara 198° dan 200°.

Kesesuaian sebagai indikator redoks Larutkan 25 mg zat dengan sedikit *asam sulfat encer P*, tambahkan 10 mg *besi(II) sulfat P*, encerkan dengan air hingga 100 ml: larutan berwarna merah gelap dan menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 510 nm. Pada 1,0 ml larutan tambahkan 1,0 ml *serium(IV) sulfat 0,01 M*: warna merah hilang.

Nitrofenantrolin LP Larutkan 150 mg *5-nitro-1,10-fenantrolin P* dalam 15 ml larutan *besi (II) sulfat P* (1 dalam 140) yang dibuat segar.

4-Nitrofenil dinatrium ortofosfat P

$C_6H_4NNa_2O_6P \cdot 6H_2O$; BM 371,2; murni pereaksi.

Nitrofenil fosfat LP Timbang 4,08 g *4-nitrofenil dinatrium ortofosfat P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Dapar dietanolamina pH 10,0* sampai tanda. Simpan pada suhu 4° dan gunakan dalam waktu 24 jam.

Nitrogen P Gunakan *Nitrogen* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Nitrogen bebas oksigen P *Nitrogen P* yang telah dilewatkan melalui *pirogalol basa LP*.

Nitrometan P CH_3NO_2 ; BM 61,04; [75-52-5].

Nitroso R, garam P *Dinatrium 1-nitroso-2-naftol-3,6-dinatrium disulfonat*; $NOC_{10}H_4OH(SO_3Na)_2$; BM 377,26; [525-05-3].

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, kuning.

Kelarutan 1 g zat larut dalam lebih kurang 40 ml air, tidak larut dalam etanol.

Kepekaan Larutkan 500 mg *natrium asetat P*; dalam larutan 0,4 mg *kobalt klorida P* (0,1 mg kobalt) dalam 5 ml air. Tambahkan 1 ml *asam asetat encer P* dan 1 ml

larutan *garam nitroso R P* (1 dalam 500): segera terjadi warna merah, warna tidak hilang saat larutan dididihkan dengan 1 ml *asam klorida P* selama 1 menit.

1-Nitroso-2-naftol P $C_{10}H_7NO_2$; BM 173,17; [131-91-9]. Mengandung tidak kurang dari 95,0% $C_{10}H_7NO_2$.

Pemerian Serbuk, cokelat sampai cokelat kekuningan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam benzen, dalam eter, dalam karbontetraklorida dan dalam asam asetat.

Jarak lebur <741> Antara 109° dan 111°.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah lebih kurang 250 mg zat yang telah dikeringkan di atas silika gel sampai bobot tetap. Masukkan ke dalam labu bersumbat kaca dan larutkan dalam 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10). Dinginkan larutan dalam tangas es, tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6) hingga terbentuk sedikit endapan yang stabil dan larutan bereaksi asam lemah. Kemudian tambahkan 3 g *kalium iodida P*, kocok sampai larut, tambahkan 20 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6), segera sumbat labu dan diamkan dalam gelap selama 2 jam. Titrasi iodum bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* saat mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N setara dengan 8,66 mg $C_{10}H_7NO_2$

Nonan-5-on P *Di-n-butyl keton*; $C_9H_{18}O$; BM 142,2; [502-56-7]; murni pereaksi

Bobot per ml Lebih kurang 830 mg.

Suhu didih Lebih kurang 188°.

Oksigen P Gunakan *Oksigen* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Oktadesil silan P [18623-11-5] Pereaksi ini terjadi “in situ” dengan mereaksikan bahan penyangga kolom dengan zat sililasi seperti oktadesil triklorosilan.

1-Oktanol P *Alkohol C_8 ; Capryl Alkohol; n-Oktal alkohol P*; $CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot OH$; BM 130,23; [111-87-5]; murni pereaksi.

n-Oktanol P Gunakan *1-oktanol P*.

n-Oktil alkohol P Gunakan *oktan-1-ol P*.

Oktosinol 9 P (*p-tert-oktifenoksi*)nonaetoksietanol; $C_{34}H_{62}O_{11}$; BM 646,85.

Ortofenantrolin P Gunakan *1,10-fenantrolin P*.

Ortofenantrolin LP Larutkan 150 mg *ortofofenantrolin P* dalam 10 ml larutan *besi(II) sulfat P*, yang dibuat dengan melarutkan 700 mg hablur jernih *besi(II) sulfat P* dalam

100 ml air. Larutan besi(II) sulfat harus dibuat segar sebelum melarutkan ortofenantrolin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Osmium tetroksida P *Asam osmat P; Anhidrida perosmat P*; OsO_4 ; BM 254,20; [20816-12-0]; murni pereaksi.

Paladium, Katalis P Murni pereaksi.

Paladium(II) klorida P PdCl_2 ; BM 177,33; [7647-10-1]; murni pereaksi. Mengandung lebih kurang 59,0% Pd.

Pemerian Serbuk, merah kecokelatan; higroskopik.

Kelarutan Larut dalam air, etanol, aseton dan asam klorida encer.

Penetapan kadar Timbang seksama 80 mg zat, larutkan dalam 10 ml *asam klorida P*, encerkan dengan 50 ml air, dan tambahkan 25 ml larutan *dimetilglioksim P* dalam *etanol P* (1 dalam 100). Biarkan selama 1 jam, dan saring. Pastikan endapan terbentuk sempurna dengan larutan *dimetilglioksim*. Pijarkan endapan dengan krus platinum yang telah ditara pada suhu 850° selama 2 jam, dinginkan dan timbang paladium.

Parafin P Gunakan *Parafin* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Parafin cair P Gunakan *Parafin Cair* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Paraformaldehida P $(\text{CH}_2\text{O})_n$; [30525-89-4]. Mengandung tidak kurang dari 95% HCHO.

Pemerian Serbuk halus, putih, bau khas formaldehida.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%.

Kelarutan dalam ammonia Larutkan 5 g zat dalam 50 ml larutan *ammonium hidroksida LP*: larutan praktis jernih dan tidak berwarna.

Keasaman-kebasaan Kocok 1 g zat dengan 20 ml air selama 1 menit dan saring: larutan bereaksi netral terhadap *lakmus P*.

Penetapan kadar Timbang seksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml yang berisi 50,0 ml *natrium hidroksida 1 N LV*, aduk. Segera tambahkan hati-hati 50 ml *hidrogen peroksida LP* yang sudah dinetralkan terhadap *biru bromotimol LP* melalui corong kecil yang diletakkan pada leher labu. Setelah reaksi mereda, bilas corong dan dinding labu dengan air, diamkan selama 30 menit, tambahkan *biru bromotimol LP*, titrasi kelebihan alkali dengan *asam sulfat 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 30,03 mg HCHO

Pati larut P Gunakan *kanji larut P*.

Pelarut impregnasi Campuran 1 bagian *formamida P* dan 9 bagian *aseton P*.

Pentana P *n-Pentana*; C_5H_{12} ; BM 72,15; [109-66-0].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; mudah terbakar.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan banyak pelarut organik lain.

Bobot jenis Lebih kurang 0,62.

Jarak didih Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara suhu 34° dan 36° .

2,4-Pentanadion P Gunakan *asetil aseton P*.

Penyangga kromatografi gas Gunakan *Penyangga* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pepsin P [9001-75-6] Dengan aktivitas 1,0 unit hingga 1,17 unit Pepsin per mg. Pepsin dengan aktivitas yang lebih tinggi dapat diturunkan dengan penambahan pepsin dengan aktivitas lebih rendah atau dengan laktosa.

Pepton daging P Gunakan *pepton kering P*.

Pepton kering P *Pepton daging P*.

Pemerian Serbuk, kuning kemerahan hingga cokelat, bau khas tetapi tidak busuk.

Kelarutan Larut dalam air, membentuk larutan cokelat kekuningan, bereaksi sedikit asam; tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Kandungan nitrogen Antara 14,2% dan 15,5% N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, dengan metode Kjeldahl, menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap: menunjukkan tidak kurang dari 89% protein.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 500 mg zat dan 1 ml *asam sulfat P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Protein mudah terkoagulasi Panaskan sampai mendidih larutan (1 dalam 20) yang telah disaring: tidak terbentuk endapan.

Proteosa Campurkan 5 ml larutan (1 dalam 10) yang telah disaring, dengan 20 ml larutan zink sulfat (50 g dalam 35 ml air) yang telah disaring: hanya sedikit terbentuk gumpalan.

Perak ammonium nitrat LP Gunakan *perak nitrat amoniakal LP*.

Perak dietilditiokarbamat P $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCS}_2\text{Ag}$; BM 256,14; [1470-61-7]; murni pereaksi.

Perak dietilditiokarbamat LP Larutkan 1g *perak dietilditiokarbamat P* dalam 200 ml *piridina P* yang baru didestilasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya. Gunakan sebelum 30 hari.

Perak nitrat P AgNO_3 ; BM 169,87; [7761-88-8]; murni pereaksi.

Perak nitrat amoniakal LP *Perak Amonium Nitrat LP*
Larutkan 2,5 g *perak nitrat P* dalam 80 ml air, tambahkan tetes demi tetes *ammonium hidroksida 6 M* sampai endapan larut dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Perak oksida P Ag_2O ; BM 231,74; [20667-12-3].
Mengandung tidak kurang dari 99,7% Ag_2O .

Pemerian Serbuk berat, hitam kecokelatan, tidak berbau. Terurai perlahan pada paparan cahaya dan menyerap karbon dioksida jika lembab.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam asam nitrat encer dan dalam ammonium hidroksida; tidak larut dalam etanol.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 0,25% bobot; lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 3 jam.

Nitrat Tidak lebih dari 0,002%. Pada 500 mg zat tambahkan 30 mg *natrium karbonat P* dan 2 ml *asam fenoldisulfonat LP*, campur dan panaskan di atas tangan air selama 15 menit. Dinginkan, hati-hati tambahkan 20 ml air, buat alkalis dengan *ammonia LP*, dan encerkan dengan air hingga 30 ml: warna yang diperoleh dari larutan zat tidak lebih gelap dari warna larutan perbandingan yang mengandung 0,01 mg NO_3 .

Zat tak larut dalam asam nitrat Tidak lebih dari 1 mg (0,02%). Larutkan 5 g zat dalam campuran 5 ml *asam nitrat P* dan 10 ml air, encerkan dengan air hingga lebih kurang 65 ml, dan saring residu yang tidak larut pada krus penyaring yang telah ditara (gunakan filtrat untuk uji *Zat tak mengendap dengan asam klorida*). Cuci krus dengan air sampai cucian terakhir tidak menunjukkan opalesensi dengan 1 tetes *asam klorida P*, dan keringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Zat tak mengendap dengan asam klorida Tidak lebih dari 1,7 mg (0,05%). Encerkan filtrat yang diperoleh dari uji *Zat tak larut dalam asam nitrat* dengan air hingga 250 ml, panaskan hingga mendidih, dan tambahkan secukupnya tetes demi tetes *asam klorida P* untuk mengendapkan semua perak (lebih kurang 5 ml), hindari penambahan yang berlebihan. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 300 ml, dan biarkan semalam. Saring, uapkan 200 ml filtrat dalam cawan porselen yang telah ditara sampai kering dan pijarkan.

Kebasaan Panaskan 2 g zat dengan 40 ml air di atas tangan uap selama 15 menit. Dinginkan dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Saring, buang 10 ml filtrat pertama. Pada 25 ml filtrat berikutnya tambahkan 2 tetes *fenolfalein LP*, dan titrasi dengan *asam klorida 0,02 N LV* sampai warna merah muda hilang: diperlukan tidak lebih dari 0,20 ml (0,016% NaOH).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan pada suhu 120° selama 3 jam, larutkan dalam campuran 20 ml air dan 5 ml *asam nitrat P*. Encerkan dengan 100 ml air, tambahkan 2 ml *besi(III) ammonium sulfat LP*, dan titrasi dengan *ammonium tiosianat 0,1 N LV* sampai warna cokelat kemerahan yang tetap.

Tiap ml ammonium tiosianat 0,1 N setara dengan 11,59 mg Ag_2O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, hindari dari uap amoniak atau zat-zat yang mudah mengoksidasi.

Pereaksi Deniges Gunakan *raksa(II) sulfat LP*.

Pereaksi Mayer Gunakan *raksa(II) kalium iodida LP*.

Pereaksi Nessler Gunakan *raksa(II) kalium iodida alkalis LP*.

Petroleum eter P Gunakan *eter minyak tanah P*.

1-(2-Piridilazo)-2-naftol P *1-(2-Piridilazo)-2-naftol P*; $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$; BM 249,3; [85-85-8]. Murni pereaksi.

Pemerian Hablur, merah jingga.

Jarak lebur Antara 140° dan 142°.

Kepekaan Tambahkan 0,1 ml larutan *1-(2-Piridilazo)-2-naftol P* dalam *etanol P* (1 dalam 1000) ke dalam campuran 10 ml air dan 1 ml dapar yang dibuat dengan mencampurkan 80 ml *asam asetat 0,2 M* dan 20 ml larutan *natrium asetat P* (8,2 dalam 100). Pada larutan ini tambahkan 1 ml campuran *tembaga(II) sulfat LP* dan 2 ml air, campur: terjadi perubahan warna dari kuning menjadi merah.

Piridilazonaftol, PAN P; Gunakan *1-(2-Piridilazo)-2-naftol P*.

Piridin P $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; BM 79,10; [110-86-1]; murni pereaksi.

Piridin anhidrat P [110-86-1]; murni pereaksi.

Piridoksal hidroklorida P $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$; BM 203,62; [65-22-5].

Pemerian Serbuk hablur atau hablur, putih hingga kekuningan, warna menjadi gelap jika terpapar udara atau cahaya matahari.

Kelarutan 1 g larut dalam lebih kurang 2 ml air dan dalam lebih kurang 25 ml etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter. Larutan bersifat asam ($\text{pH} \pm 3$).

Jarak lebur <1021> Antara 171° dan 175° disertai peruraian.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Kandungan nitrogen Antara 6,7% dan 7,1% N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, dengan metode Kjeldahl menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Kandungan klorida Antara 17,2% dan 17,7%; Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 ml air. Tambahkan 3 ml *asam nitrat P* dan 50,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*, kemudian tambahkan 5 ml *nitrobenzen P*, kocok selama lebih kurang 2 menit,

tambahkan *besi(III) ammonium sulfat LP*, dan titrasi kelebihan perak nitrat dengan *ammonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg Cl

Piridoksamin dihidroklorida P $C_8H_{12}N_2O_2 \cdot 2HCl$; BM 241,12; [524-36-7]

Pemerian Serbuk hablur atau hablur, putih atau sedikit kuning, warna bertambah gelap jika terpapar udara atau cahaya matahari.

Kelarutan 1 g larut dalam lebih kurang 1 ml air dan dalam lebih kurang 60 ml etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter. Larutan bersifat asam.

Jarak lebur <1021> Antara 225° dan 230° disertai peruraian.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,15%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Kandungan nitrogen Antara 11,3% dan 11,8% N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, dengan metode Kjeldahl, menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Kandungan klorida Antara 29,1% dan 29,6% Cl; lakukan penetapan seperti tertera pada *Kandungan klorida* dalam *Piridoksil hidroklorida P*.

Piridoksin hidroklorida P Gunakan *Piridoksin Hidroklorida* seperti pada Monografi Farmakope Indonesia V.

Pirogalol P 1,2,3-Trihidroksibenzen; $C_6H_3(OH)_3$; BM 126,1; [87-66-1]; murni pereaksi.

Pirogalol basa LP Larutkan 500 mg *pirogalol P* dalam 2 ml *air bebas karbon dioksida P*, larutkan 12 g *kalium hidroksida P* dalam 8 ml air. Campur kedua larutan segera sebelum digunakan.

Pirol P C_4H_5N ; BM 67,09; [109-97-7].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna jika didestilasi segar, menjadi kuning dalam beberapa hari; berbau khas.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam benzen dan dalam eter.

Bobot jenis Lebih kurang 0,94.

Jarak didih Tidak kurang dari 90% terdestilasi antara 128° dan 132°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Plasma sedikit platelet P Ambil 45 ml darah manusia menggunakan alat suntik plastik 50 ml yang berisi 5 ml larutan steril *trinitratum sitrat P* 3,8%. Segera sentrifus seluruh darah yang mengandung sitrat dengan kecepatan 1150 putaran per menit selama 30 menit pada suhu 4°. Hilangkan dua pertiga bagian plasma jernih dengan alat suntik plastik dan segera sentrifus pada 3500 putaran per menit selama 30 menit pada suhu 4°. Hilangkan dua pertiga bagian cairan dan bekukan segera dengan jumlah yang sesuai dalam tabung plastik pada suhu -40° atau

lebih rendah. Selama perlakuan gunakan peralatan yang terbuat dari bahan plastik atau tersilikonisasi.

Platina(IV) klorida P *Platina klorida P*; *Asam kloroplatinat(IV) P*; $H_2PtCl_6 \cdot 6H_2O$; BM 517,91; [16941-12-1]; murni pereaksi.

Platina(IV) klorida LP Larutkan 2,6 g *platina(IV) klorida P* dalam air hingga 20 ml.

Platinum kobalt LP Larutkan 1,246 g *kalium kloroplatinat P* dan 1,000 g *kobalt(II) klorida P* dalam air, tambahkan 100 ml *asam klorida P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Polietilen glikol 200 P $H(OCH_2CH_2)_nOH$ dengan rata-rata *n* adalah 4; rata-rata bobot molekul 200; [25322-68-3]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna atau hampir tidak berwarna, kental dan higroskopis.

Kelarutan Sangat larut dalam aseton dan dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter dan dalam minyak lemak.

Polietilen glikol 400 P *Makrogol 400* Gunakan *Polietilen Glikol 400* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Polietilen glikol 600 P [25322-68-3]; *Makrogol 600*.

Pemerian Cairan jernih, praktis tidak berwarna; polimer kondensasi cairan kental dihasilkan oleh $H(OCH_2CH_2)_nOH$; *n* bervariasi dari 12 hingga 14. bobot molekul rata-rata lebih kurang 600. Memenuhi persyaratan seluruh uji *polietilen Glikol 400* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V, kecuali *Batas etilen dan dietilen glikol*.

Polietilen glikol 1000 P *Makrogol 1000*; [25322-68-3];

Pemerian Massa putih seperti malam.

Titik beku Lebih kurang 35°.

Kekentalan pada larutan 50% Lebih kurang 25 mPa.s

Polietilen glikol 6000 P *Makrogol 6000*.

Pemerian Massa putih seperti malam.

Suhu lebur Lebih kurang 61°.

Kekentalan pada larutan 25% Lebih kurang 20 mm²s⁻¹ pada suhu 20°.

Polisorbat 20 P Gunakan *Polisorbat 20* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Polisorbat 80 P Gunakan *Polisorbat 80* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Polivinil alkohol P $(C_2H_4O)_n$. [9002-89-5]

Pemerian Serbuk, putih.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam pelarut organik.

pH <791> Antara 5,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 25).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5%;
lakukan pengeringan pada suhu 110° hingga bobot tetap.
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,75%.

Prokainamida hidroklorida P Gunakan *Prokainamida Hidroklorida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia Edisi V.

Propana-1,2-diol P *Propilen glikol P*; $\text{CH}_3\text{CHOH}\cdot\text{CH}_2\text{OH}$; BM 76,10.

Pemerian Cairan tidak berwarna; kental, higroskopik.

Suhu didih Lebih kurang 187°.

Bobot per ml Lebih kurang 1,04 g.

2-Propanil P Gunakan *isopropil alkohol P*.

n-Propil alkohol P *1-Propanol P*; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; BM 60,10; [71-23-8].

Propilen glikol P Gunakan *Propilen Glikol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Propilparaben P Gunakan *Propilparaben* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Raksa P Hg; BA 200,59; murni pereaksi.

Raksa(II) asetat P $\text{Hg}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$; BM 318,68; murni pereaksi.

Raksa(II) asetat LP Larutkan 6,0 g *raksa(II) asetat P* dalam *asam asetat glasial P* hingga 100 ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, terlindung cahaya matahari langsung.

Raksa(II) bromida-etanol LP Larutkan 5 g *raksa(II) bromida P* dalam 100 ml *etanol P* dengan pemanasan perlahan-lahan untuk membantu pelarutan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca, terlindung cahaya.

Raksa(II)-imidazol LP Larutkan 8,25 g *imidazol P* yang telah dihablurkan kembali dalam 60 ml air, tambahkan 10 ml *asam klorida 5 M*. Aduk larutan secara mekanik dan teteskan 10 ml *larutan raksa(II) klorida P* 0,27%. Jika terjadi pengembunan, pisahkan dan buat larutan berikutnya dengan penetesan larutan *raksa(II) klorida P* lebih lambat. Atur pH hingga 6,75 - 6,85 dengan *asam klorida 5 M* (diperlukan lebih kurang 4ml) dan tambahkan air secukupnya hingga 100 ml.

Raksa(II) iodida P *Merkuri iodida P*; *Raksa(II) iodida merah P*; HgI_2 ; BM 454,4; [7774-29-0]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur, merah.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Raksa(II) iodida LP *Pereaksi Valser* Perlahan-lahan tambahkan larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10) ke dalam *raksa(II) iodida merah P* hingga hampir semua

terlarut dan saring. Larutan yang mengandung 10 g *kalium iodida P* dalam 100 ml dapat melarutkan lebih kurang 14 g HgI_2 pada suhu 20°.

Raksa(II) iodida merah P Gunakan *raksa(II) iodida P*.

Raksa(II) kalium iodida LP *Pereaksi Mayer* Larutkan 1,358 g *raksa(II) klorida P* dalam 60 ml air. Larutkan 5 g *kalium iodida P* dalam 10 ml air. Campur kedua larutan dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Raksa(II) kalium iodida alkalis LP *Pereaksi Nessler* Timbang 143 g *natrium hidroksida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 700 ml air. Larutkan 50 g *raksa(II) iodida P* dan 40 g *kalium iodida P* dalam 200 ml air, tuangkan ke dalam larutan natrium hidroksida, tambahkan air sampai tanda. Diamkan sampai terbentuk endapan, gunakan beningan.

Raksa(II) klorida P HgCl_2 , BM 271,50; murni pereaksi.

Raksa(II) klorida LP Larutkan 6,5 g *raksa(II) klorida P* dalam air hingga 100 ml.

Raksa(I) nitrat P $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; BM 561,22; murni pereaksi.

Raksa(I) nitrat LP Larutkan 15 g *raksa(I) nitrat P* dalam campuran 90 ml air dan 10 ml *asam nitrat encer P*, simpan di tempat gelap, dalam botol berwarna cokelat yang berisi butiran kecil raksa.

Raksa(II) nitrat P $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$; BM 342,62; [10045-94-0]; murni pereaksi, tersedia dalam bentuk air kristal, mono atau dihidrat.

Raksa(II) nitrat LP Larutkan 40 g *raksa(II) oksida P* (merah atau kuning) dalam campuran 32 ml *asam nitrat P* dan 15 ml air.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca, terlindung cahaya.

Raksa(II) oksida P HgO ; BM 216,59; murni pereaksi.

Raksa(II) oksida kuning P HgO ; BM 216,59; [21908-53-2]; murni pereaksi.

Raksa(II) sulfat P HgSO_4 ; BM 296,65; murni pereaksi.

Raksa (II) sulfat LP *Pereaksi Deniges* Campur 5 g *raksa(II) oksida kuning P* dengan 40 ml air dan sambil diaduk perlahan-lahan tambahkan 20 ml *asam sulfat P*, kemudian tambahkan lagi 40 ml air, aduk hingga larut sempurna.

Raksa(II) tiosianat P $\text{Hg}(\text{SCN})_2$; BM 316,76; [592-85-8]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam eter; larut dalam larutan natrium klorida.

L-Ramnosa P $C_6H_{12}O_5 \cdot H_2O$; BM 182,2; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur, berwarna putih.

Suhu lebur Lebih kurang 96° .

Rotasi jenis $<1081>$ Lebih kurang $+8^\circ$; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air 5% mengandung amonium hidroksida lebih kurang 0,05%.

Resin guaiakum P Resin yang diperoleh dari teras kayu tanaman *Guaiacum officinale L.* dan *Guaiacum sanctum L.*; berupa potongan mengkilat, berwarna coklat kemerahan atau coklat kehijauan.

Resin penukar ion P Suatu campuran yang kompak dari 4 bagian penukar kation asam sangat kuat dalam bentuk hidrogen (yang dibuat dengan cara sulfonasi kopolimer stiren-divinilbenzen mengandung 8% - 10% divinilbenzen) dengan 6 bagian penukar anion basa sangat kuat dalam bentuk hidroksil (yang dibuat dengan cara aminasi kopolimer stiren-divinilbenzen yang terklorometasi dengan trimetilamin, mengandung 3% - 5% divinilbenzen).

Resorsinol P Gunakan *Resorsinol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Resorsinol LP Larutkan 1 g *resorsinol P* dalam *asam klorida P* hingga 100 ml.

Resorsinol LP (A) Pada 80 ml *asam klorida P* tambahkan 10 ml *resorsinol LP 2 %* dan 0,25 ml *tembaga(II) sulfat LP 2,5 %* dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Siapkan larutan paling lama 4 jam sebelum digunakan.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu 2° - 8° dan gunakan selama 1 minggu.

Rhodamin B P *Tetraetilrhodamin*; $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$; BM 479,01; [81-88-9].

Pemerian Hablur hijau atau serbuk ungu kemerahan.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; menghasilkan larutan merah kebiruan dan berfluorosensi kuat jika diencerkan. Sangat mudah larut dalam etanol; sukar larut dalam asam encer dan dalam larutan alkali. Larut dalam asam kuat, membentuk senyawa dengan kompleks antimon berwana merah muda yang larut dalam isopropil eter.

Kejernihan larutan Larutan (1 dalam 200) larut sempurna dan jernih.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 2 mg (0,2%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi* dengan memijarkan 1 g zat dengan 1 ml *asam sulfat P*.

Riboflavin P Gunakan *Riboflavin* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

S1A; S1AB; S1C, S1NS; S2; S3; S4; S5; S6; S7; S8; S9; S10; S11 P Gunakan *Penyangga* seperti tertera pada *Kromatografi* $<931>$.

Sakarosa P Gunakan *Sukrosa* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Salin LP *Natrium klorida isotonik LP* Larutkan 9,0 g *natrium klorida P* dalam air hingga 1000 ml.

[Catatan *Salin LP* bebas pirogen harus memenuhi persyaratan *Uji Pirogen* $<231>$.]

Salin pH 7,4 didapar fosfat Larutkan 2,38 g *natrium fosfat dibasa dodekahidrat P*, 190 mg *kalium fosfat monobasa P* dan 8,0 g *natrium klorida P* dalam air secukupnya hingga 1000 ml. Jika perlu atur pH segera sebelum digunakan.

Schweitzer, pereaksi Gunakan *tembaga(II) oksida amonia LP*.

Selenium P Se; BA 78,96; [7782-49-2]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk amorf merah tua atau serbuk hablur hitam kebiruan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam larutan natrium hidroksida, dalam kalium hidroksida atau dalam sulfida.

Selulosa P Murni pereaksi.

Serium(IV) amonium nitrat P $Ce(NO_3)_4 \cdot 2NH_4NO_3$; BM 548,22; murni pereaksi.

Serium(IV) amonium nitrat LP Larutkan 6,25 g *serium(IV) amonium nitrat P* dalam 10 ml *asam nitrat 0,25 N*. Gunakan dalam 3 hari.

Serium(IV) amonium sulfat P $Ce(SO_4)_2 \cdot 2(NH_4)_2SO_4 \cdot 2H_2O$; BM 632,55; murni pereaksi.

Pemerian Hablur, kuning sampai jingga kekuningan.

Kelarutan Larut lambat dalam air, lebih cepat larut jika mengandung asam mineral.

Serium(III) nitrat P $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$; BM 434,2; [10294-41-4]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur tidak berwarna atau kuning pucat.

Serium(III) nitrat LP Larutkan 220 mg *serium(III) nitrat P* dalam 50 ml air, tambahkan 0,1 ml *asam nitrat P* dan 50 mg *hidroksilamin hidroklorida P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Serium(IV) sulfat P $Ce(SO_4)_2$, dengan jumlah molekul air bervariasi; BM 332,24 (anhidrat); [13590-82-4]. Dapat juga mengandung sulfat dari unsur lantanida lain. Mengandung tidak kurang dari 80,0% $Ce(SO_4)_2$.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, kuning sampai kuning jingga.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dingin; lambat larut dalam asam mineral encer dingin, lebih cepat larut jika dipanaskan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam labu, tambahkan 25 ml air dan 3 ml *asam sulfat P* dan hangatkan sampai larut. Dinginkan dan tambahkan 60 ml campuran *asam fosfat P* dan air (1 dalam 20). Tambahkan 25 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10), sumbat labu dan biarkan selama 15 menit. Alirkan *karbon dioksida P* ke dalam labu, lakukan titrasi terhadap iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* menjelang titik akhir titrasi.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N setara dengan 33,22 mg Ce(SO₄)₂.

Klorida Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 1 g zat dalam campuran 5 ml *asam nitrat P* dan 4 ml air. Saring jika perlu dan encerkan dengan air hingga 20 ml. Ke dalam 10 ml larutan ini tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*, biarkan selama 10 menit dan saring hingga jernih. Ke dalam 10 ml sisa larutan zat tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*: terjadi sedikit kekeruhan yang tidak lebih dari larutan pembandingan yang diperoleh dengan menambahkan 0,05 mg Cl ke dalam filtrat dari 10 ml pertama larutan zat.

Logam berat Panaskan 500 mg zat dalam campuran 10 ml air dan 0,5 ml *asam sulfat P* sampai larut sempurna. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 50 ml dan alirkan gas *hidrogen sulfida P* melalui larutan ini hingga jenuh: terbentuk endapan putih atau tidak lebih gelap dari kuning pucat.

Besi Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 100 mg zat dalam campuran 5 ml air dan 2 ml *asam klorida P*, jika perlu hangatkan dan dinginkan. Pindahkan ke dalam gelas ukur bersumbat kaca, encerkan dengan air hingga 25 ml dan tambahkan 5 ml *amonium tiosianat LP* dan 25 ml *eter P*. Kocok perlahan dan sempurna, biarkan memisah: warna merah muda dalam lapisan eter tidak lebih gelap dari larutan pembandingan, yang diperlakukan sama dengan menambahkan 0,02 mg Fe.

Setilpiridinium klorida P C₂₁H₃₈ClN.H₂O; BM 358,0; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, putih.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 81°.

Setiltrimetilamonium bromida P *setrimida*; *heksadesiltrimetilamonium bromida*; C₁₉H₄₂BrN; BM 364,46; [57-09-0]. Untuk pengujian secara kromatografi gunakan dengan kadar 99,0%.

Setrimida P Gunakan *Setiltrimetilamonium bromida P*.

Sianogen bromida P BrCN; BM 105,92.

Pemerian Hablur tidak berwarna. Menguap pada suhu ruang, uap sangat mengiritasi dan sangat beracun.

Suhu lebur Lebih kurang 52°.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Kelarutan dalam pelarut Secara terpisah, larutkan berturut-turut 1 g zat dalam 10 ml air dan dalam 10 ml *etanol P*: larutan tidak berwarna.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat di tempat dingin.

Sianogen bromida LP Tambahkan tetes demi tetes *amonium tiosianat 0,1 M* dengan pendinginan pada *air brom LP* sampai warna hilang. Larutan harus dibuat segar.

[Peringatan Larutan sangat beracun.]

Sikloheksan P C₆H₁₂; BM 84,16; murni pereaksi.

Silika gel oktadesilsilanisasi untuk kromatografi P Murni pereaksi.

Silika gel P

Pemerian SiO₂ terhidrat sebagian, amorf, terdapat dalam bentuk granul seperti kaca dengan berbagai ukuran. Jika digunakan sebagai pengering, seringkali disalut dengan senyawa yang berubah warna jika kapasitas penyerapan air telah habis. Bahan berwarna tersebut dapat dikembalikan (dapat menyerap air kembali) dengan memanaskannya pada suhu 110° hingga gel berubah menjadi warna semula.

[Catatan Prosedur berikut dan batasnya ditetapkan hanya untuk silika gel P kualitas pengering.]

Susut pemijaran Tidak lebih dari 6%; lakukan pemijaran menggunakan 2 g zat yang ditimbang saksama dan pijarkan pada suhu 950±50° sampai bobot tetap.

Penyerapan air Tempatkan lebih kurang 10 g zat dalam botol timbang yang telah ditara dan timbang. Kemudian letakkan botol, tanpa tutup selama 24 jam dalam wadah dengan kelembaban yang dipertahankan pada kelembaban relatif 80%, dibuat seimbang dengan *asam sulfat P* yang memiliki bobot jenis 1,19. Timbang kembali: kenaikan bobot tidak kurang dari 31,0% dari bobot zat.

Silikon karbida P SiC; BM 40,10.

Pemerian Kepingan kecil bersih, untuk meningkatkan pembentukan gelembung udara.

Sineol P *Eukaliptol*; *1,8-Epoksi-p-metana*; C₁₀H₁₈O; BM 154,3; [470-82-6]; murni pereaksi.

Digunakan untuk penetapan *o*-kresol.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Titik didih Lebih kurang 176°.

Bobot jenis Antara 0,992 dan 0,927.

Indeks bias Antara 1,465 dan 1,459.

L-Sistin P HOOC(NH₂CHCH₂S-SCH₂CH(NH₂)COOH; BM 240,30; [56-89-3].

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam asam mineral encer dan dalam larutan alkali hidroksida; tidak larut dalam etanol dan dalam pelarut organik lain.

Rotasi jenis <1081> Antara -215° dan -225°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (yang telah dikeringkan di atas *silika gel P* selama 4 jam) 2% b/v dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 10) pada suhu 20°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Sorbitol P Gunakan *Sorbitol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Striknin sulfat P ($C_{21}H_{22}N_2O_2$)₂.H₂SO₄.5H₂O; BM 856,98.

Pemerian Hablur putih atau tidak berwarna, atau serbuk hablur putih. Larutannya memutar bidang polarisasi ke kiri.

Kelarutan 1 g zat larut dalam lebih kurang 35 ml air; dalam 85 ml *etanol P* dan dalam lebih kurang 220 ml *kloroform P*; tidak larut dalam *eter P*.

Kerjernihan Larutan 500 mg zat dalam 25 ml air, melarut sempurna; jernih dan tidak berwarna.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*.

Brusin Pada 100 mg zat tambahkan 1 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 2); terjadi warna kuning tetapi tidak warna merah atau cokelat kemerahan.

Stronsium nitrat P Sr(NO₃)₂; BM 211,63; [10042-76-9]; murni pereaksi.

Sukrosa P Gunakan *Sukrosa* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Sulfanilamida P C₆H₈N₂O₂S; BM 172,21; [63-74-1].

Sulfanilat- α -naftilamin LP Gunakan *sulfanilat-1-naftilamin LP*.

Sulfanilat-1-naftilamin LP Larutkan 500 mg *asam sulfanilat P* dalam 150 ml *asam asetat P*. Larutkan 100 mg *1-naftilamin hidroklorida P* dalam 150 ml *asam asetat P* dan campur kedua larutan tersebut; warna merah muda akan berubah jika ditambahkan zink.

Sulfadiazin P Gunakan *Sulfadiazin* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Tabung detektor amonia Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator biru bromofenol.

[*Catatan Rentang pengukuran pada 5 - 70 bpj.*]

Tabung detektor belerang dioksida Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator pasta kanji-iodida

[*Catatan Rentang pengukuran pada 1 - 25 bpj.*]

Tabung detektor hidrogen sulfida Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator yang mengandung garam timbal yang sesuai.

[*Catatan Rentang pengukuran pada 1 - 20 bpj.*]

Tabung detektor karbon monoksida Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator iodum pentoksida, selenium oksida dan uap asam sulfat.

[*Catatan Rentang pengukuran pada 5 - 150 bpj.*]

Tabung detektor nitrogen oksida-nitrogen dioksida Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk lapisan oksidasi dan indikator difenil benzidin.

[*Catatan Rentang pengukuran pada 0,5 - 10 bpj.*]

Tabung detektor uap air Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator yang mengandung suspensi selenium dalam asam sulfat.

[*Catatan Rentang pengukuran pada 5 - 250 mg per m³.*]

Talk P Gunakan *Talk* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Tanah fuller untuk kromatografi P Sangat halus dan agak kasar.

Pemerian Serbuk atau granul, abu-abu atau putih keabu-abuan, terutama mengandung aluminium-magnesium silikat hidrat.

Derajat halus serbuk Seperti tertera pada *Pengayak dan Derajat Halus Serbuk* <1141>.

Zat larut Larutkan 20 g zat dalam 50 ml air dingin dan saring; residu penguapan dari filtrat tidak lebih dari 60 mg (0,3%). Larutkan lagi 20 g zat dalam 50 ml *etanol P* dingin dan saring; residu penguapan dari filtrat tidak lebih dari 14 mg (0,07%).

Susut pengeringan <1121> Antara 7,0% dan 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 6 jam.

[*Catatan* Jika perlu kadar air diatur dengan cara mengeringkan dalam hampa udara pada suhu ruang, kembalikan air yang diperlukan dan seimbangkan dengan pengocokan selama 2 jam.]

Tanah silika untuk kromatografi P

Untuk *Kromatografi gas*, gunakan mutu yang disiapkan khusus dengan memenuhi pemerian umum sebagai berikut: Tanah silika yang dimurnikan dengan ukuran mesh yang sesuai, yang telah dicuci dengan asam dan/atau basa, disilanisasi atau tanpa disilanisasi.

Untuk *Kromatografi partisi kolom*, sangat penting bahwa bahan bebas dari senyawa pengganggu. Jika senyawa pengganggu diketahui atau diperkirakan ada, murnikan bahan sebagai berikut: Letakkan segumpal wol kaca pada dasar kolom kromatografi dengan diameter 100 mm atau lebih besar dan tambahkan *Tanah silika*

yang dimurnikan setinggi 5 kali diameter kolom. Tambahkan asam klorida *P* setara sepertiga volume tanah silika dan biarkan asam memperkolasi kolom dan lanjutkan pencucian dengan metanol *P* hingga cucian akhir netral terhadap kertas lakmus basah. Keluarkan isi kolom yang telah dicuci ke dalam cawan dangkal, panaskan di atas tangas uap untuk menghilangkan sisa metanol dan keringkan pada suhu 105° hingga bahan menjadi serbuk dan bebas dari sisa metanol.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, dalam bentuk bahan kering.

Tanin P Gunakan asam tanat *P*.

Tembaga, lembaran P Cu; BA 63,55; murni pereaksi.

Tembaga karbonat P $\text{CuCO}_3\text{Cu}(\text{OH})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, murni pereaksi.

Tembaga(II) iodida alkali LP Larutkan 7,5 g *tembaga(II) sulfat P* ($\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$) dalam lebih kurang 100 ml air. Dalam wadah lain larutkan 25 g *natrium karbonat anhidrat P*, 20 g *natrium bikarbonat P* dan 25 g *kalium natrium tartrat P* dalam lebih kurang 600 ml air. Dengan pengocokan yang tetap, tambahkan larutan *tembaga(II) sulfat P* ke dasar larutan alkali tartrat melalui corong yang ujungnya mengenai dasar wadah. Tambahkan 1,5 g *kalium iodida P*, 20 g *natrium sulfat anhidrat P*, 50 - 150 ml *kalium iodat 0,02 M* dan air hingga 1000 ml.

Tembaga(II) oksida amoniakal LP *Pereaksi Schweitzer* Larutkan 10 g *tembaga(II) sulfat P* dalam 100 ml air, tambahkan secukupnya larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5) untuk mengendapkan tembaga hidroksida, kumpulkan dengan penyaringan dan cuci dengan air dingin hingga bebas sulfat. Larutkan endapan, endapan harus selalu basah selama perlakuan, jika perlu tambahkan sedikit *amonium LP* agar larutan sempurna.

Tembaga(II) oksida amoniakal LP (A) Triturat 500 mg *tembaga karbonat P* dengan 10 ml air, kemudian tambahkan 10 ml *amonium hidroksida P* secara bertahap.

Tembaga(II) sitrat alkali LP Dengan pemanasan, larutkan 173 g *natrium sitrat dihidrat P* dan 117 g *natrium karbonat monohidrat P* dalam lebih kurang 700 ml air, jika perlu saring melalui kertas saring untuk memperoleh larutan jernih. Dalam wadah terpisah larutkan 17,3 g *tembaga(II) sulfat P* dalam lebih kurang 100 ml air dan tambahkan perlahan-lahan ke dalam larutan pertama, sambil diaduk. Dinginkan, tambahkan air hingga 1000 ml dan campur.

Tembaga(II) sulfat P $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$; BM 249,69; [7758-99-8]; murni pereaksi.

Tembaga(II) sulfat LP Larutkan 12,5 g *tembaga(II) sulfat P* dalam air hingga 100 ml.

Tembaga(II) sulfat anhidrat P CuSO_4 ; BM 159,61; [7758-98-7].

Pemerian Serbuk putih atau keabuan, bebas dari sedikit warna biru. Penambahan sedikit air, mengakibatkan perubahan warna menjadi biru.

Kelarutan Larut dalam air.

Klorida Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 1 g zat.

Senyawa tak mengendap dengan hidrogen sulfida Berat residu tidak lebih dari 6 mg (0,15%); lakukan penetapan seperti pada *tembaga(II) asetat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap.

Tembaga(II) tartrat alkali LP *Larutan Fehling*.

Larutan tembaga (A) Larutkan perlahan-lahan 34,66 g hablur tembaga yang tidak mengembang jika menyerap lembab dalam air hingga 500 ml. Simpan larutan dalam wadah kecil tertutup kedap.

Larutan alkali tartrat (B) Larutkan 173 g hablur *kalium natrium tartrat P* dan 50 g *natrium hidroksida P* dalam air hingga 500 ml. Simpan larutan dalam wadah tahan alkali.

Penggunaan Campurkan larutan A dan larutan B sejumlah volume yang sama pada saat akan digunakan.

Tetrabutylamonium hidrogen sulfat P $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{NSO}_4$; [32503-27-8]; BM 339,54; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 97,0% $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{NSO}_4$.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam etanol membentuk larutan tidak berwarna yang agak berkabut.

Jarak lebur <1021> Antara 169° dan 173°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 170 mg zat, larutkan dalam 40 ml air. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 33,95 mg $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}$

Tetrabutylamonium hidroksida P *Tetrabutylamonium hidroksida 1,0 M dalam metanol P*.

Tetrabutylamonium iodida P $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NI}$; [311-28-4]; BM 369,37. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NI}$.

Pemerian Keping hablur, putih mengkilat.

Kelarutan Larut dalam etanol dan dalam eter; sukar larut dalam air.

Jarak lebur <1021> Antara 146° dan 147°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 370 mg zat, larutkan dalam 60 ml *aseton P*, aduk kuat secara mekanik, tambahkan 10 ml larutan *asam sulfat P* 16%, titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda

kaca-perak dan tambahkan titran setiap kali 0,1 ml mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 36,94 mg (C₄H₉)₄NI*

Tetradekana P C₁₄H₃₀; BM 198,39. Mengandung tidak kurang dari 98 % C₁₄H₃₀.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna.

Jarak lebur <1021> *Metode II* antara 4° dan 8° dengan jarak 2°.

Indeks bias <1001> Antara 1,4280 dan 1,4300; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara kromatografi gas seperti tertera pada kromatografi <931>. Kromatograf dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 2,4 m x 3 mm berisi fase diam *GI6* pada partikel penyangga *SI*, suhu kolom 250°, suhu injektor 200° dan suhu detektor 280°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 27,5 ml per menit.

Tetraetilamonium perklorat P (C₂H₅)₄NClO₄; BM 229,70; murni pereaksi.

Pemerian Hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Tetrahidrofuran P C₄H₈O; BM 72,1; [109-99-9]; murni pereaksi.

Tetrametilamonium hidroksida P (CH₃)₄NOH; BM 91,15. Terdapat sebagian larutan dalam air dengan kadar lebih kurang 10% atau lebih kurang 25%, atau sebagai hablur pentahidrat.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; berbau kuat seperti amonia. Tetrametilamonium hidroksida merupakan basa yang lebih kuat dari amonia dan dengan cepat menyerap karbon dioksida dari udara.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 5 ml zat di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Amonia dan amina lain Timbang saksama sejumlah larutan zat yang setara dengan lebih kurang 300 mg (CH₃)₄NOH dalam botol timbang bentuk rendah yang telah ditara dengan 5 ml air. Tambahkan *asam klorida I N* sedikit berlebih (lebih kurang 4 ml) uapkan di atas tangas uap sampai kering dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam; bobot tetrametilamonium klorida yang diperoleh dikalikan 0,8317 menunjukkan jumlah dalam mg (CH₃)₄NOH dalam zat yang digunakan dan dalam batas 0,2% lebih tinggi atau lebih rendah dari hasil yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Timbang saksama labu bersumbat kaca yang berisi lebih kurang 15 ml air. Tambahkan sejumlah zat setara dengan 200 mg (CH₃)₄NOH dan timbang kembali. Tambahkan *merah metil LP* dan titrasi larutan dengan *asam klorida 0,1N LV*.

*Tiap ml asam klorida 0,1 N
setara dengan 9,115 mg (CH₃)₄NOH*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

Tetrametilamonium hidroksida LP Gunakan larutan zat dalam air yang tiap 100 ml mengandung setara dengan 10 g *tetrametilamonium hidroksida P* anhidrat.

Tetrametilamonium nitrat P (CH₃)₄NNO₃; BM 136,15.

Pemerian Hablur, putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamin P *Tetrametiletan-1,2-diamin*; (CH₃)₂NCH₂.CH₂.N(CH₃)₂; BM 116,2; murni pereaksi.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Titik didih Lebih kurang 121°.

Bobot per ml Lebih kurang 780 mg.

Tiamin hidroklorida P Gunakan *Tiamin Hidroklorida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

Timah P Sn; BA 118,71; [7440-31-5]; murni pereaksi.

Timah(II) klorida P, SnCl₂.2H₂O; BM 225,65; [10025-69-1]; murni pereaksi.

Timah(II) klorida LP Panaskan 20 g *timah P* dengan 85 ml *asam klorida P* sampai tidak ada lagi hidrogen yang diubah.

Timah(II) klorida asam LP Larutkan 8 g *timah(II) klorida P* dalam 500 ml *asam klorida P*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca dan gunakan dalam 3 bulan.

Timah(II) klorida pekat asam LP Larutkan 40 g *timah(II) klorida P* dalam 100 ml *asam klorida P*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca dan gunakan dalam 3 bulan.

Timbal dioksida P Gunakan *timbal(IV) oksida P*.

Timbal monoksida P PbO; BM 223,20; [1317-36-8] Mengandung tidak kurang dari 98% PbO.

Pemerian Serbuk berat, kekuningan atau kuning kemerahan.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam asetat, dalam asam nitrat encer dan dalam larutan hangat alkali hidroksida.

Zat tak larut dalam asam asetat Tidak lebih dari 10 mg (0,5%). Larutkan 2 g zat dalam 30 ml larutan asam asetat glasial *P* (1 dalam 2), dididihkan perlahan-lahan selama 5 menit, saring, cuci residu dengan *asam asetat encer P* dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Zat tak mengendap dengan hidrogen sulfida Tidak lebih dari 5 mg (0,5%). Sempurnakan endapan timbal dari filtrat yang diperoleh pada uji terhadap *Zat tak larut dalam asam asetat* dengan melewati *hidrogen sulfida P* ke dalamnya, saring dan cuci endapan dengan 20 ml

air. Tambahkan 5 tetes *asam sulfat P* pada tengah bagian campuran filtrat dan bilasan, uapkan sampai kering dan pijarkan pada suhu $800^{\circ}\pm 25^{\circ}$ selama 15 menit.

Zat menguap Tidak lebih dari 2% dari bobot zat. Timbang saksama lebih kurang 5 g zat dan panaskan kuat-kuat dalam krus porselen bertutup.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, pijarkan dalam tanur pada suhu $600^{\circ}\pm 50^{\circ}$, larutkan dengan 10 ml air hangat dan 1 ml *asam asetat glasial P*. Encerkan dengan 75 ml air, panaskan sampai mendidih, tambahkan 50,0 ml *kalium dikromat 0,1 N LV* dan panaskan selama 2 - 3 menit. Dinginkan, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml dengan bantuan air, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan diamkan. Ambil 100,0 ml cairan jernih dan masukkan dalam labu bersumbat kaca. Tambahkan 10 ml *asam sulfat encer P* dan 1 g *kalium iodida P*, tutup, aduk perlahan dan biarkan selama 10 menit. Titrasi iodum bebas dengan *kalium dikromat 0,1 N LV*, kemudian kelebihan dikromat dititrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

Tiap ml kalium dikromat 0,1 N setara dengan 7,440 mg PbO

Timbal(II) asetat P $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; BM 379,33; [6080-56-4]; murni pereaksi.

Timbal(II) asetat LP Larutkan 9,5 g hablur jernih dan transparan *timbal(II) asetat P* dalam air yang baru dididihkan hingga 100 ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam botol bersumbat yang baik.

Timbal(II) nitrat P $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$; BM 331,2; [10099-74-8]; murni pereaksi.

Timbal(IV) oksida P *Timbal dioksida P*; PbO_2 ; BM 239,2; murni pereaksi.

Timbal(II) perklorat P $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; BM 460,15; murni pereaksi.

Timbal(II) subasetat LP Larutkan 40,0 g *timbal(II) asetat P* dalam 90 ml *air bebas karbon dioksida P*. Atur pH 7,5 dengan *natrium hidroksida 10 M*, sentrifus dan gunakan beningan. Mengandung tidak kurang dari 16,7% (b/b) dan tidak lebih dari 17,4% (b/b) Pb dalam bentuk $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_{10}\text{Pb}_3$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Timbal(II) subasetat LP (A) Triturat 14 g *timbal monoksida P* dengan 10 ml air hingga terbentuk pasta halus, pindahkan campuran ke dalam botol, dengan 10 ml air untuk membilas. Larutkan 22 g *timbal(II) asetat P* dalam 70 ml air, tambahkan larutan ini ke dalam campuran *timbal(II) oksida*. Kocok kuat selama 5 menit, kemudian simpan, sambil sering dikocok, selama 7 hari. Saring dan tambahkan air yang baru dididihkan melalui penyaring hingga 100 ml.

Timolfalein P Gunakan *Timolfalein P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Timolfalein LP Larutkan 100 mg *timolfalein P* dalam 100 ml *etanol P*, saring jika perlu.

Tingtur guaiakum LP Maserasi 20 g *resin guaiakum P* dengan 100 g *etanol P* 80%, dalam labu bersumbat selama 24 jam, sambil sesekali dikocok, saring.

Tioasetamida P $\text{C}_2\text{H}_5\text{NS}$; BM 75,13; [62-55-5]; murni pereaksi.

Tioasetamida LP Larutkan 4 g *Tioasetamida P* dalam 100 ml air.

Tiourea P $(\text{NH}_2)_2\text{CS}$; BM 76,12 ; [62-56-6]; murni pereaksi.

Titan(III) klorida P Gunakan *titan triklorida P*.

Titan triklorida P *Titan(III) klorida P*; TiCl_3 ; BM 154,23; [7705-07-9].

Pemerian Serbuk, hitam; higroskopik, tidak stabil di udara.

Kelarutan Larut dalam air, larutan membebaskan endapan asam titanat oleh pengaruh udara. Umumnya dapat diperoleh sebagai larutan 15% - 20% dalam air berwarna biru lembayung tua.

Wadah dan penyimpanan Simpan larutan dalam botol bersumbat kaca, tertutup rapat, terlindung cahaya.

Titanium tetraklorida TiCl_4 ; BM 189,68; [7550-45-0]. Mengandung tidak kurang dari 99,5% TiCl_4 .

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, berasap di udara. [Perhatian Bereaksi kuat dengan air].

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, masukkan ke dalam buret Smith berisi 100 ml *asam sulfat 2 N*. Tuang larutan melalui kolom reduksi zink-raksa ke dalam 50 ml *besi(III) amonium sulfat 0,1 N LV*. Eluasi dengan 100 ml *asam sulfat 2 N* dan 100 ml air. Tambahkan 10 ml *asam fosfat P* dan titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml kalium permanganat 0,1 N setara dengan 18,97 TiCl_4

o-Tolidin P 4,4'-Diamino-3,3'-dimetilbifenil; $(\text{NH}_2)(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$; BM 212,29; [119-93-7].

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih hingga kemerahan.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter dan dalam asam encer.

[Perhatian Hindari kontak dengan o-tolidin dan campuran yang mengandung o-tolidin dan lakukan semua pengujian di dalam lemari asam.]

Jarak lebur <1021> Antara 129° dan 131° .

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

p-Tolualdehida P C_8H_8O ; BM 120,15; [104-87-0]. Mengandung tidak kurang dari 98% C_8H_8O .

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna hingga kuning.

Indeks bias <1001> Antara 1,544 dan 1,546; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 1,8 m x 3 mm berisi bahan pengisi 5% fase diam *G4* pada partikel penyangga *SI*. Suhu detektor dan kolom lebih kurang 125°, suhu injektor lebih kurang 205°. Gunakan larutan zat 5% dalam *karbon disulfida P* dan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 12 ml per menit.

Toluen P *Toluol*; $C_6H_5CH_3$; BM 92,14; [108-88-3]; murni pereaksi.

p-Toluenasulfonil-L-arginina metil ester hidroklorida P. $C_{14}H_{22}N_4O_4S.HCl$; BM 378,88; [1784-03-8]. Lakukan kesesuaian seperti tertera pada uji *Tripsin* dalam *Kimotripsin* seperti yang tertera pada monografi Farmakope Indonesia V.

o-Toluidina P (*2-Aminotoluen*; *2-Metilanilin*; $C_6H_4(CH_3)(NH_2)$ -1,2; BM 107,15; [95-53-4].

Pemerian Cairan berwarna kuning muda, menjadi coklat kemerahan jika terpapar udara dan cahaya.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter dan dalam asam encer.

Bobot jenis <981> 1,008; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Jarak didih Antara 200° dan 202°; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Pereaksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

Torium nitrat P $Th(NO_3)_4.4H_2O$; BM 552,12; [13823-29-5]; murni pereaksi.

Torium nitrat LP Larutkan 1 g *torium nitrat P* dalam air hingga 100 ml, saring jika perlu.

L-Tosilaminofenetil klorometil keton P *Tosilfenilalanin klorometana*; $C_{17}H_{18}ClNO_3S$; BM 351,9; murni pereaksi.

Pemerian Hablur padat, putih.

Suhu lebur Lebih kurang 105°.

Rotasi jenis Lebih kurang -87°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *etanol P*.

Trietanolamina P Gunakan *Trolamina P*.

Trietilamin P $(C_2H_5)_3N$; BM 101,19; [121-44-8]; Mengandung tidak kurang dari 99,5%.

Pemerian Cairan tidak berwarna

Kelarutan Sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan air dingin.

Triketohidrinden hidrat P *Ninhidrin P*; $C_9H_4O_3.H_2O$; BM 178,14.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih sampai putih kecoklatan.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam eter dan dalam kloroform. Jika dipanaskan pada suhu lebih dari 100°: warna berubah menjadi merah.

Jarak lebur <1021> Antara 240° dan 245° disertai peruraian; lakukan penetapan di atas tangas yang sudah dipanaskan hingga suhu 220°.

Sisa pemijaran Dapat diabaikan; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 100 mg zat.

Kepekaan Larutkan 10 mg *asam amino asetat P* dalam 25 ml air. Pada 1 ml larutan ini tambahkan 50 mg *natrium asetat P* yang dilarutkan dalam 2 ml air, kemudian 0,2 ml larutan 5 mg zat dalam 1 ml air. Didihkan campuran selama 1 hingga 2 menit: terjadi warna lembayung dan menjadi intensif setelah dibiarkan beberapa menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

Triketohidrinden hidrat LP *Ninhidrin LP* Larutkan 200 mg *triketohidrinden hidrat P* dalam air hingga 10 ml. Larutan dibuat segar.

Trikloroetana P Gunakan *metil kloroform P*.

Trikloroetilen P $ClCH=CCl_2$; BM 131,4; pereaksi teknis.

Pemerian Cairan tidak berwarna; bau seperti kloroform.

Bobot per ml Lebih kurang 1,46 g.

n-Trikosan P $C_{23}H_{48}$; BM 324,63; [638-67-5].

Pemerian Struktur seperti hablur, massa hampir tembus cahaya, tidak berwarna atau putih, rasa agak seperti lemak.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak menguap dan dalam minyak lemak panas; sukar larut dalam etanol mutlak.

Jarak lebur <1021> Antara 47° dan 49°.

Titik didih Lebih kurang 380°.

Trimetilklorosilan P Gunakan *klorometilsilana P*.

2,2,4-Trimetilpentan P *Isooktan P*; C_8H_{18} ; BM 114,23; [540-84-1]; murni pereaksi.

N-(Trimetilsilil)-imidazol P $C_6H_{12}N_2Si$; BM 140,26; [18156-74-6].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna sampai kuning muda.

Indeks bias <1001> Antara 1,4744 dan 1,4764; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Trinatrium sitrat dihidrat P *Natrium sitrat dihidrat; asam 2-hidroksi-1,2,3-propantri karboksilat; Na₃C₆H₅O₇·2H₂O; BM 294,10; [6132-04-3]; murni pereaksi.*

Trinitrofenol P *Gunakan asam pikrat P.*

Trinitrofenol LP *Asam pikrat LP; Larutkan sejumlah zat setara dengan 1 g trinitrofenol P anhidrat dalam 100 ml air panas. Dinginkan larutan, saring jika perlu.*

Trioktilfosfina oksida P C₂₄H₅₁PO; BM 386,64; [78-50-2]

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam pelarut organik.

Jarak lebur <1021> Antara 54° dan 56°.

L-Triptofan P C₁₁H₁₂N₂O₂; BM 204,23; [73-22-3]. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₁H₁₂N₂O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk, putih atau sedikit kuning.

Kelarutan 1 g larut dalam lebih kurang 100 ml air; sukar larut dalam etanol; larut dalam asam encer dan dalam larutan alkali hidroksida.

Rotasi jenis <1081> Antara -30,0° dan -33,0°; lakukan penetapan pada larutan yang mengandung 1,0 g zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dalam 100 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105 selama 3 jam.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Pereaksi*.

Tirosin Encerkan 100 mg zat dalam 3 ml *asam sulfat encer P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) sulfat LP*, dan panaskan di atas tangas uap selama 10 menit. Saring, cuci dengan 5 ml *raksa(II) sulfat LP* dan tambahkan ke dalam kumpulan filtrat 0,5 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 20): tidak terjadi warna merah selama 15 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 3 ml *asam format P* dan 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 2 tetes *kristal violet LP*, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna hijau.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 20,42 mg C₁₁H₁₂N₂O₂

Tris(hidroksimetil)aminometan P; [77-86-1] murni pereaksi. *Gunakan trometamin P.*

Tris(hidroksimetil)metilamin P *Tris (hidroksimetil)-aminometana P; trometamol; (C₄H₁₁NO₃; BM 121,1; [77-86-1]; murni pereaksi.*

Trometamina P *Tris(hidroksimetil)aminometan P; THAM P; 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propandiol; C₄H₁₁NO₃; BM 121,14; murni pereaksi.*

Ungu bromokresol P *Gunakan Ungu bromokresol P seperti yang tertera pada Indikator dan Kertas Indikator.*

Ungu bromokresol LP *Larutkan 250 mg ungu bromokresol P dalam 20 ml natrium hidroksida 0,05 N, encerkan dengan air hingga 250 ml.*

Ungu metil LP *Gunakan merah metil-biru metilen LP.*

Uranil asetat P *Uranium asetat; UO₂(C₂H₃O₂)₂·2H₂O; BM 424,15; [541-09-3]; murni pereaksi.*

Urasil P C₄H₄N₂O₂; BM 112,09 ; [66-22-8].

Pemerian Serbuk hablur putih hingga krem.

Kelarutan 1 g zat larut dalam 500 ml air; sukar larut dalam etanol; larut dalam larutan ammonium hidroksida dan dalam larutan natrium hidroksida. Larutan tidak membentuk endapan dengan penambahan pengendap alkaloid umum.

Suhu lebur <1021> Di atas suhu 300°.

Sisa pemijaran Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Urea P NH₂CONH₂; BM 60,06; [57-13-6]; murni pereaksi.

Uridin P *1-β-D-Ribofuranosilurasil P; C₉H₁₂N₂O₆; BM 244,2; [58-96-8]; murni pereaksi.*

Pemerian Serbuk putih.

Suhu lebur <1021> Antara 165°

Valser, pereaksi *Gunakan Raksa(II) iodida LP.*

Vanadium pentoksida P V₂O₅; BM 181,88 ; [1314-62-1]. Mengandung tidak kurang dari 99,5% V₂O₅.

Pemerian Serbuk halus, kuning sampai kuning jingga.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam asam pekat dan dalam basa; tidak larut dalam etanol.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml, tambahkan 150 ml air dan 30 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2). Didihkan larutan di atas lempeng pemanas selama 5 menit, tambahkan 50 ml air dan didihkan hingga larutan berwarna kuning. Pindahkan lempeng pemanas dan labu ke dalam lemari asam yang berventilasi baik dan alirkan gas *belerang dioksida P* pada larutan selama 10 menit atau hingga larutan jernih: berwarna biru cerah. Bilas pipa pengalir gas yang dimasukkan dalam labu dengan sedikit air, kemudian alirkan gas *karbon dioksida P* ke dalam larutan selama 30 menit sambil dididihkan hati-hati. Dinginkan hingga lebih kurang 80° dan titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna kuning jingga. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml kalium permanganat 0,1 N setara dengan 9,095 mg V₂O₅

Vanilin P 4-hidroksi-3-asam metoksibenzoik; $C_8H_8O_3$; BM 152,2; murni pereaksi.

Xilena P C_8H_{10} ; BM 106,17; [1330-20-7]; murni pereaksi.

o-Xilena P C_8H_{10} ; BM 106,17; [95-47-6]. Mengandung tidak kurang dari 95% C_8H_{10} .

Pemerian Cairan jernih mudah terbakar, tidak berwarna.

Kelarutan Tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol dan dengan eter.

Indeks bias <1001> Antara 1,5040 dan 1,5060; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan Kromatografi cair gas seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair-gas dilengkapi dengan kolom baja tahan karat 1,8 m x 3 mm berisi bahan pengisi silikat ammonium hidrat 1,75% ditambah diisodesilftalat 5,0% pada bahan penyangga SI. Gunakan helium P sebagai gas pembawa dengan kecepatan 27,5 ml per menit. Pertahankan suhu detektor, injektor dan kolom berturut-turut pada lebih kurang 280°, 180° dan 80°. Gunakan detektor ionisasi nyala.

Xilosa P $C_5H_{10}O_5$; BM 150,13; [58-86-6]; murni pereaksi.

Zink P Zn; BA 65,39; [7440-66-6]; murni pereaksi.

Zink aktif P Masukkan sejumlah zink P dalam bentuk butiran, pelet atau silinder ke dalam larutan 50 µg asam kloroplatinat P per ml. Diamkan selama 10 menit, tiriskan, cuci dan keringkan segera.

Arsen <321> Metode III Pada 5 g tambahkan 15 ml asam klorida P dan 25 ml air. Tambahkan 0,1 ml larutan timah(III) klorida AsT, 5 ml kalium iodida 0,1M: tidak terjadi warna pada kertas raksa(II)bromida P.

Zink butiran P Zink granulat P; Zn; BA 65,38; murni pereaksi.

Zink granulat P Gunakan zink butiran P.

Zink klorida P $ZnCl_2$; BM 136,3; [7646-85-7]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk granulat, putih atau hampir putih

Zink sulfat P $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$; BM 287,5; [7446-20-0]

Pemerian Serbuk granulat, putih atau hampir putih murni pereaksi.

Indikator dan Kertas Indikator

INDIKATOR

Indikator diperlukan untuk pengujian dan penetapan kadar dalam Farmakope, untuk menunjukkan kesempurnaan reaksi kimia dalam analisis volumetrik atau menunjukkan konsentrasi ion hidrogen (pH)

larutan. Larutan indikator yang diperlukan terdapat dalam daftar *Pereaksi*, yang ditulis dengan "(nama indikator) LP".

Larutan indikator tipe basa dan ftaein dibuat dengan melarutkan dalam etanol P. Indikator yang mengandung gugus asam, harus dinetralkan dahulu dengan natrium hidroksida sebagai berikut:

Gerus 100 mg zat pada lumpang permukaan halus dengan sejumlah volume natrium hidroksida 0,05 N seperti yang tertera pada petunjuk pembuatan Larutan *Pereaksi*, atau dengan sejumlah volume natrium hidroksida 0,02 N yang setara. Jika indikator sudah larut, encerkan larutan dengan air bebas karbon dioksida P hingga 200 ml (0,05%). Simpan larutan dalam wadah yang sesuai, terlindung dari cahaya.

Beberapa indikator menurut batas bawah pH secara menaik adalah biru timol, pH 1,2-2,8; kuning metil, pH 2,9-4,0; biru bromofenol, pH 3,0-4,6; hijau bromokresol, pH 4,0-5,4; merah metil, pH 4,2-6,2; ungu bromokresol, pH 5,2-6,8; biru bromotimol, pH 6,0-7,6; merah fenol, pH 6,8-8,2; biru timol, pH 8,0-9,2; dan timolfalein, pH 8,6-10,0.

Azo violet P Gunakan lembayung azo P.

Biru bromofenol P 3',3'',5',5''-Tetrabromofenolsulfonftalein; $C_{19}H_{10}Br_4O_5S$; BM 669, 96.

Pemerian Hablur, kemerahan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 3,0 dan 4,6. Perubahan warna: dari kuning menjadi biru.

Biru bromokresol P Gunakan hijau bromokresol P.

Biru bromotimol P 3',3''-Dibromotimolsulfonftalein P; $C_{27}H_{28}Br_2O_5S$; BM 624, 38.

Pemerian Serbuk, warna krem.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 6,0 dan 7,6. Perubahan warna: dari kuning menjadi biru.

Biru hidroksi naftol P Asam(1-(2-Naftolazo-3,6-asam disulfonat)-2-naftol-4-sulfonat, garam dinatrium $C_{20}H_{12}N_2O_{11}S_3Na_2$; BM 598,50; [165660-27-5]. Melekat pada hablur natrium klorida dengan kadar lebih kurang 1%.

Biru metiltimol P Gunakan biru metiltimol P seperti yang tertera pada *Pereaksi*.

Biru metiltimol P, Campuran Gunakan Campuran biru metiltimol P seperti yang tertera pada *Pereaksi*.

Biru nile hidroklorida P Biru nile A sebagai hidroklorida; 5-Amino-9-(dietilamino) benzo [α] fenoksazin-7-iumklorida; $C_{20}H_{20}ClN_3O$; BM 353,85.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol dan dalam asam asetat glasial.

Trayek pH Antara 9,0 dan 13,0. Perubahan warna: dari biru menjadi merah muda.

Biru oraset B P Campuran dari 1-metilamino-4-anilinoantrakinon ($C_{21}H_{16}N_2O_2$) dan 1-amino-4-anilinoantrakinin ($C_{20}H_{14}N_2O_2$). Jika digunakan pada titrasi bebas air warna akan berubah dari biru (alkalis) melalui ungu (netral) hingga merah muda (asam).

Biru timol P *Timolsulfonftalein*; $C_{27}H_{30}O_5S$; BM 466,59.

Pemerian Serbuk hablur, warna gelap.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali encer.

Trayek pH asam Antara 1,2 dan 2,8. Perubahan warna: dari merah menjadi kuning.

Trayek pH basa Antara 8,0 dan 9,2. Perubahan warna: dari kuning menjadi biru.

Fenolftalein P *3,3-Bis(p-hidroksifenil)ftalida P*; $C_{20}H_{14}O_4$; BM 318,33.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau agak putih kekuningan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol.

Trayek pH Antara 8,0 dan 10,0. Perubahan warna: dari tidak berwarna menjadi merah.

Hijau berlian P *Hijau malakit G*; $C_{27}H_{34}N_2O_4S$; BM 482,64; [3051-11-4].

Pemerian Hablur, kuning keemasan, mengkilat. Serapan maksimum pada 623 nm.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Hijau bromokresol P *Biru bromokresol P*; *Tetrabromo-m-kresol-sulfonftalein*; $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$; BM 698,01.

Pemerian Serbuk, kuning muda atau putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 4,0 dan 5,4. Perubahan warna: dari kuning menjadi biru.

Hijau malakit oksalat P [$C_{23}H_{25}N_2^+$] $_2$ ·[$C_2HO_4^-$] $_2$ · $C_2H_2O_4$; BM 927,00. Garam oksalat yang dihablurkan dengan *asam oksalat P*. Garam oksalat dari pewarna trifenilmetan.

Pemerian Serbuk hijau tua, mengkilap seperti logam.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam asam asetat glasial.

Trayek pH Antara 0,0 dan 2,0. Perubahan warna: dari kuning sampai hijau.

Hitam eriokrom T P *Hitam Mordant 11* [*Natrium 1-(1-Hidroksi-2-naftilazo)5-nitro-2-naftol-4-sulfonat*]; $C_{20}H_{12}N_3NaO_7S$; BM 461,38; [1787-61-7].

Pemerian Serbuk, hitam kecoklatan, mengkilat seperti logam.

Kelarutan Larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam air panas.

Kepekaan Pada 10 ml larutan (1 dalam 200.000) dalam campuran *metanol P*-air (1:1), tambahkan larutan

natrium hidroksida P (1 dalam 100) hingga pH 10: larutan berwarna biru jernih dan bebas kekeruhan. Tambahkan 0,01 mg ion magnesium: warna larutan berubah menjadi merah violet. Tambahkan lagi ion magnesium, larutan menjadi merah anggur.

Hitam eriokrom T, encer Triturat hingga halus 200 mg *hitam eriokrom T P* dengan 20 g *kalium klorida P*.

Jingga metil P *Heliantin*; *Tropaeolin D*; $C_{14}H_{14}N_3NaO_3S$; [547-58-0]; CI 13025; BM 327,33. Garam natrium dimetilaminoazobenzen asam sulfonat atau dimetil amino-azobenzen natrium sulfonat.

Pemerian Serbuk atau hablur, jingga atau kuning.

Kelarutan Sukar larut dalam air dingin; mudah larut dalam air panas; tidak larut dalam etanol.

Trayek pH Antara 3,2 dan 4,4. Perubahan warna: dari merah muda menjadi kuning.

Jingga xilenol P (N,N'-[3H-2,1-benzoksaktiol-3-ilidenebis-[(6-hidroksi-5-metil-3,1-fenilen)metilen]] bis [N-(karboksi-metil) glisin] S,S-dioksida); $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$; BM 760,58; [3618-43-7].

Pemerian Serbuk, jingga.

Kelarutan Larut dalam etanol dan dalam air; dalam larutan asam berwarna kuning jeruk dan kompleks logamnya berwarna merah intensif. Memberikan titik akhir jelas jika logam seperti bismuth, kadmium, lantanum, timbal, raksa, skandium, torium atau zink dititrasi dengan *dinatrium edetat LV*.

Kristal violet P *Heksametil-p-rosanilina klorida*; $C_{25}H_{30}ClN_3$; BM 407,99; [548-62-9]; CI 42555.

Pemerian Hablur, hijau tua.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dan dalam asam asetat glasial. Larutan berwarna lembayung tua.

Kepekaan Larutkan 100 mg dalam 100 ml *asam asetat glasial P*. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda: larutan berwarna violet-biru dan tidak kemerahan. Pipet 20 ml larutan ini dan titrasi perlahan-lahan dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai warna hijau zamrud menggunakan mikroburet: diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml *asam perklorat 0,1 N*.

Lakmus P

Pemerian Serbuk, kubus, atau lembaran biru.

Kelarutan Larut sebagian dalam air dan dalam etanol.

Trayek pH Antara 4,5 dan 8. Perubahan warna: dari merah menjadi biru. Lakmus tidak sesuai untuk menetapkan pH alkaloid, karbonat dan bikarbonat.

Lembayung azo P *Azo violet P*; *4-(p-Nitrofenilazo)resorsinol*; $C_{12}H_9N_3O_4$; BM 259,22.

Pemerian Serbuk, merah.

Suhu lebur Lebih kurang 193° disertai peruraian.

Merah fenol P 4,4'-(3H-2,1-Benzoksatiol-3-iliden)difenol; *S,S*-Dioksida; $C_{19}H_{14}O_5S$; BM 354,38; [143-74-8].

Pemerian Serbuk hablur, bermacam-macam warna dari merah cerah sampai merah tua.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam alkali karbonat dan hidroksida; sukar larut dalam etanol.

Trayek pH Antara 6,8 dan 8,2. Perubahan warna: dari kuning menjadi merah.

Merah kongo P; $C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$; BM 696,67; [573-58-0]; CI 22120.

Pemerian Serbuk, merah tua atau coklat kemerahan. Terurai bila terpapar udara menjadi asap yang asam. Larutan mempunyai pH antara 8 dan 9,5.

Kelarutan Satu gram larut dalam lebih kurang 30 ml air; sedikit larut dalam etanol.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran Timbang saksama lebih kurang 1 gram zat, yang sebelumnya telah dikeringkan pada 105° selama 4 jam, dan tempatkan pada piring atau krus porselen. Pijarkan hati-hati hingga mengarang sempurna, dinginkan, tambahkan 2 ml *asam sulfat P*, dan pijarkan hati-hati hingga residu berwarna putih atau hampir putih. Dinginkan, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* dan 1 ml *asam nitrat P*, uapkan, dan pijarkan lagi hingga bobot tetap: bobot natrium sulfat yang diperoleh antara 20,0% dan 24,0% dari bobot yang telah dikeringkan.

Kepekaan Pada 50 ml *air bebas karbondioksida P*, tambahkan 0,1 ml larutan *merah kongo P* (1 dalam 1000). Warna larutan berubah menjadi ungu dengan penambahan 0,05 ml *asam klorida 0,10 N* dan kembali menjadi merah jika ditambahkan 0,05 ml *natrium hidroksida 0,10 N*.

Merah kresol P *o*-Kresolsulfonftalein; $C_{21}H_{18}O_5S$; BM 382,43; [1733-12-6].

Pemerian Serbuk, merah-coklat.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida encer.

Trayek pH Antara 7,2 dan 8,8. Perubahan warna: dari kuning menjadi merah.

Merah kuinaldin P 2-(4-Dimetilamino-2-stiriletilkuinolinium iodida; $C_{21}H_{23}IN_2$; BM 430,33; [117-92-0].

Pemerian Serbuk, hitam-biru tua.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol.

Titik lebur Lebih kurang 260° disertai peruraian.

Trayek pH Antara 1,4 dan 3,2. Perubahan warna: dari tidak berwarna menjadi merah.

Merah metil P *Asam* 2-[[4-(dimetilamino)fenil]azo]benzoat hidroklorida; 2-[4-(CH₃)₂NC₆H₄N:N]C₆H₄COOH.HCl; BM 305,76.

Pemerian Serbuk, merah gelap atau hablur violet.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol.

Trayek pH Antara 4,2 dan 6,2. Perubahan warna: dari merah menjadi kuning.

Merah netral P 3-Amino-7-dimetilamino-2-metilfenazina monohidroklorida; $C_{15}H_{16}N_4.HCl$; BM 288,78; [553-24-2]; CI 50040.

Pemerian Serbuk kasar, kemerahan sampai hijau zaitun.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol.

Trayek pH Antara 6,8 dan 8,0. Perubahan warna: dari merah menjadi jingga.

Metalfalein P *Ungufalein*; $C_{32}H_{32}N_2O_{12} + aq$; [2441-89-4].

Pemerian Serbuk, putih krem sampai coklat.

Kepekaan Larutkan 10 mg dalam 1 ml *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Pada 5 ml larutan tambahkan 95 ml air, 4 ml *amonium hidroksida P*, 50 ml *etanol P* dan 0,1 ml *barium klorida 0,1 M LV*: terbentuk warna ungu kebiruan. Tambahkan 0,15 ml *dinatrium edetat 0,1 M LV*: larutan menjadi tidak berwarna.

1-Naftolbenzein P *Fenilbis(4-hidroksinaftil)-metanol*; $C_{27}H_{20}O_3$; [6948-88-5]; BM 392,5.

Pemerian Serbuk merah kecoklatan atau hablur hitam kecoklatan.

Jika digunakan pada titrasi bebas air, warnanya berubah dari biru hingga biru kehijauan (basa) kemudian jingga (netral) hingga hijau tua (asam).

p-Naftolbenzein P 4-[α -(4-Hidroksi-1-naftil) benzilidena]-1-(4H)-naftalenon; $C_{27}H_{18}O_2$; [145-50-6]; BM 374,43.

Pemerian Serbuk, coklat kemerahan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam benzen, dalam eter dan dalam asam asetat glasial.

Trayek pH Antara 8,8 dan 10,0. Perubahan warna: dari jingga menjadi hijau.

Timolfalein P $C_{28}H_{30}O_4$; BM 430,54.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai agak kuning.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 9,3 dan 10,5. Perubahan warna: dari tidak berwarna menjadi biru.

Ungu bromokresol P *Dibromo-o-kresolsulfonftalein*; $C_{21}H_{16}Br_2O_5S$; BM 540,22.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai merah muda.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 5,2 dan 6,8. Perubahan warna: dari kuning menjadi ungu.

KERTAS INDIKATOR

Kertas indikator adalah lembaran kertas dengan ukuran dan mutu yang sesuai (seperti yang tertera pada *Kertas saring kuantitatif* dalam *Daftar Pereaksi*) diimpregnasi dengan indikator atau pereaksi yang cukup

stabil untuk membuat bahan terimpregnasi. Sebagian kertas uji dapat diperoleh dari sumber komersil distributor alat laboratorium. Kertas yang diperlukan untuk pengujian dan penetapan kadar dalam Farmakope, dapat disiapkan seperti tertera dalam paragraf berikut, menggunakan larutan yang khusus atau sesuai untuk suatu pengujian seperti yang tertera dalam judul masing-masing.

Rendam kertas saring putih yang keras/kuat dalam *asam klorida P* dan cuci dengan air sampai air cucian terakhir tidak menunjukkan reaksi asam terhadap *merah metil LP*. Kemudian rendam dengan *amoniasia LP*, dan cuci lagi dengan air sampai air cucian terakhir tidak menunjukkan reaksi alkali terhadap *fenolftalein LP*.

Setelah dikeringkan, jentuhkan kertas dengan larutan indikator dengan kepekatan yang sesuai, dan keringkan hati-hati dalam udara tidak mengalir kecuali dinyatakan lain, dengan menggantungkan pada batang kaca atau bahan inert lain dalam ruangan yang bebas asam, alkali dan uap lainnya.

Potong kertas menjadi ukuran yang sesuai, dan simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya dan kelembaban.

Kertas fenolftalein P Gunakan larutan *fenolftalein P* dalam *etanol encer P* (1 dalam 1000).

Kertas kanji iodida P Gunakan larutan 500 mg *kalium iodida P* dalam 100 ml *kanji LP* segar.

Kertas kuning tiazol P *Kertas kuning titan P*; Gunakan larutan *kuning tiazol P* (1 dalam 2000).

Kertas lakmus biru P Biasanya berukuran lebih kurang 50 mm x 6 mm dan memenuhi syarat pada pengujian berikut:

Fosfat Potong 5 helai menjadi bagian-bagian kecil, campur dengan 500 mg *magnesium nitrat P* dalam krus porselen dan pijarkan. Pada residu tambahkan 5 ml *asam nitrat P* dan uapkan hingga kering: residu tidak lebih dari 0,02 mg PO_4 ; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Pereaksi*.

Sisa pemijaran Pijarkan hati-hati 10 lembar hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 0,4 mg per helai yang lebih kurang 3 cm².

Asam-asam rosin Celupkan selembat kertas biru ke dalam larutan 100 mg *perak nitrat P* dalam 50 ml air: warna kertas tidak berubah dalam waktu 30 detik.

Kepekaan Jatuhkan selembat potongan kertas berukuran 10 hingga 12 mm ke dalam 100 ml asam 0,0005 N di dalam gelas piala, aduk terus menerus: warna kertas berubah dalam waktu 45 detik. Asam 0,0005 N dibuat dengan mengencerkan 1 ml *asam klorida 0,1 N* dengan *Air murni* yang baru dididihkan dan didinginkan, hingga 200 ml.

Kertas lakmus merah P Biasanya berukuran lebih kurang 50 mm x 6 mm. *Kertas lakmus merah P* memenuhi syarat pengujian *Fosfat*, *Sisa pemijaran* dan

Asam-asam rosin seperti yang tertera pada *Kertas lakmus biru P*.

Kepekaan Jatuhkan selembat potongan kertas berukuran 10 sampai 12 mm ke dalam 100 ml natrium hidroksida 0,0005 N dalam gelas piala, dan aduk terus menerus: warna kertas berubah dalam waktu 30 detik. Natrium hidroksida 0,0005 N dibuat dengan mengencerkan 1 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dengan *Air Murni* yang baru dididihkan dan didinginkan hingga 200 ml.

Kertas merah kongo P Celupkan kertas saring bentuk pita beberapa menit dalam *merah kongo LP* dan keringkan pada suhu ruang.

Kertas metil hijau-raksa iodida P Celupkan secarik kertas saring tipis ke dalam larutan *hijau metil P* 4% dan biarkan kering di udara. Celupkan kertas tersebut dalam larutan yang mengandung *kalium iodida P* 14% dan *raksa(II) iodida P* 20% selama 1 jam. Cuci dengan *Air murni* hingga air cucian praktis tidak berwarna dan biarkan kering di udara.

Wadah dan penyimpanan Terlindung dari cahaya dan digunakan dalam 48 jam.

Kertas raksa(II) bromida P Celupkan selembat kertas saring yang mempunyai bobot 80 g/m² dalam cawan yang berisi *raksa(II) bromida etanol LP*. Kertas saring dilipat dua dengan ukuran 20 x 1,5 cm, angkat kertas, biarkan kelebihan cairan menetes sampai kering, lindungi dari cahaya. Letakkan di atas permukaan bukan logam. Buang masing-masing 1 cm dari tepi, kemudian potong sisanya dalam ukuran 1,5 cm² atau lingkaran dengan diameter 1,5 cm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Kertas tembaga(II) sulfat P Gunakan *tembaga(II) sulfat LP*.

Kertas timbal(II) asetat P Biasanya berukuran lebih kurang 80 x 6 mm. Gunakan *timbal(II) asetat LP*, dan keringkan kertas pada suhu 100°, hindarkan kontak dengan logam.

LARUTAN

LARUTAN DAPAR

Keberhasilan dari beberapa pengujian dan penetapan kadar di dalam Farmakope memerlukan pengaturan atau mempertahankan pH tertentu dengan penambahan larutan dapar. Dalam pengukuran pH, larutan dapar baku diperlukan untuk pembakuan.

Suatu larutan dikatakan didapar jika dapat menahan perubahan aktivitas ion pada penambahan senyawa yang diharapkan mengubah aktivitas ion tersebut. Dapar adalah zat atau kombinasi zat yang memberikan kemampuan kepada ketahanan terhadap suatu larutan. Larutan didapar merupakan suatu sistem yang mengandung ion seimbang dengan zat yang mampu mengikat atau melepaskan ion itu.

Kapasitas dapar berhubungan dengan jumlah bahan yang mungkin ditambahkan ke dalam larutan tanpa menyebabkan perubahan aktivitas ion yang berarti. Didefinisikan sebagai perbandingan asam atau basa yang ditambahkan (dalam gram ekuivalen per liter) untuk mengubah pH (dalam satuan pH). Kapasitas larutan dapar diatur terhadap kondisi penggunaan, biasanya dengan pengaturan kadar zat dapar.

Dapar digunakan untuk menentukan dan mempertahankan aktivitas ion dalam batas yang sempit. Sistem yang paling umum digunakan a) untuk menentukan aktivitas ion hidrogen pada kalibrasi pH meter; b) penyiapan bentuk sediaan yang mendekati isotonisitas; c) pada prosedur analitik; dan d) mempertahankan stabilitas berbagai bentuk sediaan. Dapar yang digunakan dalam sistem fisiologik harus dipilih dengan hati-hati sehingga tidak mengganggu aktivitas farmakologi obat atau fungsi normal organisme. Perlu diketahui bahwa dapar yang digunakan dalam analisis kimia sesuai dengan zat yang ditetapkan dan pereaksi yang digunakan.

Larutan dapar baku Larutan baku pH tertentu siap tersedia dalam larutan dapar yang dibuat dari pereaksi yang sesuai. Selain itu larutan dapar, tablet dapar, padatan dapar dapat diperoleh di perdagangan dalam kemasan siap pakai. Sediaan ini tersedia juga di lingkup analisis farmasetik, akan tetapi tidak dianjurkan untuk pembakuan pH meter, seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071>.

Pereaksi yang diperlukan tertera pada *Pereaksi*. Lakukan pengeringan terlebih dahulu pereaksi hablur kecuali asam borat, pada suhu 110° hingga 120° selama 1 jam.

[Catatan Jika air disebutkan untuk larutan atau pengencer zat uji pada penetapan pH, gunakan air bebas karbon dioksida.]

Simpan larutan yang dibuat dalam wadah tahan terhadap zat kimia, tertutup rapat, seperti wadah kaca tipe I. Gunakan larutan dalam waktu 3 bulan.

Larutan dapar baku pada berbagai rentang, antara pH 1,2 dan 10,0 dapat dibuat dengan kombinasi sesuai larutan 0,2 M yang disebutkan berikut, digunakan dalam perbandingan seperti tertera pada *Tabel* berikut. Volume yang tercantum dalam *Tabel* untuk 200 ml larutan dapar, kecuali volume dapar asetat dibuat untuk 1000 ml larutan dapar.

1. *Asam klorida 0,2 M* dan *natrium hidroksida 0,2 M* Buat dan bakukan seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.
2. *Kalium biftalat 0,2 M* Larutkan 40,85 g *kalium biftalat P* [$\text{KHC}_6\text{H}_4(\text{COO})_2$] dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.
3. *Kalium fosfat monobasa 0,2 M* Larutkan 27,22 g *kalium fosfat monobasa P* (KH_2PO_4) dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.
4. *Asam borat* dan *Kalium klorida 0,2 M* Larutkan 12,37 g *asam borat P* (H_3BO_3) dan 14,91 g *kalium klorida P* (KC1) dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.
5. *Kalium klorida 0,2 M* Larutkan 14,91 g *kalium klorida P* (KC1) dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.
6. *Asam asetat 0,2 N* Buat dan bakukan seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Komposisi Larutan Dapar Baku

Dapar Asam Klorida

Masukkan 50 ml *kalium klorida 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan volume tertentu *asam klorida 0,2 M*, kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2
HCl, ml	85,0	67,2	53,2	41,4	32,4	26,0	20,4	16,2	13,0	10,2	7,8

Dapar Ftalat Asam

Masukkan 50 ml *kalium biftalat 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan volume tertentu *asam klorida 0,2 M*, kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0
HCl, ml	49,5	42,2	35,4	28,9	22,3	15,7	10,4	6,3	2,9	0,1

Dapar Ftalat Netral

Masukkan 50 ml *kalium biftalat 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan volume tertentu *natrium hidroksida 0,2M*, kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	4,2	4,4	4,6	4,8	5,0	5,2	5,4	5,6	5,8
NaOH, ml	3,0	6,6	11,1	16,4	22,6	28,8	34,1	38,8	42,3

Dapar Fosfat

Masukkan 50 ml *kalium fosfat monobasa 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan volume tertentu *natrium hidroksida 0,2 M*, kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	5,8	6,0	6,2	6,4	6,6	6,8	7,0	7,2	7,4	7,6	7,8	8,0
NaOH, ml	3,6	5,6	8,1	11,6	16,4	22,4	29,1	34,7	39,1	42,4	44,5	46,1

Dapar Borat Alkalis

Masukkan 50 ml *asam borat P* dan *kalium klorida 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan volume tertentu *natrium hidroksida 0,2 M*, kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	8,0	8,2	8,4	8,6	8,8	9,0	9,2	9,4	9,6	9,8	10,0
NaOH, ml	3,9	6,0	8,6	11,8	15,8	20,8	26,4	32,1	36,9	40,6	43,7

Dapar Asetat

Masukkan sejumlah tertentu *natrium asetat*, $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan volume tertentu *asam asetat 0,2 N*, kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	4,1	4,3	4,5	4,7	4,9	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5
pH (terukur)	4,10	4,29	4,51	4,70	4,90	5,11	5,18	5,30	5,40	5,48
$\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, g	1,5	1,99	2,99	3,59	4,34	5,08	5,23	5,61	5,76	5,98
CH_3COOH , ml	19,5	17,7	14,0	11,8	9,1	6,3	5,8	4,4	3,8	3,0

LARUTAN KOLORIMETRIK (LK)

(Untuk penyiapan *Larutan padanan*; lakukan seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291>).

Larutan ini digunakan dalam pembuatan baku kolorimetrik untuk obat tertentu dan untuk uji karbonisasi dengan asam sulfat yang tertera di dalam beberapa monografi. Simpan larutan di dalam wadah tertutup rapat dengan ketahanan yang sesuai.

Perbandingan warna seperti tertera pada pengujian dalam Farmakope lebih baik dilakukan menggunakan tabung khusus pembandingan warna atau yang menjamin bahwa larutan baku kolorimetrik dan contoh yang diuji diperlakukan dengan cara yang sama. Pembandingan warna paling baik dilakukan pada lapisan dengan ketebalan sama dan dilihat secara melintang dengan latar belakang berwarna putih. Perlu diperhatikan bahwa larutan dibandingkan pada suhu yang sama, sebaiknya pada suhu 25°.

Besi(III) klorida LK Larutkan lebih kurang 55 g *besi(III) klorida P* ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) dalam campuran 25 ml *asam klorida P* dan 975 ml air secukupnya hingga 1000 ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu iodium 250 ml, tambahkan 15 ml air, 3 g *kalium iodida P* dan 20 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 4). Jika endapan telah larut, titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N setara dengan 27,03 mg ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)

Atur volume akhir larutan dengan penambahan campuran *asam klorida P* dan air secukupnya hingga tiap ml mengandung 45,0 mg ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

Kobalt(II) klorida LK Larutkan lebih kurang 65 g *kobalt(II) klorida P* ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) dalam campuran 25 ml *asam klorida P* dan 975 ml air secukupnya hingga 1000 ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu iodium 250 ml, tambahkan 5 ml *hidrogen peroksida LP* dan 15 ml *natrium hidroksida P* (1 dalam 5), dididihkan selama 10 menit, dinginkan, tambahkan 2 g *kalium iodida P* dan 20 ml *asam sulfat P* (1 dalam 4). Jika endapan telah melarut, titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N setara dengan 23,97 mg ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)

Atur volume akhir larutan dengan penambahan campuran *asam klorida P* dan air secukupnya hingga tiap ml mengandung 59,5 mg ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

Tembaga(II) sulfat LK Larutkan lebih kurang 65 g *tembaga(II) sulfat P* ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) dalam campuran 25 ml *asam klorida P* dan 975 ml air secukupnya hingga

1000 ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu iodium 250 ml, tambahkan 40 ml air, 4 ml *asam asetat P*, 3 g *kalium iodida P* dan 5 ml *asam klorida P*. Titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N setara dengan 24,97 mg ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)

Atur volume akhir larutan dengan penambahan campuran *asam klorida P* dan air secukupnya hingga tiap ml mengandung 62,4 mg ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$).

LARUTAN VOLUMETRIK (LV)

Larutan Normal Larutan normal adalah larutan yang mengandung 1 gram-ekuivalen zat aktif dalam tiap 1000 ml larutan; yang setara dengan 1,0079 g hidrogen atau 7,9997 g oksigen. Larutan normal yang digunakan dalam penetapan volumetrik, dinyatakan sebagai berikut: normal, 1 N; normal ganda, 2 N; setengah normal, 0,5 N; sepersepuluh normal, 0,1 N; seperlimapuluh normal, 0,02 N; seperseratus normal, 0,01 N; seperseribu normal, 0,001 N.

Larutan Molar Larutan molar adalah larutan yang mengandung 1 gram-molekul pereaksi dalam 1000 ml larutan. Dengan demikian, setiap liter larutan molar asam sulfat mengandung 98,07 g H_2SO_4 dan setiap liter larutan molar kalium heksasianoferat (III) mengandung 329,25 g $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. Larutan yang mengandung sepersepuluh gram molekul pereaksi dalam 1000 ml dinyatakan sepersepuluh molar, 0,1 M; dan molaritas lain dinyatakan dengan cara yang sama.

Larutan Empirik Seringkali sukar untuk membuat larutan baku dengan normalitas sesuai dengan yang diinginkan. Larutan yang mendekati normalitas yang diinginkan dibuat dan dibakukan dengan titrasi terhadap larutan baku primer. Nilai normalitas yang diperoleh, digunakan dalam seluruh perhitungan pada pemakaian larutan empirik. Jika diinginkan larutan yang dibuat secara empiris dapat diencerkan hingga normalitas yang diinginkan.

Semua larutan volumetrik, yang dibuat langsung atau melalui pengenceran, harus dikocok sebelum dibakukan. Normalitas larutan baku dapat berubah bila dibiarkan lama. Normalitas harus ditetapkan secara berulang.

Jika normalitas larutan pereaksi yang digunakan beragam, rincian pembuatan dan pembakuan biasanya diberikan untuk normalitas larutan yang paling sering digunakan. Larutan yang normalitasnya lebih kuat atau lebih lemah dibuat dan dibakukan dengan cara yang sama, menggunakan jumlah pereaksi sebanding. Normalitas yang lebih rendah dapat dibuat secara saksama, dengan pengenceran yang tepat dari larutan yang lebih kuat. Larutan volumetrik yang dibuat dengan pengenceran harus dibakukan kembali.

Larutan encer yang tidak stabil, seperti *kalium permanganat 0,01 N* dan natrium tiosulfat yang lebih encer, dibuat dengan cara mengencerkan dengan saksama larutan yang normalitasnya lebih tinggi dengan air.

Penetapan Blangko Jika dinyatakan “*Lakukan penetapan blangko*”, penetapan dilakukan dengan cara yang sama seperti pada larutan uji tetapi tanpa zat uji. Koreksi blangko dilakukan seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

Semua penetapan kadar dengan cara volumetrik dalam Farmakope menunjukkan bobot zat uji setara dengan jumlah ml larutan volumetrik primer. Secara umum, kesetaraan ini dapat diperoleh dari perhitungan sederhana dari data seperti tertera pada *Daftar Bobot Atom Unsur*.

Pembuatan dan Metode Pembakuan Larutan Volumetrik

Pembakuan larutan volumetrik dilakukan dengan metode yang sudah ditentukan atau metode lain yang ketelitiannya sama atau lebih. Hasil yang diperoleh dari pembakuan larutan volumetrik absah untuk pemakaian larutan dalam Farmakope, seperti dinyatakan pada masing-masing monografi. Jika normalitas atau molaritas titran mempunyai kondisi khusus pada penggunaan, harus diberikan petunjuk pembakuan larutan. Untuk garam-garam yang tersedia sebagai baku primer dan telah disertifikasi, atau baku primer dengan kemurnian yang tinggi yang tersedia sebagai garam dengan kemurnian tinggi kualitas baku primer, diizinkan untuk membuat larutan dengan kadar yang diketahui. Asam asetat, asam klorida dan asam sulfat dapat dibakukan dengan larutan natrium hidroksida yang baru dibakukan terhadap baku primer yang bersertifikat.

Semua larutan volumetrik sedapat mungkin dibuat, dibakukan dan digunakan pada suhu baku 25°. Jika titrasi dilakukan dengan larutan volumetrik pada suhu berbeda, bakukan larutan volumetrik yang digunakan sebagai titran.

Amonium tiosianat 0,1 N

Tiap 1000 ml larutan mengandung 7,612 g NH_4SCN (BM 76,12)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 8 g *amonium tiosianat P* dalam 1000 ml air.

Pembakuan Ukur saksama lebih kurang 30 ml *perak nitrat 0,1 N LV*, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca. Encerkan dengan 50 ml air, kemudian tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 2 ml *besi(III) amonium sulfat LP*, titrasi dengan larutan *amonium tiosianat* hingga terjadi warna pertama coklat merah. Hitung normalitas larutan.

$$N = \frac{\text{ml AgNO}_3 \times N \text{ AgNO}_3}{\text{ml larutan NH}_4\text{SCN}}$$

Jika diinginkan, *amonium tiosianat 0,1 N* dapat diganti dengan *kalium tiosianat 0,1 N* pada berbagai pengujian.

Asam klorida 1 N

Tiap 1000 ml larutan mengandung 36,46 g HCl (BM 36,46)

Pembuatan Encerkan 85 ml *asam klorida P* dengan air hingga 1000 ml.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 5,0 g *trometamin P*, keringkan sesuai petunjuk pada etiket. Larutkan dalam 50 ml air dan tambahkan 2 tetes *bromkresol hijau LP*. Titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N* hingga titik akhir kuning pucat.

Tiap ml asam klorida 1 N setara dengan 121,14 mg trometamin

$$N = \frac{\text{mg trometamin}}{121,14 \times \text{ml HCl}}$$

Asam klorida metanol 0,5 N

Tiap 1000 ml larutan mengandung 18,23 g HCl (BM 36,46)

Pembuatan Ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 40 ml air, tambahkan perlahan-lahan 43 ml *asam klorida P*. Dinginkan dan tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *trometamin P*, keringkan sesuai petunjuk pada etiket. Lakukan seperti tertera pada *Asam klorida 1 N*, mulai dari “Larutkan dalam 50 ml air”.

$$N = \frac{\text{mg trometamin}}{121,14 \times \text{ml HCl}}$$

Asam nitrat 1 N (BM 63,01)

Pembuatan Encerkan 68 ml *asam nitrat P* dengan air hingga 1000 ml.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 2 g *natrium karbonat anhidrat P*, larutkan dalam 50 ml air dan titrasi dengan larutan asam nitrat menggunakan indikator 0,1 ml *jingga metil LP* hingga larutan berwarna kuning kemerahan. Didihkan 2 menit. Larutan kembali berwarna kuning. Didihkan dan lanjutkan titrasi hingga terjadi kembali warna kuning kemerahan. Hitung normalitas larutan.

Tiap ml asam nitrat 1 N setara dengan 53,00 mg Na_2CO_3

Asam perklorat 0,1 N

**Tiap 1000 ml larutan mengandung 10,05 g HClO₄
(BM 100,46)**

[Catatan Jika untuk pengujian dan penetapan kadar, ditetapkan "asam perklorat 0,1 N" atau kekuatan lain, gunakan larutan dalam asam asetat glasial, kecuali dinyatakan "dalam dioksan". Seperti tertera pada Asam perklorat dioksan 0,1 N.]

Pembuatan Masukkan 8,5 ml asam perklorat P ke dalam 500 ml asam asetat glasial P, tambahkan 21 ml anhidrida asetat P, dinginkan dan tambahkan asam asetat glasial P hingga 1000 ml. Biarkan selama 24 jam. Sebagai pilihan lain, larutan dapat dibuat sebagai berikut: Campur 11 ml asam perklorat P 60% dan 30 ml asam asetat anhidrida P, dinginkan dan tambahkan asam asetat glasial P hingga 1000 ml. Biarkan larutan yang dibuat selama 1 hari, kelebihan air ditetapkan dengan Metode Titration, seperti tertera pada Penetapan Kadar Air <1031>. Jika kadar air lebih dari 0,05%, tambahkan lagi asam asetat anhidrida P. Jika larutan tidak mengandung air yang dapat dititrasi, tambahkan air secukupnya hingga kadar air antara 0,02% dan 0,05%. Biarkan larutan selama 1 hari dan tetapkan kembali kandungan air. Larutan yang diperoleh dengan kandungan air antara 0,02% dan 0,05% menunjukkan bebas dari asam asetat anhidrida.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 700 mg kalium biftalat P yang sebelumnya telah dihaluskan dengan hati-hati dan dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam dan larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P dalam labu 250 ml. Tambahkan 2 tetes kristal violet LP dan titrasi dengan larutan asam perklorat sampai warna ungu berubah menjadi hijau biru. Lakukan penetapan blangko. Hitung normalitas larutan.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan
20,42 mg kalium biftalat

$$N = \frac{g \text{ KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4}{0,20423 \times \text{ml HClO}_4 (\text{terkoreksi})}$$

Asam perklorat dioksan 0,1 N

Pembuatan Campur 8,5 ml asam perklorat P dengan dioksan P yang telah dimurnikan dengan adsorpsi, hingga 1000 ml.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 700 mg kalium biftalat P yang sebelumnya telah dihaluskan dengan hati-hati dan dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam dan larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P dalam labu 250 ml. Tambahkan 2 tetes kristal violet LP dan titrasi dengan larutan asam perklorat sampai warna ungu berubah menjadi hijau kebiruan. Lakukan penetapan blangko. Hitung normalitas larutan.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 20,42 mg kalium biftalat

$$N = \frac{g \text{ KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4}{0,20423 \times \text{ml HClO}_4 (\text{terkoreksi})}$$

Asam sulfat 1 N

**Tiap 1000 ml larutan mengandung 49,04 g H₂SO₄
(BM 98,07)**

Pembuatan Tambahkan hati-hati dengan pengadukan, 30 ml asam sulfat P pada lebih kurang 1020 ml air, biarkan dingin hingga suhu 25° dan tetapkan normalitas dengan titrasi terhadap natrium karbonat seperti tertera pada Asam klorida 1 N.

Asam sulfat etanol 0,5 N

**Tiap 1000 ml larutan mengandung 24,52 g H₂SO₄
(BM 98,08)**

Pembuatan Tambahkan secara hati-hati dengan pengadukan 13,9 ml asam sulfat P pada sejumlah etanol mutlak P. Tambahkan etanol mutlak P hingga 1000 ml. Dinginkan dan bakukan terhadap trometamin P seperti tertera pada Asam klorida metanol 0,5 N.

$$N = \frac{\text{mg trometa min}}{121,14 \times \text{ml H}_2\text{SO}_4}$$

Barium klorida 0,1 M BaCl₂·2H₂O (BM 242,3)

Pembuatan Larutkan 24,4 g barium klorida P dalam air hingga 1000 ml.

Pembakuan Pipet 10 ml larutan, tambahkan 60 ml air, 3 ml amonium hidroksida P dan 0,5 hingga 1 mg unguftalein P sebagai indikator dan titrasi dengan dinatrium edetat 0,1 M LV. Pada waktu larutan mulai tidak berwarna, tambahkan 50 ml etanol P dan titrasi hingga larutan tidak berwarna. Hitung molaritas larutan.

Tiap ml dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 24,43 mg BaCl₂·2H₂O

Besi(II) amonium sulfat 0,1 N

**Tiap 1000 ml larutan mengandung 39,21 g
Fe(NH₄)₂(SO₄)₂·6H₂O
(BM 392,14)**

Pembuatan Larutkan 40 g besi(II) amonium sulfat P dalam campuran 40 ml asam sulfat P dan 200 ml air yang sebelumnya telah didinginkan, encerkan dengan air hingga 1000 ml dan campur. Gunakan dalam sehari.

Pembakuan Ukur saksama lebih kurang 25 ml hingga 30 ml larutan, masukkan ke dalam labu, tambahkan 2 tetes ortofenantrolin LP dan titrasi dengan serium(IV)

sulfat 0,1 N LV hingga warna merah berubah menjadi warna biru pucat. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{ml\ Ce^{IV} \times N\ Ce^{IV}}{ml\ larutan\ Fe^{II}}$$

Besi(III) amonium sulfat 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 48,22 g
Fe(NH₄)(SO₄)₂ · 12H₂O
(BM 482,19)

Pembuatan Larutkan 50 g *besi(II) amonium sulfat P* dalam campuran 300 ml air dan 6 ml *asam sulfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Pembakuan Ukur saksama 40 ml larutan, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 5 ml *asam klorida P*, campur dan tambahkan larutan 3 g *kalium iodida P* dalam 10 ml air. Tutup, biarkan 10 menit, kemudian titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan indikator 3 ml *kanji LP* menjelang titik akhir. Lakukan penetapan blangko. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{ml\ Na_2S_2O_3 \times N\ Na_2S_2O_3}{ml\ FeNH_4(SO_4)_2}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, terlindung cahaya.

Brom 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 7,990 g Br
(BA 79,90)

Pembuatan Larutkan 3 g *kalium bromat P* dan 15 g *kalium bromida P* dalam air hingga 1000 ml.

Pembakuan Ukur saksama lebih kurang 25 ml larutan, masukkan ke dalam labu iodium 500 ml dan encerkan dengan 120 ml air. Tambahkan 5 ml *asam klorida P*, tutup, kocok perlahan-lahan. Kemudian tambahkan 5 ml *kalium iodida LP*, tutup kembali, kocok campuran, biarkan selama 5 menit dan titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{ml\ Na_2S_2O_3 \times N\ Na_2S_2O_3}{ml\ larutan\ Br_2}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam botol bersumbat kaca, berwarna cokelat tua.

Dinatrium etilendiaminatetraasetat 0,05 M
Dinatrium edetat 0,05 M
Tiap 1000 ml larutan mengandung 18,61 g
C₁₀H₁₄N₂Na₂O₈ · 2H₂O
(BM 372,2)

Pembuatan Larutkan 18,6 g *dinatrium etilendiamina tetraasetat P* dalam air hingga 1000 ml.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 200 mg baku selometrik *kalsium karbonat P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 110° selama 2 jam dan didinginkan dalam desikator, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 10 ml air dan goyang hingga terbentuk bubur. Tutup gelas piala dengan kaca arloji dan masukkan 2 ml *asam klorida encer P* dengan pipet, yang dimasukkan di antara bibir gelas piala dan tepi kaca arloji. Goyang isi gelas piala untuk melarutkan kalsium karbonat. Cuci dinding gelas piala, permukaan luar pipet dan kaca arloji dengan air, dan encerkan dengan air hingga lebih kurang 100 ml. Sambil diaduk sebaiknya dengan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30 ml larutan *dinatrium etilendiaminatetraasetat* melalui buret 50 ml. Tambahkan 15 ml *natrium hidroksida LP* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P* dan lanjutkan titrasi dengan larutan *dinatrium etilendiaminatetraasetat* sampai terjadi titik akhir warna biru. Hitung molaritas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{W}{100,09 V}$$

W adalah bobot dalam mg, CaCO₃, dalam *kalsium karbonat P* yang digunakan; *V* adalah volume dalam ml larutan *dinatrium etilendiaminatetraasetat* yang diperlukan.

Indigo karmin

Pembuatan Gerus 4 g *indigo karmin P* dengan bagian air sedikit demi sedikit (tidak lebih dari 900 ml) hingga larut dan pindahkan larutan ke dalam gelas ukur 1000 ml. Tambahkan 2 ml *asam sulfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Pembakuan Pada 10 ml *Larutan baku nitrat* (NO₃ 100 bpj) tambahkan 10 ml air, 0,05 ml larutan *indigo karmin* dan dengan hati-hati sekaligus 30 ml *asam sulfat P*. Titrasi larutan dengan larutan *indigo karmin* hingga terjadi titik akhir warna biru yang mantap. Tiap ml *indigo karmin* setara dengan 1 mg NO₃.

Iodium 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 12,69 g I
(BA 126,90)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 14 g *iodum P* dalam larutan 36 g *kalium iodida P* dalam 100 ml air, tambahkan 3 tetes *asam klorida P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Pembakuan Pipet 25 ml larutan *iodum 0,1 N* masukkan ke dalam labu *iodum 250 ml*, tambahkan air hingga 100 ml, tambahkan 1 ml *asam klorida 1 N*, kocok perlahan untuk mencampurkan dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga larutan berwarna kuning pucat. Tambahkan 2 ml *kanji LP* dan lanjutkan titrasi hingga larutan tidak berwarna.

$$N = \frac{ml Na_2S_2O_3 \times N Na_2S_2O_3}{25}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam botol sumbat kaca berwarna cokelat tua.

Kalium arsenit 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 7,301 g KAsO₂
(BM 146,02)

Pembuatan Larutkan 4,9455 g *arsen trioksida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 1 jam dalam 75 ml *kalium hidroksida 1 N*. Tambahkan 40 g *kalium bikarbonat P*, larutkan dalam lebih kurang 200 ml air dan encerkan sampai 1000,0 ml.

Kalium bromat 0,1 N KBrO₃
(BM 167,00)

Larutkan 2,784 g *kalium bromat P* (KBrO₃) dalam air hingga 1000 ml dan bakukan larutan sebagai berikut:

Pindahkan secara saksama sejumlah volume lebih kurang 40 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 3 g *kalium iodida P* dan 3 ml *asam klorida P*. Biarkan selama 5 menit, kemudian titrasi *iodum* yang terbentuk dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* mendekati titik akhir. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{ml Na_2S_2O_3 \times N \times Na_2S_2O_3}{ml \text{ larutan } KBrO_3}$$

Kalium bromida-bromat 0,1 N

Larutkan 2,78 g *kalium bromat P* (KBrO₃) dan 12,0 g *kalium bromida P* (KBr) dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml. Bakukan larutan seperti tertera pada *Kalium bromat 0,1 N*.

$$N = \frac{ml Na_2S_2O_3 \times N \times Na_2S_2O_3}{ml KBrO_3 / KBr}$$

Kalium hidroksida 1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 56,11 g KOH

Pembuatan Larutkan lebih kurang 68 g *kalium hidroksida P* dalam 950 ml air. Tambahkan larutan *barium hidroksida P* jenuh yang dibuat segar hingga tidak terbentuk endapan. Kocok campuran dengan saksama dan biarkan semalam dalam botol bersumbat. Enaptuankan cairan jernih atau saring larutan dalam botol polyolefin bersumbat rapat dan bakukan dengan prosedur seperti tertera pada *Natrium hidroksida 1 N*.

$$N = \frac{g KHC_8H_4O_4}{0,20432 \times ml KOH}$$

Kalium hidroksida etanol 0,5 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 28,06 g KOH

Pembuatan Larutkan lebih kurang 34 g *kalium hidroksida P* hingga 1000 ml. Biarkan larutan dalam botol tertutup rapat selama 24 jam. Kemudian enaptuankan beningan secara cepat ke dalam botol yang sesuai dan bertutup rapat.

Pembakuan Ukur saksama 25 ml *asam klorida 0,5 N LV*, encerkan dengan 50 ml air, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan larutan kalium hidroksida etanol hingga terjadi warna merah muda pucat yang mantap. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{ml HCl \times N HCl}{ml KOH}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam botol tertutup rapat, terlindung cahaya.

Kalium hidroksida metanol 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 5,612 g KOH

Pembuatan Larutkan lebih kurang 6,8 g *kalium hidroksida P* dalam 4 ml air dan tambahkan *metanol P* hingga 1000 ml. Biarkan larutan dalam botol tertutup rapat selama 24 jam. Kemudian enaptuankan beningan secara cepat ke dalam botol yang sesuai dan bertutup rapat.

Pembakuan Ukur saksama 25 ml *asam klorida 0,1 N LV*, encerkan dengan 50 ml air, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan larutan kalium hidroksida metanol hingga terjadi warna merah muda. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{ml HCl \times N HCl}{ml KOH}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam botol tertutup rapat, terlindung cahaya.

Kalium iodat 0,05 M
Tiap 1000 ml larutan mengandung 10,70 g KIO₃
(BM 214,00)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 10,70 g kalium iodat P yang sebelumnya sudah dikeringkan pada suhu 110° sampai bobot tetap dalam air hingga 1000,0 ml.

Pembakuan Tuangkan 15,0 ml larutan ke dalam labu iodum 250 ml, tambahkan 3 g kalium iodida P dan 3 ml asam klorida P yang sebelumnya sudah diencerkan dengan 10 ml air, tutup segera dan diamkan dalam gelap selama 5 menit. Kemudian tambahkan 50 ml air dingin dan titrasi iodum bebas dengan larutan natrium tiosulfat 0,1 N LV yang baru dibakukan. Mendekati titik akhir titrasi, tambahkan 3 ml larutan indikator kanji LP, lanjutkan titrasi hingga terbentuk kompleks iodum-kanji berwarna biru.

$$M = \frac{\text{ml} \times \text{N Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}{\text{ml KIO}_3 \times 6}$$

Kalium permanganat 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 3,161 g KMnO₄
(BM 158,03)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 3,3 g kalium permanganat P dalam 1000 ml air dalam labu dan dididihkan larutan selama lebih kurang 15 menit. Tutup labu, biarkan selama tidak kurang dari 2 hari, saring melalui penyaring kaca masir berporositas kecil. Jika perlu lapisasi dasar penyaring kaca masir dengan wol kaca.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 200 mg natrium oksalat P, yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 110° hingga bobot tetap dan larutkan dalam 250 ml air. Tambahkan 7 ml asam sulfat P, panaskan hingga suhu lebih kurang 70° dan kemudian tambahkan perlahan-lahan larutan kalium permanganat dari buret sambil diaduk hingga terjadi warna merah muda pucat yang tetap selama 15 detik. Suhu larutan selama titrasi tidak kurang dari 60°.

Tiap ml kalium permanganat 0,1 N setara dengan
6,700 mg natrium oksalat

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{g \text{ Na}_2\text{C}_2\text{O}_4}{\text{ml larutan KMnO}_4 \times 0,06700}$$

Karena kalium permanganat akan direduksi jika kontak dengan zat organik seperti karet, maka simpan dalam wadah terbuat dari kaca atau bahan lain yang inert. Jika akan digunakan bakukan kembali.

Wadah dan penyimpanan Dalam botol bersumbat kaca, berwarna cokelat tua.

Larutan baku diklorofenol-indofenol

Pembuatan Timbang 50 mg natrium 2,6-diklorofenol-indofenol P yang telah disimpan dalam desikator di atas kapur tohor, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer tambahkan 50 ml air yang mengandung 42 mg natrium bikarbonat P, kocok kuat sampai larut, tambahkan air hingga 200 ml. Saring ke dalam botol bersumbat kaca berwarna cokelat. Gunakan dalam waktu 3 hari dan lakukan pembakuan sesaat sebelum digunakan.

Pembakuan Timbang saksama 50 mg Asam Askorbat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml bersumbat kaca, kemudian tambahkan volume asam metafosfat-asetat LP sampai tanda. Segera pindahkan 2,0 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml yang berisi 5 ml asam metafosfat-asetat LP dan secara cepat titrasi dengan larutan diklorofenol-indofenol hingga warna merah muda tetap tidak kurang dari 5 detik. Lakukan penetapan blangko dengan mentitrasi 7 ml asam metafosfat-asetat LP ditambah sejumlah volume air setara dengan volume larutan diklorofenol yang digunakan dalam titrasi larutan asam askorbat. Kadar larutan baku dinyatakan dalam kesetaraan, dalam mg asam askorbat.

Litium metoksida benzena 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 3,798 g CH₃OLi
(BM 37,97)

Pembuatan Larutkan 600 mg logam litium P yang baru dipotong, dalam 150 ml metanol P, dinginkan labu selama penambahan logam. Setelah reaksi sempurna, tambahkan 850 ml benzena P. Jika larutan berkabut atau terbentuk endapan, tambahkan metanol P secukupnya untuk menjernihkan larutan. Sebaiknya simpan larutan dalam botol yang dihubungkan dengan buret pengalir otomatis, terlindung dari karbon dioksida dan kelembaban.

Pembakuan Lakukan titrasi terhadap asam benzoat seperti tertera pada Natrium metoksida toluen 0,1 N.
[Catatan Lakukan pembakuan secara berkala].

Litium metoksida klorobenzen 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 3,798 g CH₃OLi
(BM 37,97)

Pembuatan Larutkan 700 mg logam litium P yang baru dipotong dalam 150 ml metanol P, dinginkan labu selama penambahan logam. Setelah reaksi sempurna, tambahkan 850 ml klorobenzen P. Jika larutan berkabut atau terbentuk endapan, tambahkan metanol P secukupnya untuk menjernihkan larutan. Sebaiknya simpan larutan dalam botol yang dihubungkan dengan

buret pengalir otomatis, terlindung dari karbon dioksida dan kelembaban.

Pembakuan Lakukan titrasi terhadap asam benzoat seperti tertera pada *Natrium metoksida toluen 0,1 N*. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

[Catatan Lakukan pembakuan secara berkala.]

$$N = \frac{\text{mg asam benzoat}}{121,1 \times \text{litium metoksida (terkoreksi)}}$$

Natrium hidroksida 1 N

Tiap 1000 ml larutan mengandung 40,00 g NaOH (BM 40,00)

Pembuatan Larutkan 162 mg *natrium hidroksida P* dalam 150 ml *air bebas karbon dioksida P*, dinginkan larutan hingga suhu ruang, saring melalui kertas saring yang dikeraskan. Masukkan 54,5 ml filtrat jernih ke dalam wadah poliolefin bertutup rapat dan encerkan dengan *air bebas karbon dioksida P* hingga 1000 ml.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 5 g *kaliun biftalat P* yang sebelumnya telah dihaluskan dan dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam dan larutkan dalam 75 ml *air bebas karbon dioksida P*. Tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan larutan *natrium hidroksida* hingga terjadi warna merah muda yang tetap.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 204,2 mg kaliun biftalat

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{g KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4}{0,20423 \times \text{ml larutan NaOH}}$$

[Catatan (1) Larutan alkali hidroksida menyerap karbon dioksida bila kontak dengan udara. Simpan larutan dalam botol bertutup rapat dengan tutup sesuai, yang dilengkapi dengan tabung yang diisi campuran *natrium hidroksida* dan kapur, sehingga udara yang masuk wadah harus melalui tabung ini, yang akan menyerap karbon dioksida. (2) Buat larutan dengan kadar lebih rendah (seperti 0,1 N, 0,01 N), dengan mengencerkan secara kuantitatif sejumlah volume yang diukur saksama larutan 1 N dengan *air bebas karbon dioksida* secukupnya hingga diperoleh larutan dengan kadar yang diinginkan. Lakukan pembakuan secara berkala.]

Natrium hidroksida etanol 0,1 N (BM 40,00)

Pembuatan Ke dalam 250 ml *etanol P* tambahkan 2 ml larutan *natrium hidroksida P 50%*.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 200 mg *asam benzoat P*, larutkan dalam campuran 10 ml

etanol P dan 2 ml air. Tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*, titrasi dengan larutan *natrium hidroksida etanol 0,1 N LV* hingga warna merah muda pucat. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{mg asam benzoat}}{121,1 \times \text{ml NaOH}}$$

Natrium metoksida toluen 0,1 N Tiap 1000 ml larutan mengandung 5,402 g CH₃ONa (BM 54,02)

Pembuatan Dinginkan dalam air es, 150 ml *metanol P* dalam labu tentukur 1000-ml dan tambahkan sedikit demi sedikit lebih kurang 2,5 g *natrium P* segar. Jika telah larut, tambahkan *toluen P* hingga 1000 ml, campur. Sebaiknya simpan larutan dalam botol yang dihubungkan ke buret pengalir otomatis, terlindung dari karbon dioksida dan kelembaban.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 400 mg *asam benzoat P*, larutkan dalam 80 ml *dimetilformamida P* dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P* (1 dalam 100) dalam *dimetilformamida P* dan titrasi dengan larutan *natrium metoksida* sampai titik akhir warna biru.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 N setara dengan 12,21 mg asam benzoat

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{mg asam benzoat}}{121,1 \times \text{ml CH}_3\text{ONa (terkoreksi)}}$$

[Catatan (1) Untuk menghilangkan kekeruhan yang mungkin terjadi pada waktu pengenceran dengan *toluen*, tambahkan *metanol P* sampai larutan jernih (biasanya 25 hingga 30 ml). (2) Lakukan pembakuan secara berkala.]

Natrium nitrit 0,1 M Tiap 1000 ml larutan mengandung 6,900 g NaNO₂ (BM 69,00)

Pembuatan Larutkan 7,5 g *natrium nitrit P* dalam air hingga 1000 ml.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 500 mg *Sulfanilamida BPFI* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 20 ml *asam klorida P* dan 50 ml air, aduk sampai larut dan dinginkan hingga suhu 15°. Pertahankan suhu pada lebih kurang 15°, titrasi perlahan-lahan dengan larutan *natrium nitrit*, tempatkan ujung buret di bawah permukaan larutan untuk menghindari oksidasi *natrium nitrit* oleh udara, aduk larutan hati-hati dengan pengaduk magnetik, tetapi

hindari penarikan udara oleh putaran di bawah permukaan. Gunakan indikator seperti tertera pada masing-masing monografi atau jika digunakan prosedur potensiometrik, gunakan elektroda kalomel-platina atau platina-platina. Pada 1 ml sebelum titik akhir titrasi, tambahkan titran tiap kali 0,1 ml dan biarkan 1 menit diantara penambahan.

*Tiap ml natrium nitrit 0,1000 M
setara dengan 17,22 mg sulfanilamid*

Hitung molaritas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{mg sulfanilamid}}{172,22 \times \text{ml NaNO}_2}$$

Natrium tetrafenilboron 0,02 M

**Tiap 1000 ml larutan mengandung 6,845 g NaB(C₆H₅)₄
(BM 342,2)**

Pembuatan Larutkan sejumlah *natrium tetrafenilboron P* setara dengan 6,845 g NaB(C₆H₅)₄ dalam air hingga 1000 ml.

Pembakuan Pipet masing-masing 75 ml larutan, masukkan ke dalam 2 dua gelas piala berbeda, tambahkan masing-masing 1 ml *asam asetat P* dan 25 ml air. Pada setiap gelas piala tambahkan 25 ml larutan *kaliun biftalat P* (1 dalam 20) dan diamkan selama 2 jam. Saring salah satu campuran melalui krus penyaring, cuci endapan dengan air dingin. Pindahkan endapan ke dalam wadah, tambahkan 50 ml air, kocok sekali-sekali selama 30 menit, saring, gunakan filtrat sebagai larutan natrium tetrafenilborat jenuh dalam prosedur pembakuan berukut ini. Saring campuran kedua melalui krus penyaring yang telah ditara, cuci endapan tiga kali, tiap kali dengan 5 ml larutan kalium tetrafenilborat jenuh. Keringkan endapan pada suhu 105° selama 1 jam.

*Tiap g kalium tetrafenilborat
setara dengan 955,1 mg natrium tetrafenilboron*

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{g kalium tetrafenilborat} \times 0,9551}{342,22 \times 0,075}$$

[Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]

Natrium tiosulfat 0,1 N

**Tiap 1000 ml larutan mengandung 24,82 g
Na₂S₂O₃·5H₂O
(BM 248,19)**

Pembuatan Larutkan lebih kurang 26 g *natrium tiosulfat P* dan 200 *natrium karbonat P* dalam air yang

sebelumnya telah dididihkan dan didinginkan, hingga 1000 ml.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 210 mg *kaliun bikromat P* yang sebelumnya telah dihaluskan dan dikeringkan pada suhu 120° selama 4 jam dan larutkan dengan 100 ml air dalam labu bersumbat kaca 500 ml. Goyang hingga padatan larut, angkat tutup, tambahkan dengan cepat 3 g *kaliun iodida P*, 2 g *natrium bikarbonat P* dan 5 ml *asam klorida P*. Tutup labu, goyang hingga tercampur, biarkan di tempat gelap selama 10 menit. Bilas tutup dan dinding labu sebelah dalam dengan air dan titrasi iodium yang dibebaskan dengan larutan natrium tiosulfat hingga warna hijau kekuningan. Tambahkan 3 ml *kanji LP* dan lanjutkan titrasi sampai warna biru tepat hilang.

*Tiap ml natrium tiosulfat 0,1000 N setara dengan
4,904 mg kaliun bikromat*

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{mg K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}{49,04 \times \text{ml Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$$

[Catatan Lakukan pembakuan secara berkala.]

Perak nitrat 0,1 N

**Tiap 1000 ml larutan mengandung 16,99 g AgNO₃
(BM 169,9)**

Pembuatan Larutkan lebih kurang 17,0 g *perak nitrat P* dalam air hingga 1000 ml.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 100 mg *natrium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 110° selama 2 jam, dalam gelas piala 150 ml, larutkan dalam 30 ml air dan tambahkan 5 ml *asam asetat P*, 50 ml *metanol P* dan 3 tetes *eosin Y LP*. Aduk dengan pengaduk magnetik dan titrasi larutan perak nitrat.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 mg NaCl*

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{mg NaCl}}{58,44 \times \text{ml AgNO}_3}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Raksa(II) nitrat 0,02 M

Pembuatan Larutkan 6,85 g *raksa(II) nitrat P* dalam air yang mengandung 10 ml *asam nitrat 2 N* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Pembakuan Pipet 25 ml larutan, tambahkan 100 mg *jingga xilenol campur P* dan 2 g *heksamina P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,02 M LV* hingga terjadi titik akhir warna kuning. Hitung kadar raksa(II) nitrat dalam larutan.

Tiap ml dinatrium edetat 0,02 M setara dengan 6,493 mg Hg(NO₃)₂

Jika larutan akan digunakan untuk penetapan kadar penisilin, lakukan pembakuan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 15 mg *natrium klorida P*, larutkan dalam 50 ml air dan titrasi dengan larutan raksa(II) nitrat. Tentukan titik akhir titrasi secara potensiometrik menggunakan elektroda indikator raksa atau platina dan elektroda baku raksa-raksa(I) sulfat. Hitung kadar raksa(II) nitrat dalam larutan.

Tiap ml raksa(II) nitrat 0,02 M setara dengan 2,338 mg NaCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Serium(IV) amonium nitrat 0,05 N
Tiap 100 ml larutan mengandung 2,741 g
Ce(NO₃)₄·2NH₄NO₃
(BM 548,22)

Pembuatan Larutkan 2,75 g *serium(IV) amonium nitrat P* dalam *asam nitrat 1 N* hingga diperoleh larutan 100 ml dan saring.

Pembakuan Ukur saksama lebih kurang 10 ml *besi(II) amonium sulfat 0,1 N LV* yang baru dibakukan, masukkan ke dalam labu, encerkan dengan air hingga lebih kurang 100 ml. Tambahkan 1 tetes *nitrofenantrolin LP* dan titrasi dengan larutan *serium(IV) amonium nitrat 0,05 N LV* sampai tidak berwarna. Dari volume *besi(II) amonium sulfat 0,1 N LV* yang digunakan, hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{ml Fe(NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times N \text{ Fe(NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2}{\text{ml Ce(NO}_3)_4 \cdot 2\text{NH}_4\text{NO}_3}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Serium(IV) sulfat 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 33,22 g
Ce(SO₄)₂
(BM 332,24)

Pembuatan Gunakan larutan standar yang tersedia dalam perdagangan.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 200 mg *natrium oksalat P* yang sebelumnya telah dikeringkan sesuai yang tertera pada etiket dan larutkan dalam 75 ml

air. Tambahkan sambil diaduk 2 ml *asam sulfat P* yang sebelumnya telah dicampur dengan 5 ml air, tambahkan 10 ml *asam klorida P* dan panaskan pada suhu antara 70° dan 75°. Titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N* hingga terjadi warna kuning muda yang tetap.

Tiap ml serium(IV) sulfat 0,1 N setara dengan 6,7 g natrium oksalat

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{mg Na}_2\text{C}_2\text{O}_4}{67,00 \times \text{ml Ce(SO}_4)_2}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Setilpiridinium klorida 0,005 M

Pembuatan Larutkan 1,8 g *setilpiridinium klorida P* dalam 10 ml *etanol P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Pembakuan Pindahkan 25,0 ml larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 25 ml *kloroform P*, 10 ml *natrium hidroksida 0,01 M* dan 10 ml larutan *kalium iodida P 0,5%* yang dibuat segar. Kocok baik-baik, biarkan memisah dan alirkan lapisan kloroform. Kocok lapisan air lebih lanjut 3 kali tiap kali dengan 10 ml *kloroform P* dan buang lapisan kloroform. Tambahkan 40 ml *asam klorida P*, dinginkan dan titrasi dengan *kalium iodat 0,005 M LV* hingga larutan berwarna coklat muda. Tambahkan 2 ml *kloroform P* dan lanjutkan titrasi, kocok kuat dan biarkan memisah setelah tiap penambahan, hingga lapisan kloroform tidak berwarna. Titrasi campuran 20 ml air, 10 ml larutan *kalium iodida P 0,5%* dan 40 ml *asam klorida P* dengan *kalium iodat 0,005 M LV* dengan cara yang sama. Perbedaan antara titrasi menunjukkan jumlah kalium iodat yang diperlukan.

Tiap ml kalium iodat 0,005 M setara dengan 3,580 mg setilpiridinium klorida, C₂₁H₃₈ClN.H₂O.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Tembaga (II) sulfat 0,02 M
(BM 249,7)

Pembuatan Larutkan 5,0 g *tembaga(II) sulfat P* dalam air dan encerkan hingga 1000 ml.

Pembakuan Pipet 20 ml larutan, tambahkan 2 g *natrium asetat P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,02 M LV* menggunakan indikator 0,1 ml larutan *piridilazonaftol P 0,1%* dalam *etanol mutlak P*, hingga

warna larutan berubah dari biru ungu menjadi hijau jamrud. Titrasi perlahan-lahan hingga titik akhir berwarna kuning. Hitung molaritas larutan.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,02 M
setara dengan 4,994 mg CuSO₄·5H₂O*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 25,95 g
(C₄H₉)₄N₂O
(BM 259,47)

Pembuatan Larutkan 40 g *tetra-n-butylamonium iodida P* dengan 90 ml *metanol mutlak P* dalam labu bersumbat kaca. Letakkan labu di dalam tangas es, tambahkan 20 g *serbuk perak oksida P*, tutup labu, kocok kuat-kuat selama 60 menit. Sentrifus beberapa ml dan uji beningan terhadap iodida seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Jika reaksi positif, tambahkan lagi 2 g *serbuk perak oksida P*, biarkan selama 30 menit sambil sesekali dikocok. Jika semua iodida telah bereaksi, saring melalui penyaring kaca masir halus. Bilas labu dan penyaring tiga kali, tiap kali dengan 50 ml *toluen anhidrat P*. Encerkan dengan campuran *toluene anhidrat* dan *metanol anhidrat P* (3:1) hingga 1000 ml. Alirkan gas nitrogen bebas karbon dioksida ke dalam larutan selama 10 menit hingga kering. [Catatan Jika perlu, untuk mendapatkan larutan yang jernih, dapat ditambahkan sedikit *metanol anhidrat P*.] Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari karbon dioksida dan kelembaban, buang setelah 60 hari. Sebagai pilihan lain, larutan dapat dibuat dengan mengencerkan sejumlah volume sesuai larutan *tetrabutylamonium hidroksida* yang tersedia dalam perdagangan dalam metanol, dengan campuran 4 volume *toluen anhidrat P* dan 1 volume *metanol anhidrat P*. [Catatan Jika perlu, untuk mendapatkan larutan yang jernih, dapat ditambahkan sedikit *metanol anhidrat P*.]

Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari karbon dioksida dan kelembaban, buang setelah 60 hari. Sebagai pilihan lain, larutan dapat dibuat dengan mengencerkan sejumlah volume sesuai larutan *tetrabutylamonium hidroksida* yang tersedia dalam perdagangan dalam metanol, dengan campuran 4 volume *toluen anhidrat P*. [Catatan Jika perlu, untuk mendapatkan larutan yang jernih, dapat ditambahkan sedikit *metanol anhidrat P*.]

Pembakuan Lakukan pembakuan segera sebelum digunakan, sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 400 mg *asam benzoat P*, larutkan dalam 80 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 100). Titrasi dengan larutan *tetrabutylamonium hidroksida* hingga terjadi titik akhir warna biru, menggunakan buret

yang dilengkapi dengan alat penyerap karbon dioksida. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N
setara dengan 12,21 mg asam benzoat*

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{\text{mg asam benzoat}}{121,1 \times \text{ml} (C_4H_9)_4NOH}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Timbal(II) nitrat 0,05 M
(BM 331,2)

Pembuatan Larutkan 16,5 g *timbal(II) nitrat P* dalam air hingga 1000 ml.

Pembakuan Pipet 50 ml larutan, tambahkan 50 mg *jingga xilenol campur P* dan *heksamin P* hingga terjadi warna merah muda ungu dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* hingga terjadi titik akhir warna kuning muda. Hitung molaritas larutan.

*Tiap ml dinatrium edetat 0,1 M setara dengan
33,12 mg Pb(NO₃)₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Titan(III) klorida 0,1 N
Tiap 1000 ml larutan mengandung 15,42 g TiCl₃
(BM 154,23)

Pembuatan Tambahkan 75 ml larutan *titan(III) klorida P* (1 dalam 5) ke dalam 75 ml *asam klorida P*, encerkan hingga 1000 ml. Lakukan pembakuan menggunakan alat titrasi khusus sebagai berikut:

Alat Simpan larutan *titan(III) klorida P* dalam sistem alat titrasi wadah tertutup, dengan aliran hidrogen. Gunakan labu titrasi 500 ml dan hubungkan dengan alat tutup karet sumbat rapat ke buret titrasi, sisipkan pipa untuk memasukkan karbon dioksida, dan pipa keluaran. Atur pengadukan secara mekanik. Semua sambungan harus kedap udara. Atur hingga hidrogen dan karbon dioksida lewat melalui botol pencuci yang berisi larutan *titan(III) klorida P* (lebih kurang 1 dalam 50), untuk mengusir oksigen. Jika larutan yang dititrasi harus dipanaskan sebelum atau selama titrasi, hubungkan labu titrasi dengan kondensor refluks melalui sumbat karet.

Pembakuan Pipet 40 ml *besi(III) amonium sulfat 0,1 N LV* ke dalam labu titrasi dan alirkan dengan cepat *karbon dioksida P* hingga semua udara hilang. Tambahkan larutan *titan(III) klorida* dari buret sampai mendekati titik akhir (lebih kurang 35 ml), kemudian tambahkan melalui tabung keluaran 5 ml *amonium*

tiosianat LP dan lanjutkan titrasi hingga larutan tidak berwarna.

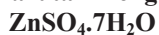
Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{ml \text{ } FeNH_4(SO_4)_2 \times N \text{ } FeNH_4(SO_4)_2}{ml \text{ } TiCl_3}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Zink sulfat 0,05 M

Tiap 1000 ml larutan mengandung 14,4 g



(BM 287,56)

Pembuatan Larutkan 14,4 g *zink sulfat P* dalam air hingga 1000 ml.

Pembakuan Ukur saksama 10 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml dan tambahkan berturut-turut 10 ml *dapar asam asetatamonium asetat LP*; 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*. Titrasi dengan larutan zink sulfat hingga terjadi warna merah muda terang.

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{ml \text{ natrium edetat} \times M \text{ natrium edetat}}{ml \text{ } ZnSO_4}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

DAFTAR TABEL

TABEL ALKOHOLOMETRIK
Tabel Bobot Jenis dan Kadar Etanol

Persentase C ₂ H ₅ OH		Bobot Jenis dalam udara		Persentase C ₂ H ₅ OH		Bobot Jenis dalam udara	
v/v pada 15,56° C	b/b	pada 25° C	pada 15,56° C	b/b	v/v pada 15,56° C	pada 25° C	pada 15,56° C
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
0	0,00	1,0000	1,0000	0	0,00	1,0000	1,0000
1	0,80	0,9985	0,9985	1	1,26	0,9981	0,9981
2	1,59	0,9970	0,9970	2	2,51	0,9963	0,9963
3	2,39	0,9956	0,9956	3	3,76	0,9945	0,9945
4	3,19	0,9941	0,9942	4	5,00	0,9927	0,9928
5	4,00	0,9927	0,9928	5	6,24	0,9911	0,9912
6	4,80	0,9914	0,9915	6	7,48	0,9894	0,9896
7	5,61	0,9901	0,9902	7	8,71	0,9879	0,9881
8	6,42	0,9888	0,9890	8	9,94	0,9863	0,9867
9	7,23	0,9875	0,9878	9	11,17	0,9848	0,9852
10	8,05	0,9862	0,9866	10	12,39	0,9833	0,9839
11	8,86	0,9850	0,9854	11	13,61	0,9818	0,9825
12	9,68	0,9838	0,9843	12	14,83	0,9804	0,9812
13	10,50	0,9826	0,9832	13	16,05	0,9789	0,9799
14	11,32	0,9814	0,9821	14	17,26	0,9776	0,9787
15	12,14	0,9802	0,9810	15	18,47	0,9762	0,9774
16	12,96	0,9790	0,9800	16	19,68	0,9748	0,9763
17	13,79	0,9778	0,9789	17	20,88	0,9734	0,9751
18	14,61	0,9767	0,9779	18	22,08	0,9720	0,9738
19	15,44	0,9756	0,9769	19	23,28	0,9706	0,9726
20	16,27	0,9744	0,9759	20	24,47	0,9692	0,9714
21	17,10	0,9733	0,9749	21	25,66	0,9677	0,9701
22	17,93	0,9721	0,9739	22	26,85	0,9663	0,9688
23	18,77	0,9710	0,9729	23	28,03	0,9648	0,9675
24	19,60	0,9698	0,9719	24	29,21	0,9633	0,9662
25	20,44	0,9685	0,9708	25	30,39	0,9617	0,9648
26	21,29	0,9673	0,9697	26	31,56	0,9601	0,9635
27	22,13	0,9661	0,9687	27	32,72	0,9585	0,9620
28	22,97	0,9648	0,9676	28	33,88	0,9568	0,9605
29	23,82	0,9635	0,9664	29	35,03	0,9551	0,9590
30	24,67	0,9622	0,9653	30	36,18	0,9534	0,9574

Persentase C ₂ H ₅ OH		Bobot Jenis dalam udara		Persentase C ₂ H ₅ OH		Bobot Jenis dalam udara	
v/v pada 15,56° C (1)	b/b (2)	pada 25° C (3)	pada 15,56° C (4)	b/b (5)	v/v pada 15,56° C (6)	pada 25° C (7)	pada 15,56° C (8)
31	25,52	0,9609	0,9641	31	37,32	0,9516	0,9558
32	26,38	0,9595	0,9629	32	38,46	0,9498	0,9541
33	27,24	0,9581	0,9617	33	39,59	0,9480	0,9524
34	28,10	0,9567	0,9604	34	40,72	0,9461	0,9506
35	28,97	0,9552	0,9590	35	41,83	0,9442	0,9488
36	29,84	0,9537	0,9576	36	42,94	0,9422	0,9470
37	30,72	0,9521	0,9562	37	44,05	0,9402	0,9451
38	31,60	0,9506	0,9548	38	45,15	0,9382	0,9432
39	32,48	0,9489	0,9533	39	46,24	0,9362	0,9412
40	33,36	0,9473	0,9517	40	47,33	0,9341	0,9392
41	34,25	0,9456	0,9501	41	48,41	0,9320	0,9372
42	35,15	0,9439	0,9485	42	49,48	0,9299	0,9352
43	36,05	0,9421	0,9469	43	50,55	0,9278	0,9331
44	36,96	0,9403	0,9452	44	51,61	0,9256	0,9310
45	37,87	0,9385	0,9434	45	52,66	0,9235	0,9289
46	38,78	0,9366	0,9417	46	53,71	0,9213	0,9268
47	39,70	0,9348	0,9399	47	54,75	0,9191	0,9246
48	40,62	0,9328	0,9380	48	55,78	0,9169	0,9225
49	41,55	0,9309	0,9361	49	56,81	0,9147	0,9203
50	42,49	0,9289	0,9342	50	57,83	0,9124	0,9181
51	43,43	0,9269	0,9322	51	58,84	0,9102	0,9159
52	44,37	0,9248	0,9302	52	59,85	0,9079	0,9137
53	45,33	0,9228	0,9282	53	60,85	0,9056	0,9114
54	46,28	0,9207	0,9262	54	61,85	0,9033	0,9092
55	47,25	0,9185	0,9241	55	62,84	0,9010	0,9069
56	48,21	0,9164	0,9220	56	63,82	0,8987	0,9046
57	49,19	0,9142	0,9199	57	64,80	0,8964	0,9024
58	50,17	0,9120	0,9177	58	65,77	0,8941	0,9001
59	51,15	0,9098	0,9155	59	66,73	0,8918	0,8978
60	52,15	0,9076	0,9133	60	67,79	0,8895	0,8955

Persentase C ₂ H ₅ OH		Bobot Jenis dalam udara		Persentase C ₂ H ₅ OH		Bobot Jenis dalam udara	
v/v pada 15,56° C (1)	b/b (2)	pada 25° C (3)	pada 15,56° C (4)	b/b (5)	v/v pada 15,56° C (6)	pada 25° C (7)	pada 15,56° C (8)
61	53,15	0,9053	0,9111	61	68,64	0,8871	0,8932
62	54,15	0,9030	0,9088	62	69,59	0,8848	0,8909
63	55,17	0,9006	0,9065	63	70,52	0,8824	0,8886
64	56,18	0,8983	0,9042	64	71,46	0,8801	0,8862
65	57,21	0,8959	0,9019	65	72,38	0,8777	0,8839
66	58,24	0,8936	0,8995	66	73,30	0,8753	0,8815
67	59,28	0,8911	0,8972	67	74,21	0,8729	0,8792
68	60,33	0,8887	0,8948	68	75,12	0,8706	0,8768
69	61,38	0,8862	0,8923	69	76,02	0,8682	0,8745
70	62,44	0,8837	0,8899	70	76,91	0,8658	0,8721
71	63,51	0,8812	0,8874	71	77,79	0,8634	0,8697
72	64,59	0,8787	0,8848	72	78,67	0,8609	0,8673
73	65,67	0,8761	0,8823	73	79,54	0,8585	0,8649
74	66,67	0,8735	0,8797	74	80,41	0,8561	0,8625
75	67,87	0,8709	0,8771	75	81,27	0,8537	0,8601
76	68,98	0,8682	0,8745	76	82,12	0,8512	0,8576
77	70,10	0,8655	0,8718	77	82,97	0,8488	0,8552
78	71,23	0,8628	0,8691	78	83,81	0,8463	0,8528
79	72,38	0,8600	0,8664	79	84,64	0,8439	0,8503
80	73,53	0,8572	0,8636	80	85,46	0,8414	0,8479
81	74,69	0,8544	0,8608	81	86,28	0,8389	0,8454
82	75,86	0,8516	0,8580	82	87,08	0,8364	0,8429
83	77,04	0,8487	0,8551	83	87,89	0,8339	0,8404
84	78,23	0,8458	0,8522	84	88,68	0,8314	0,8379
85	79,44	0,8428	0,8493	85	89,46	0,8288	0,8354
86	80,66	0,8397	0,8462	86	90,24	0,8263	0,8328
87	81,90	0,8367	0,8432	87	91,01	0,8237	0,8303
88	83,14	0,8335	0,8401	88	91,77	0,8211	0,8276
89	84,41	0,8303	0,8369	89	92,52	0,8184	0,8250
90	85,69	0,8271	0,8336	90	93,25	0,8158	0,8224

Persentase C ₂ H ₅ OH		Bobot Jenis dalam udara		Persentase C ₂ H ₅ OH		Bobot Jenis dalam udara	
v/v				v/v			
pada 15,56° C	b/b	pada 25° C	pada 15,56° C	b/b	pada 15,56° C	pada 25° C	pada 15,56° C
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
91	86,99	0,8237	0,8303	91	93,98	0,8131	0,8197
92	88,31	0,8202	0,8268	92	94,70	0,8104	0,8170
93	89,65	0,8167	0,8233	93	95,41	0,8076	0,8142
94	91,03	0,8130	0,8196	94	96,10	0,8048	0,8114
95	92,42	0,8092	0,8158	95	96,79	0,8020	0,8086
96	93,85	0,8053	0,8118	96	97,46	0,7992	0,8057
97	95,32	0,8011	0,8077	97	98,12	0,7962	0,8028
98	96,82	0,7968	0,8033	98	98,76	0,7932	0,7998
99	98,38	0,7921	0,7986	99	99,39	0,7902	0,7967
100	100,00	0,7871	0,7936	100	100,00	0,7871	0,7936

TABEL BOBOT MOLEKUL Rumus dan Bobot Molekul

Tabel berikut mencakup rumus molekul dan bobot molekul dari senyawa secara umum yang digolongkan sebagai bahan kimia dari masing-masing monografi. Sebagai tambahan *Tabel* termasuk rumus molekul dan bobot molekul dari senyawa lain, yang belum terdapat dalam *Tabel* ini, mungkin akan dimasukkan dalam suplemen.

Komisi Internasional Bobot Atom dan keruahan isotop telah memberikan ketidaktentuan dalam harga bobot atom dalam beberapa tahun yang lalu. Tidak dapat ditentukan apakah tingkat informasi dari beberapa ketidaktentuan seharusnya digunakan pada *Tabel Bobot Molekul* farmakope ini. Pada saat ini bobot molekul dalam tabel berikut harus dianggap teliti hingga 4 bagian dalam 10.000 (0,04%) atau lebih tinggi.

Akseroftol	$C_{20}H_{30}O$	286,46
Alfa Tokoferil Asetat	$C_{31}H_{52}O_3$	472,70
Alfa Tokoferol	$C_{29}H_{50}O_2$	430,71
Alopurinol	$C_5H_4N_4O$	136,11
Alprazolam	$C_{17}H_{13}ClN_4$	308,77
Alprenolol Hidroklorida	$C_{15}H_{23}NO_2.HCl$	285,80
Aluminium Hidroksida	$AlOH_3$	78,00
Aluminium Kalium Sulfat	$AlK(SO_4)_2.12H_2O$	474,38
Amantadin Hidroklorida	$C_{10}H_{17}N.HCl$	187,71
Amfetamin Sulfat	$(C_9H_{13}N)_2.H_2O_4$	368,49
Amfoterisin B	$C_{47}H_{73}NO_{17}$	924,09
Amikasin	$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$	585,61
Amikasin Sulfat	$C_{22}H_{43}N_5O_{13}.2H_2SO_4$	781,75
Amilorida Hidroklorida	$C_6H_8ClN_7O.HCl.2H_2O$	302,12
Aminofilin	$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$	420,43
Amitriptilin Hidroklorida	$C_{20}H_{23}N.HCl$	313,87
Amobarbital	$C_{11}H_{18}N_2O_3$	226,27
Amoksisilin	$C_{16}H_{19}N_3O_5S.3H_2O$	419,45
Amoksisilin Anhidrat	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	365,40
Amoksisilin Natrium	$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$	387,40
Amoksisilin Sulfat	$(C_9H_{13}N)_2O.H_2SO_4$	368,49
Amonia	NH_3	17,03
Amonium Klorida	NH_4Cl	53,49
Ampisilin	$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,40
Ampisilin Natrium	$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$	371,39
Antazolin Hidroklorida	$C_{17}H_{19}N_3.HCl$	301,82
Antipirin	$C_{11}H_{12}N_2O$	188,23
Apomorfin Hidroklorida	$C_{17}H_{17}NO_2.HCl.H_2O$	312,80
Asam Aminokaproat	$C_6H_{13}NO_2$	131,17

Asam Aminosalisilat	$C_7H_7NO_3$	153,14
Asam Asetat	$C_2H_4O_2$	60,05
Asam Asetilsalisilat	$C_9H_8O_4$	180,16
Asam Askorbat	$C_6H_8O_6$	176,13
Asam Benzoat	$C_7H_6O_2$	122,12
Asam Folat	$C_{19}H_{19}N_7O_6$	441,40
Asam Fosfat	H_3PO_4	98,00
Asam Fusidat	$C_{31}H_{48}O_6.H_2O$	525,70
Asam Klorida	HCl	36,46
Asam Mefenamat	$C_{15}H_{15}NO_2$	241,29
Asam Nalidiksate	$C_{12}H_{12}N_2O_3$	232,24
Asam Nitrat	HNO_3	63,01
Asam Salisilat	$C_7H_6O_3$	138,12
Asam Sitrat	$C_6H_8O_7$	192,12
Asam Sorbat	$C_6H_8O_2$	112,13
Asam Sulfat	H_2SO_4	98,07
Asam Tartrat	$C_4H_6O_6$	150,09
Asam Undesilenat	$C_{11}H_{20}O_2$	184,28
Asam Valproat	$C_8H_{16}O_2$	144,21
Asetazolamida	$C_4H_6N_4O_3S_2$	222,24
Asetazolamida Natrium	$C_4H_5N_4NaO_3S_2$	244,22
Asetilkolin Klorida	$C_7H_{16}ClNO_2$	181,66
Asetilsistein	$C_5H_9NO_3S$	163,19
Asetofenazin	$C_{23}H_{29}N_3O_2S$	411,56
Asetofenazin Maleat	$C_{23}H_{29}N_3O_2S.2C_4H_4O_4$	643,71
Aseton	C_3H_6O	58,08
Asiklovir	$C_8H_{11}O_3N_5$	225,21
Atenolol	$C_{14}H_{22}N_2O_3$	266,30
Atropin Sulfat	$(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$	694,84
Azatadin Maleat	$C_{20}H_{22}N_2.2C_4H_4O_4$	522,55
Azatioprin	$C_9H_7N_7O_2S$	277,26
Barium Sulfat	$BaSO_4$	233,39
Beklometason Dipropionat	$C_{28}H_{37}ClO_7$	521,05
Benzetonium Klorida	$C_{27}H_{42}ClNO_2$	448,09
Benzil Alkohol	C_7H_8O	108,14
Benzil Benzoat	$C_{14}H_{12}O_2$	212,25
Benzoil Peroksida Hidrat	$C_{14}H_{10}O_4$	242,23

Benzokain	$C_9H_{11}NO_2$	165,19
Betametason	$C_{22}H_{29}FO_5$	392,47
Betametason Dipropionat	$C_{28}H_{37}FO_7$	504,59
Betametason Natrium Fosfat	$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$	516,41
Betametason Valerat	$C_{27}H_{37}FO_6$	476,58
Biru Metilen	$C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$	373,90
Bisakodil	$C_{22}H_{19}NO_4$	361,40
Bismut Subgalat	$C_7H_5BiO_6$	394,09
Bismut Subnitrat	$4Bi(OH)_2NO_3 \cdot BiOOH$	1461,99
Bromfeniramin Maleat	$C_{16}H_{19}BrN_2$	319,24
Bromokriptin Mesilat	$C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4O_3S$	750,70
Bupivakain Hidroklorida	$C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$	342,91
Busulfan	$C_6H_{14}O_6S_2$	246,29
Butil Hidroksianisol	$C_{11}H_{16}O_2$	180,25
Butil Hidroksitoluen	$C_{15}H_{24}O$	220,35
Butilparaben	$C_{11}H_{14}O_3$	194,23
Daktinomisin	$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$	1255,43
Dapson	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$	248,30
Daunorubisin Hidroklorida	$C_{27}H_{29}NO_{10} \cdot HCl$	563,99
Deferoksamin Mesilat	$C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$	656,79
Deksametason	$C_{22}H_{29}FO_5$	392,47
Deksametason Asetat	$C_{24}H_{31}FO_6 \cdot H_2O$	452,52
Deksametason Natrium Fosfat	$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$	516,41
Deksibromfeniramin Maleat	$C_{16}H_{19}BrN_2 \cdot C_4H_4O_4$	435,32
Deksklorfeniramin Maleat	$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$	390,87
Dekspantenol	$C_9H_{19}NO_4$	205,25
Dekstrometorfan	$C_{18}H_{25}NO$	271,40
Dekstrometorfan Hidrobromida	$C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$	370,33
Dekstroza	$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$	198,17
Dekualinium Klorida	$C_{30}H_{40}Cl_2N_4$	527,60
Demeklosiklin Hidroklorida	$C_{21}H_{21}ClN_2O_8 \cdot HCl$	501,32
Deslanosida	$C_{47}H_{74}O_{19}$	943,09
Desoksimetason	$C_{22}H_{29}FO_4$	376,47
Diazepam	$C_{16}H_{13}ClN_2O$	284,75
Dibukain Hidroklorida	$C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$	379,93
Didrogesteron	$C_{21}H_{28}O_2$	312,45
Dietilkarbamazin Sitrat	$C_{10}H_{21}N_3O \cdot C_6H_8O_7$	391,42

Dietilstilbestrol	$C_{18}H_{20}O_2$	268,35
Difenhidramin Hidroklorida	$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$	291,82
Difenoksilat Hidroklorida	$C_{30}H_{32}N_{2}O_2 \cdot HCl$	489,06
Digitoksin	$C_{41}H_{64}O_{13}$	764,95
Digoksin	$C_{41}H_{64}O_{14}$	780,95
Dihidroergotamin Mesilat	$C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$	679,79
Dihidrostreptomisin Sulfat	$(C_{21}H_{41}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$	1461,41
Diklosasilin Natrium	$C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5 \cdot S \cdot H_2O$	510,32
Dikumarol	$C_{19}H_{12}O_6$	336,30
Diltiazem Hidroklorida	$C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$	450,98
Dimenhidrinat	$C_{17}H_{21}NO \cdot C_7H_7ClN_4O_2$	469,97
Dimerkaprol	$C_3H_8OS_2$	124,22
Dinatrium Edetat	$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$	372,24
Dinatrium Etilendiamin Tetraasetat	$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$	372,24
Dipiridamol	$C_{24}H_{40}N_8O_4$	504,63
Disiklomin Hidroklorida	$C_{19}H_{35}NO_2 \cdot HCl$	345,95
Disopiramida	$C_{21}H_{29}N_3O$	339,48
Disopiramida Fosfat	$C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$	437,47
Doksisiklin	$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$	462,46
Doksisiklin Hiklat	$(C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl)_2 \cdot C_2H_6O \cdot H_2O$	1025,89
Doksorubisin Hidroklorida	$C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$	579,99
Dopamin Hidroklorida	$C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$	189,64
Droperidol	$C_{22}H_{22}FN_3O_2$	379,43
Edrofonium Klorida	$C_{10}H_{16}ClNO$	201,70
Efedrin	$C_{10}H_{15}NO$	165,23
Efedrin Hidroklorida	$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$	201,70
Efinefrin Bitartrat	$C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$	333,29
Ekonazol Nitrat	$C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_3 \cdot HNO_3$	444,70
Emetin Hidroklorida	$C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl$	553,57
Enfluran	$C_3H_2ClF_5O$	184,49
Ergokalsiferol	$C_{28}H_{44}O$	396,65
Ergometrin Maleat	$C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$	441,48
Ergotamin Tartrat	$(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$	1313,43
Eritromisin	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	733,94
Eritromisin Etilsuksinat	$C_{43}H_{75}NO_{16}$	862,06
Eritromisin Stearat	$C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2$	1018,42
Estradiol	$C_{18}H_{24}O_2$	272,39

Estradiol Benzoat	$C_{25}H_{28}O_3$	376,50
Estradiol Sipionat	$C_{26}H_{36}O_3$	396,57
Estriol	$C_{18}H_{24}O_3$	288,39
Etakridin Laktat	$C_{18}H_{21}N_3O_4 \cdot H_2O$	361,41
Etambutol Hidroklorida	$C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$	277,33
Etanol	C_2H_6O	46,07
Etenzamida	$C_9H_{11}NO_2$	165,19
Eter	$C_4H_{10}O$	74,12
Etilestrenol	$C_{20}H_{32}O$	288,50
Etil Klorida	C_2H_5Cl	64,51
Etilmorfin Hidroklorida	$C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$	385,90
Etilparaben	$C_9H_{10}O_3$	166,18
Etinil Estradiol	$C_{20}H_{24}O_2$	296,41
Etisteron	$C_{21}H_{28}O_2$	312,45
Etoksibenzamida	$C_9H_{11}NO_2$	165,19
Etosuksimida	$C_7H_{11}NO_2$	141,17
Eugenol	$C_{10}H_{12}O_2$	164,20
Fenazopiridin Hidroklorida	$C_{11}H_{11}N_5 \cdot HCl$	249,70
Fenfluramin Hidroklorida	$C_{12}H_{16}F_3N \cdot HCl$	267,70
Fenilbutazon	$C_{19}H_{20}N_2O_2$	308,38
Fenilefrin Hidroklorida	$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$	203,67
Fenilmerkuri Asetat	$C_8H_8HgO_2$	336,74
Fenilmerkuri Nitrat	$C_6H_5HgNO_3$	339,7
Fenilpropanolamin Hidroklorida	$C_9H_{13}NO \cdot HCl$	187,67
Feniramin Maleat	$C_{16}H_{20}N_2 \cdot C_4H_4O_4$	356,5
Fenitoin	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	252,27
Fenitoin Natrium	$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$	274,25
Fenobarbital	$C_{12}H_{12}N_2O_3$	232,24
Fenobarbital Natrium	$C_{12}H_{11}NN_2aO_3$	254,22
Fenol	C_6H_6O	94,11
Fenolftalin	$C_{20}H_{14}O_4$	318,33
Fenoterol Hidrobromida	$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$	384,30
Fentanil Sitrat	$C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$	528,60
Ferro Fumarat	$C_4H_2FeO_4$	169,90
Ferro Glukonat	$C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$	482,17
Ferro Sulfat	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	278,01
Fitonadion	$C_{31}H_{46}O_2$	450,70

Flouresein Natrium	$C_{20}H_{10}Na_2O_5$	376,28
Fludrokortison Asetat	$C_{23}H_{31}FO_6$	422,49
Flufenazin Dekanoat	$C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$	591,77
Flufenazin Enantat	$C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$	549,69
Flufenazin Hidroklorida	$C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$	510,44
Flukloksasilin Natrium	$C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S \cdot H_2O$	493,90
Fluklorolon Asetonida	$C_{24}H_{29}Cl_2FO_5$	487,40
Fluokortolon Heksanoat	$C_{28}H_{39}FO_5$	474,60
Fluokortolon Pivalat	$C_{27}H_{37}FO_5$	460,60
Fluoksimesteron	$C_{20}H_{29}FO_3$	336,45
Fluorourasil	$C_4H_3FN_2O_2$	130,08
Flurazepam Hidroklorida	$C_{21}H_{23}ClFN_3O \cdot 2HCl$	460,81
Flurbiprofen Natrium	$C_{15}H_{12}FN_2O_2 \cdot 2H_2O$	302,28
Fluosinolon Asetonida	$C_{24}H_{30}F_2O_6$	452,49
Furosemida	$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$	330,74
Gemfibrozil	$C_{15}H_{22}O_3$	250,34
Gentian Violet	$C_{25}H_{30}ClN_3$	407,99
Glibenklamida	$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$	494,00
Gliserin	$C_3H_8O_3$	92,09
Glisin	$C_2H_5NO_2$	75,07
Glutetimida	$C_{13}H_{15}NO_2$	217,27
Griseofulvin	$C_{17}H_{17}ClO_6$	352,77
Guaifenesin	$C_{10}H_{14}O_4$	198,22
Haloperidol	$C_{21}H_{23}ClFNO_2$	375,87
Halotan	$C_2HBrClF_3$	197,38
Halsinonida	$C_{24}H_{32}ClFO_5$	454,97
Heksaklorofen	$C_{13}H_6Cl_6O_2$	406,91
Hidralazin Hidroklorida	$C_8H_8N_4 \cdot HCl$	196,64
Hidrogen Peroksida	H_2O_2	34,01
Hidroklorotiazida	$C_7H_8ClN_3O_4S_2$	297,73
Hidrokortison	$C_{21}H_{30}O_5$	362,47
Hidrokortison Asetat	$C_{23}H_{32}O_6$	404,50
Hidrokortison Butirat	$C_{25}H_{36}O_6$	432,56
Hidroksiprogesteron Kaproat	$C_{27}H_{40}O_4$	428,61
Hidroksizin Hidroklorida	$C_{21}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$	447,83
Hidroksokobalamin	$C_{62}H_{89}CON_{13}O_{15}P$	1346,37
Hidrokuinon	$C_6H_6O_2$	110,11

Hiosiamin Sulfat	$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$	712,85
Hiosin Butilbromida	$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$	438,31
Homatropin Hidrobromida	$C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$	352,26
Ibuprofen	$C_{13}H_{18}O_2$	206,28
Idoksuridin	$C_9H_{11}IN_2O_5$	354,10
Imipramin Hidroklorida	$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$	316,87
Indometasin	$C_{19}H_{16}ClNO_4$	357,79
Inositol Nikotinat	$C_{42}H_{39}N_6O_{12}$	810,70
Insulin Human	$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$	5807,62
Iodoklorohidroksikuinolin	C_9H_5ClINO	305,50
Isoksuprin Hidroklorida	$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$	337,85
Isoniazid	$C_6H_7N_3O$	137,14
Isosorbid Dinitrat	$C_6H_8N_2O_8$	263,14
Kalium Guaiaklosulfonat	$C_7H_7KO_5S \cdot H_2O$	251,29
Kalium Iodida	KI	166,00
Kalium Klavulanat	$C_8H_8KNO_5$	237,25
Kalium Klorida	KCl	74,55
Kalium Permanganat	$KMNO_4$	158,03
Kalsium Glukonat	$C_{12}H_{22}CaO_{14}$	430,38
Kalsium Hidrogenfosfat	$CaHPO_4$	136,06
Kalsium Hidroksida	$Ca(OH)_2$	74,09
Kalsium Karbonat	$CaCO_3$	100,09
Kalsium Klorida	$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	147,02
Kalsium Laktat	$C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$	308,30
Kalsium Pantotenat	$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$	476,54
Kalsium Sulfat	$CaSO_4 \cdot 2H_2O$	172,17
Kamfor	$C_{10}H_{16}O$	152,24
Kanamisin Sulfat	$C_{18}H_{36}N_4O_{11} \cdot H_2SO_4$	582,58
Kaptopril	$C_9H_{15}NO_3S$	217,28
Karbamazepin	$C_{15}H_{12}N_2O$	236,27
Karbidopa	$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$	244,25
Karbinoksamin Maleat	$C_{16}H_{19}ClN_2O \cdot C_4H_4O_4$	406,87
Karbon Dioksida	CO_2	44,01
Karisoprodol	$C_{12}H_{24}N_2O_4$	260,33
Ketamin Hidroklorida	$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$	274,19
Ketokonazol	$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$	531,44
Ketoprofen	$C_{16}H_{14}O_3$	254,30

Klemastin Fumarat	$C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$	459,97
Klidinium Bromida	$C_{22}H_{26}BrNO_3$	432,36
Klindamisin Fosfat	$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$	504,96
Klindamisin Hidroklorida	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$	461,44
Klindamisin Palmitat Hidroklorida	$C_{34}H_{63}ClN_2O_6S.HCl$	699,86
Kliokuinol	C_9H_5ClINO	305,50
Klofazimin	$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$	473,40
Kloksasilin Natrium	$C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S.H_2O$	475,88
Klomifen Sitrat	$C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$	598,09
Klonazepam	$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$	315,72
Klonidin Hidroklorida	$C_9H_9Cl_2N_3.HCl$	266,56
Kloral Hidrat	$C_2H_3Cl_3O_2$	165,40
Kloramfenikol	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	323,13
Kloramfenikol Natrium Suksinat	$C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$	445,19
Kloramfenikol Palmitat	$C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$	561,54
Klorbutol	$C_4H_7Cl_3O$	177,46
Klordiazepoksida	$C_{16}H_{14}ClN_3O$	299,76
Klordiazepoksida Hidroklorida	$C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$	336,22
Klorfeniramin Maleat	$C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$	390,87
Klorheksidin Asetat	$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_2H_4O_2$	625,60
Klorheksidin Glukonat	$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_6H_{12}O_7$	897,77
Klorheksidin Hidroklorida	$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2HCl$	578,40
Kloroform	$CHCl_3$	119,38
Klorokresol	C_7H_7ClO	142,58
Klorokuin	$C_{18}H_{26}ClN_3$	319,88
Klorokuin Fosfat	$C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$	515,87
Klorokuin Sulfat	$C_{18}H_{26}ClN_3.H_2SO_4.H_2O$	436,00
Klorpromazin Hidroklorida	$C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$	355,32
Klorpropamida	$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$	276,74
Klortalidon	$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$	338,76
Klorzoksazon	$C_7H_4ClNO_2$	169,57
Klotrimazol	$C_{22}H_{17}ClN_2$	344,84
Kodein	$C_{18}H_{21}NO_3.H_2O$	317,38
Kodein Fosfat	$C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.H_2O$	406,37
Kodein Hidroklorida	$C_{18}H_{22}ClNO_3.2H_2O$	371,90
Kofein	$C_8H_{10}N_4O_2$	194,19
Kokain Hidroklorida	$C_{17}H_{21}NO_4.HCl$	339,82

Kolekalsiferol	$C_{27}H_{44}O$	384,64
Kolkisin	$C_{22}H_{25}NO_6$	399,44
Kortison Asetat	$C_{23}H_{30}O_6$	402,49
Kresol	C_7H_8O	108,14
Kuinidin Sulfat	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$	782,95
Kuinin Etilkarbonat	$C_{23}H_{28}N_2O_4$	396,49
Kuinin Hidroklorida	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$	396,90
Kuinin Sulfat	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$	782,95
Laktosa	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342,30
Lanatosida C	$C_{49}H_{76}O_{20}$	985,13
Levamisol Hidroklorida	$C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$	240,75
Levodopa	$C_9H_{11}NO_4$	197,19
Levonorgestrel	$C_{21}H_{28}O_2$	312,45
Levotiroksin Natrium	$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$	798,86
Lidokain Hidroklorida	$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$	288,82
Lindan	$C_6H_6Cl_6$	290,83
Linkomisin Hidroklorida	$C_{18}H_{34}N_2O_6S \cdot HCl \cdot 2H_2O$	461,01
Linoestrenol	$C_{20}H_{28}O$	284,40
Lisin Asetat	$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_2H_4O_2$	206,24
Loperamid Hidroklorida	$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$	513,51
Lorazepam	$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$	321,16
Magnesium Hidroksida	$Mg(OH)_2$	58,32
Magnesium Oksida	MgO	40,30
Magnesium Stearat	$C_{36}H_{70}MgO_4$	591,25
Magnesium Sulfat	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	246,47
Magnesium Trisilikat	$Mg_2Si_3O_8$	260,86
Mangan Sulfat	$MnSO_4 \cdot H_2O$	169,01
Manitol	$C_6H_{14}O_6$	182,17
Maprotilin Hidroklorida	$C_{20}H_{23}N \cdot HCl$	313,87
Mebendazol	$C_{16}H_{13}N_3O_3$	295,30
Medazepam	$C_{16}H_{15}ClN_2$	270,80
Medroksiprogesteron Asetat	$C_{24}H_{34}O_4$	386,53
Meksiletin Hidroklorida	$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$	215,72
Melfalan	$C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$	305,20
Menadion	$C_{11}H_{18}O_2$	172,18
Menadion Natrium Bisulfat	$C_{11}H_8O_2 \cdot NaHSO_3 \cdot 3H_2O$	330,28
Mentol	$C_{10}H_{20}O$	156,27

Mepiramin Maleat	$C_{17}H_{23}N_3O.C_4H_4O_4$	401,46
Meprobumat	$C_{19}H_{18}N_2O_4$	218,25
Merkaptopurin	$C_5H_4N_4S.H_2O$	170,19
Mestranol	$C_{21}H_{26}O_2$	310,44
Metadon Hidroklorida	$C_{21}H_{27}NO.HCl$	345,91
Metampiron	$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$	351,37
Metaproterenol Sulfat	$(C_{11}H_{17}NO_3)_2.H_2SO_4$	520,59
Metenamin	$C_6H_{12}N_4$	140,19
Metenamin Mandelat	$C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$	292,34
Metformin Hidroklorida	$C_4H_{11}N_5.HCl$	165,60
Metildopa	$C_{10}H_{13}NO_4.H_2O$	238,24
Metilergometrin Maleat	$C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$	455,51
Metilparaben	$C_8H_8O_3$	152,15
Metilprednisolon Asetat	$C_{24}H_{32}O_6$	416,51
Metil Salisilat	$C_8H_8O_3$	152,15
Metiltestosteron	$C_{20}H_{30}O_2$	302,46
Metionin	$C_5H_{11}NO_2S$	149,21
Metoklopramida Hidroklorida	$C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl.H_2O$	354,28
Metoksalen	$C_{12}H_8O_4$	216,19
Metoprolol Tartrat	$(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$	684,82
Metotreksat	$C_{20}H_{22}N_8O_5$	454,44
Metronidazol	$C_6H_9N_3O_3$	171,16
Mikonazol Nitrat	$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$	479,15
Minosiklin Hidroklorida	$C_{23}H_{27}N_3O_7.HCl$	493,94
Mitomisin	$C_{15}H_{18}N_4O_5$	334,33
Morfin Hidroklorida	$C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$	375,90
Morfin Sulfat	$(C_{17}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4.5H_2O$	758,83
Nadolol	$C_{17}H_{27}NO_4$	309,41
Nafazolin Hidroklorida	$C_{14}H_{14}N_2.HCl$	246,74
Nafazolin Nitrat	$C_{14}H_{14}N_2.HNO_3$	273,30
Nalokson Hidroklorida	$C_{19}H_{21}NO_4.HCl.2H_2O$	399,87
Nandrolon Dekanoat	$C_{28}H_{44}O_3$	428,65
Nandrolon Fenpropionat	$C_{27}H_{34}O_3$	406,56
Naproksen	$C_{14}H_{14}O_3$	230,26
Naproksen Natrium	$C_{14}H_{13}NaO_3$	252,24
Natrium Aminosalisilat	$C_7H_6NNaO_3.2H_2O$	211,15
Natrium Askorbat	$C_6H_7NaO_6$	198,11

Natrium Benzoat	$C_7H_5NaO_2$	144,11
Natrium Bikarbonat	$NaHCO_3$	84,01
Natrium Borat	$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$	381,37
Natrium Fluorida	NaF	41,99
Natrium Hidroksida	$NaOH$	40,00
Natrium Klorida	$NaCl$	58,44
Natrium Laurilsulfat	$C_{12}H_{25}NaO_4S$	288,38
Natrium Metabisulfit	$Na_2S_2O_5$	190,10
Natrium Nitroprusida	$Na_2Fe(CN)_5NO \cdot 2H_2O$	297,95
Natrium Salisilat	$C_7H_5NaO_3$	160,10
Natrium Sitrat	$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$	294,10
Natrium Tetraborat	$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$	381,37
Natrium Tiosulfat	$Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$	248,17
Neostigmin Bromida	$C_{12}H_{19}BrN_2O_2$	303,20
Neostigmin Metilsulfat	$C_{13}H_{22}N_2O_6S$	334,39
Nifedipin	$C_{17}H_{18}N_2O_6$	346,34
Niketamida	$C_{10}H_{14}N_2O$	178,20
Nikotinamida	$C_6H_6N_2O$	122,10
Nikotinil Alkohol Tartrat	$C_6H_7NO \cdot C_4H_6O_6$	259,20
Nitrazepam	$C_{15}H_{11}N_3O_3$	281,30
Nitrofurantoin	$C_8H_6N_4O_5 \cdot H_2O$	256,17
Nitrogliserin	$C_3H_5N_3O_9$	227,09
Noretindron	$C_{20}H_{26}O_2$	298,42
Norgestrel	$C_{21}H_{28}O_2$	312,45
Nortriptilin Hidroklorida	$C_{19}H_{21}N \cdot HCl$	299,84
Noskapin	$C_{22}H_{23}NO_7$	413,43
Oksifenbutazon	$C_{19}H_{20}N_2O_3 \cdot H_2O$	342,39
Oksigen	O_2	32,00
Oksimetazolin Hidroklorida	$C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$	296,84
Oksitetrasiklin	$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot 2H_2O$	496,47
Oksitetrasiklin Hidroklorida	$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$	496,90
Oksitosin	$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$	1007,17
Oksiprenolol Hidroklorida	$C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$	301,81
Pankuronium Bromida	$C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$	732,68
Papaverin Hidroklorida	$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$	375,85
Parasetamol	$C_8H_9NO_2$	151,16
Penisilin G Benzatin	$C_{16}H_{20}N_2 \cdot 2C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot 4H_2O$	981,19

Penisilin G Prokain	$C_{16}H_{20}N_2O_4S.C_{13}H_{20}N_2O_2S.H_2O$	588,72
Penisilin V	$C_{16}H_{18}N_2O_5S$	350,39
Perak Nitrat	$AgNO_3$	169,87
Perfenazin	$C_{21}H_{26}ClN_3OS$	403,97
Petidin Hidroklorida	$C_{15}H_{21}NO_2.HCl$	283,80
Pilokarpin Hidroklorida	$C_{11}H_{16}N_2O_2.HCl$	244,72
Pilokarpin Nitrat	$C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$	271,27
Pindolol	$C_{14}H_{20}N_2O_2$	248,32
Piperazin	$C_4H_{10}N_2$	86,14
Piperazin Adipat	$C_4H_{10}N_2.C_6H_{10}O_4$	232,30
Piperazin Fosfat	$C_4H_{10}N_2.H_3PO_4$	184,13
Piperazin Sitrat	$3C_4H_{10}N_2.2C_6H_8O_7$	642,66
Pirantel Pamoat	$C_{11}H_{14}N_2S.C_{23}H_{16}O_6$	594,68
Pirazinamid	$C_5H_5N_3O$	123,11
Piridoksin Hidroklorida	$C_8H_{11}NO_3.HCl$	205,64
Piridostigmin Bromida	$C_9H_{13}BrN_2O_2$	261,12
Pirimetamin	$C_{12}H_{13}ClN_4$	248,71
Piroksikam	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$	331,35
Prazikuantel	$C_{19}H_{24}N_2O_2$	312,41
Prazosin Hidroklorida	$C_{19}H_{21}N_5O_4.HCl$	419,87
Prednisolon	$C_{21}H_{28}O_5$	360,45
Prednisolon Asetat	$C_{23}H_{30}O_6$	402,49
Prednison	$C_{21}H_{26}O_5$	358,43
Primakuin Fosfat	$C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$	455,34
Probenesida	$C_{13}H_{19}NO_4S$	285,36
Progesteron	$C_{21}H_{30}O_2$	314,47
Prokainamida Hidroklorida	$C_{13}H_{21}N_3O.HCl$	271,79
Prokain Hidroklorida	$C_{13}H_{20}N_2O_2.HCl$	272,77
Prometazin Hidroklorida	$C_{17}H_{20}N_2S.HCl$	320,88
Prometazin Teoklat	$C_{17}H_{20}N_2S.C_7H_7ClN_4O_2$	499,00
Propanolol Hidroklorida	$C_{16}H_{21}NO_2.HCl$	295,81
Propantelin Bromida	$C_{23}H_{30}BrNO_3$	448,40
Propilen Glikol	$C_3H_8O_2$	76,09
Propiliodon	$C_{10}H_{11}I_2NO_3$	447,01
Propilparaben	$C_{10}H_{12}O_3$	180,20
Propiltiourasil	$C_7H_{10}N_2OS$	170,23
Pseudoefedrin Hidroklorida	$C_{10}H_{15}NO.HCl$	201,70

Ranitidin Hidroklorida	$C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$	350,87
Reserpin	$C_{33}H_{40}N_2O_9$	608,69
Resorsinol	$C_6H_6O_2$	110,11
Retinol	$C_{20}H_{30}O$	286,46
Riboflavin	$C_{17}H_{20}N_4O_6$	376,37
Riboflavin Natrium 5-Fosfat	$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$	478,33
Rifampin	$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$	822,95
Sakarin	$C_7H_5NO_3S$	183,18
Sakarin Natrium	$C_7H_4NNaO_3S.2H_2O$	241,19
Salbutamol	$C_{13}H_{21}NO_3$	239,31
Salbutamol Sulfat	$(C_{13}H_{21}NO_3)_2.H_2SO_4$	576,70
Salisilamida	$C_7H_7NO_2$	137,14
Sefaleksin	$C_{16}H_{17}N_3O_4S.H_2O$	365,40
Sefazolin Natrium	$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$	476,48
Sefoperazon Natrium	$C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$	667,65
Sefradin	$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,40
Selenium Sulfida	SeS_2	143,08
Setil Alkohol	$C_{16}H_{34}O$	242,44
Setilpiridinium Klorida	$C_{21}H_{38}ClN.H_2O$	358,01
Setrimida	$C_{17}H_{38}BrN$	336,40
Sianokobalamin	$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$	1355,38
Siklofosamid	$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P.H_2O$	279,10
Siklosporin	$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$	1202,63
Simetidin	$C_{10}H_{16}N_6S$	252,34
Siproheptadin Hidroklorida	$C_{21}H_{21}N.HCl.H_2O$	350,89
Sisplatin	$Cl_2H_6N_2Pt$	300,06
Sistein Hidroklorida	$C_3H_7NO_2S.HCl$	157,61
Sitarabin	$C_9H_{13}N_3O_5$	243,22
Sorbitol	$C_6H_{14}O_6$	182,17
Spironolakton	$C_{24}H_{32}O_4S$	416,57
Stanozolol	$C_{21}H_{32}N_2O$	328,50
Streptomisin Sulfat	$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2.3H_2SO_4$	1457,38
Strikhnin Nitrat	$C_{21}H_{22}N_2O_2.HNO_3$	397,44
Sukrosa	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342,30
Sulfadiazin	$C_{10}H_{10}N_4O_2S$	250,27
Sulfadoksin	$C_{12}H_{14}N_4O_4S$	310,33
Sulfamerazin	$C_{11}H_{12}N_4O_2S$	264,30

Sulfametazin	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$	278,33
Sulfametizol	$C_9H_{10}N_4O_2S_2$	270,32
Sulfametoksazol	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	253,28
Sulfasetamida	$C_8H_{10}N_2O_3S$	214,24
Sulfasetamida Natrium	$C_8H_9N_2NaO_3 \cdot H_2O$	254,24
Tamoksifen Sitrat	$C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$	563,65
Teofilin	$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$	198,18
Terbutalin Sulfat	$(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$	548,65
Testosteron Enantas	$C_{26}H_{40}O_3$	400,60
Testosteron Propionat	$C_{22}H_{32}O_3$	344,49
Tetrahidrozolin Hidroklorida	$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$	236,74
Tetrakain	$C_{15}H_{24}N_2O_2$	264,37
Tetrakain Hidroklorida	$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$	300,83
Tetrasiklin	$C_{22}H_{24}N_2O_8$	444,44
Tetrasiklin Hidroklorida	$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$	480,90
Tiamfenikol	$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$	356,20
Tiamin Hidroklorida	$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$	337,27
Tiamin Mononitrat	$C_{12}H_{17}N_5O_4S$	327,36
Timerosal	$C_9H_9HgNaO_2S$	404,81
Timol	$C_{10}H_{14}O$	150,22
Timolol Maleat	$C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$	432,49
Tiokonazol	$C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$	387,71
Tiopental Natrium	$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$	264,32
Tobramisin	$C_{18}H_{37}N_5O_9$	467,52
Tokoferol	$C_{29}H_{50}O_2$	430,71
Tolbutamida	$C_{12}H_{18}N_2O_3S$	270,35
Tretionin	$C_{20}H_{28}O_2$	300,44
Triamsinolon	$C_{21}H_{27}FO_6$	394,44
Triamsinolon Asetonida	$C_{24}H_{31}FO_6$	434,50
Trifluoperazin Hidroklorida	$C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$	480,42
Triheksifenidil Hidroklorida	$C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$	337,93
Trimetoprim	$C_{14}H_{18}N_4O_3$	290,32
Tripelenamin Hidroklorida	$C_{16}H_{21}N_3 \cdot HCl$	291,82
Triprolidin Hidroklorida	$C_{19}H_{22}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$	332,87
Tropikamida	$C_{17}H_{20}N_2O_2$	284,36
Tubokurarin Klorida	$C_{37}H_{41}ClN_2O_6 \cdot HCl \cdot 5H_2O$	771,73
Vanilin	$C_8H_8O_3$	152,15

Vankomisin Hidroklorida	$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}.HCl$	1485,73
Verapamil Hidroklorida	$C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$	491,07
Vinblastin sulfat	$C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$	909,06
Vinkristin sulfat	$C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$	923,04
Warfarin Kalium	$C_{19}H_{15}KO_4$	346,42
Warfarin Natrium	$C_{19}H_{15}NaO_4$	330,31
Xilometazolin Hidroklorida	$C_{16}H_{24}N_2.HCl$	280,84
Zink Klorida	$ZnCl_2$	136,29
Zink Oksida	ZnO	81,38
Zink Sulfat	$ZnSO_4.7H_2O$	287,54
Zink Undesilinat	$C_{22}H_{38}O_4Zn$	431,92

TABEL KESETARAAN TERMOMETRIK

Skala Fahrenheit ke Celcius

$$(^{\circ}F - 32) \times \frac{5}{9} = ^{\circ}C$$

$^{\circ}F$	$^{\circ}C$	$^{\circ}F$	$^{\circ}C$	$^{\circ}F$	$^{\circ}C$	$^{\circ}F$	$^{\circ}C$	$^{\circ}F$	$^{\circ}C$
0	-17,78	51	10,56	101	38,33	151	66,11	201	93,89
1	-17,22	52	11,11	102	38,89	152	66,67	202	94,44
2	-16,67	53	11,67	103	39,44	153	67,22	203	95,00
3	-16,11	54	12,22	104	40,00	154	67,78	204	95,56
4	-15,56	55	12,78	105	40,56	155	68,33	205	96,11
5	-15,00	56	13,33	106	41,11	156	68,89	206	96,67
6	-14,44	57	13,89	107	41,67	157	69,44	207	97,22
7	-13,89	58	14,44	108	42,22	158	70,00	208	97,78
8	-13,33	59	15,00	109	42,78	159	70,56	209	98,33
9	-12,78	60	15,56	110	43,33	160	71,11	210	98,89
10	-12,22	61	16,11	111	43,89	161	71,67	211	99,44
11	-11,67	62	16,67	112	44,44	162	72,22	212	100,00
12	-11,11	63	17,22	113	45,00	163	72,78	213	100,56
13	-10,56	64	17,78	114	45,56	164	73,33	214	101,11
14	-10	65	18,33	115	46,11	165	73,89	215	101,67
15	-9,44	66	18,89	116	46,67	166	74,44	216	102,22
16	-8,89	67	19,44	117	47,22	167	75,00	217	102,78
17	-8,33	68	20,00	118	47,78	168	75,56	218	103,33
18	-7,78	69	20,56	119	48,33	169	76,11	219	103,89
19	-7,22	70	21,11	120	48,89	170	76,67	220	104,44
20	-6,67	71	21,67	121	49,44	171	77,22	221	105,00
21	-6,11	72	22,22	122	50,00	172	77,78	222	105,56
22	-5,56	73	22,78	123	50,56	173	78,33	223	106,11
23	-5	74	23,33	124	51,11	174	78,89	224	106,67
24	-4,44	75	23,89	125	51,67	175	79,44	225	107,22
25	-3,89	76	24,44	126	52,22	176	80,00	226	107,78
26	-3,33	77	25,00	127	52,78	177	80,56	227	108,33
27	-2,78	78	25,56	128	53,33	178	81,11	228	108,89
28	-2,22	79	26,11	129	53,89	179	81,67	229	109,44
29	-1,67	80	26,67	130	54,44	180	82,22	230	110,00
30	-1,11	81	27,22	131	55,00	181	82,78	231	110,56
31	-0,56	82	27,78	132	55,56	182	83,33	232	111,11
32	0	83	28,33	133	56,11	183	83,89	233	111,67
33	0,56	84	28,89	134	56,67	184	84,44	234	112,22
34	1,11	85	29,44	135	57,22	185	85,00	235	112,78
35	1,67	86	30,00	136	57,78	186	85,56	236	113,33
36	2,22	87	30,56	137	58,33	187	86,11	237	113,89
37	2,78	88	31,11	138	58,89	188	86,67	238	114,44
38	3,33	89	31,67	139	59,44	189	87,22	239	115,00

TABEL KESETARAAN TERMOMETRIK
Skala Fahrenheit ke Celcius

$$(^{\circ}F - 32) \times \frac{5}{9} = ^{\circ}C$$

$^{\circ}F$	$^{\circ}C$	$^{\circ}F$	$^{\circ}C$	$^{\circ}F$	$^{\circ}C$	$^{\circ}F$	$^{\circ}C$	$^{\circ}F$	$^{\circ}C$
39	3,89	90	32,22	140	60,00	190	87,78	240	115,56
40	4,44	91	32,78	141	60,56	191	88,33	241	116,11
41	5,00	92	33,33	142	61,11	192	88,89	242	116,67
42	5,56	93	33,89	143	61,67	193	89,44	243	117,22
43	6,11	94	34,44	144	62,22	194	90,00	244	117,78
44	6,67	95	35,00	145	62,78	195	90,56	245	118,33
45	7,22	96	35,56	146	63,33	196	91,11	246	118,89
46	7,78	97	36,11	147	63,89	197	91,67	247	119,44
47	8,33	98	36,67	148	64,44	198	92,22	248	120,00
48	8,89	99	37,22	149	65,00	199	92,78	249	120,56
49	9,44	100	37,78	150	65,56	200	93,33	250	121,11
50	10								

Skala Celcius ke Fahrenheit

$$\frac{5}{9}^{\circ}C + 32 = ^{\circ}F$$

°C	°F	°C	°F	°C	°F	°C	°F	°C	°F
-20	-4,00	21	69,8	61	141,8	101	213,8	141	285,8
-19	-2,20	22	71,6	62	143,6	102	215,6	142	287,6
-18	-4,00	23	73,4	63	145,4	103	217,4	143	289,4
-17	1,40	24	75,2	64	147,2	104	219,2	144	291,2
-16	3,20	25	77	65	149	105	221	145	293
-15	5	26	78,8	66	150,8	106	222,8	146	294,8
-14	6,80	27	80,6	67	152,6	107	224,6	147	296,6
-13	8,60	28	82,4	68	154,4	108	226,4	148	298,4
-12	10,40	29	84,2	69	156,2	109	228,2	149	300,2
-11	12,20	30	86	70	158	110	230	150	302
-10	14	31	87,8	71	159,8	111	231,8	151	303,8
-9	15,80	32	89,6	72	161,6	112	233,6	152	305,6
-8	17,60	33	91,4	73	163,4	113	235,4	153	307,4
-7	19,40	34	93,2	74	165,2	114	237,2	154	309,2
-6	21,20	35	95	75	167	115	239	155	311
-5	23	36	96,8	76	168,8	116	240,8	156	312,8
-4	24,80	37	98,6	77	170,6	117	242,6	157	314,6
-3	26,60	38	100,4	78	172,4	118	244,4	158	316,4
-2	28,40	39	102,2	79	174,2	119	246,2	159	318,2
-1	30,20	40	104	80	176	120	248	160	320
0	32	41	105,8	81	177,8	121	249,8	161	321,8
1	33,80	42	107,6	82	179,6	122	251,6	162	323,6
2	35,60	43	109,4	83	181,4	123	253,4	163	325,4
3	37,40	44	111,2	84	183,2	124	255,2	164	327,2
4	39,20	45	113	85	185	125	257	165	329
5	41	46	114,8	86	186,8	126	258,8	166	330,8
6	42,80	47	116,6	87	188,6	127	260,6	167	332,6
7	44,60	48	118,4	88	190,4	128	262,4	168	334,4
8	46,40	49	120,2	89	192,2	129	264,2	169	336,2
9	48,20	50	122	90	194	130	266	170	338
10	50	51	123,8	91	195,8	131	267,8	171	339,8
11	51,80	52	125,6	92	197,6	132	269,6	172	341,6
12	53,60	53	127,4	93	199,4	133	271,4	173	343,4
13	55,40	54	129,2	94	201,2	134	273,2	174	345,2
14	57,20	55	131	95	203	135	275	175	347
15	59	56	132,8	96	204,8	136	276,8	176	348,8
16	60,80	57	134,6	97	206,6	137	278,6	177	350,6
17	62,60	58	136,4	98	208,4	138	280,4	178	352,4
18	64,40	59	138,2	99	210,2	139	282,2	179	354,2
19	66,20	60	140	100	212	140	284	180	356
20	68								

TABEL LARUTAN ISOTONIK

Tabel dibawah ini memberikan data untuk pengaturan osmolalitas larutan yang mengandung air, yang akan menjadi isoosmotik dengan larutan isotonik dengan larutan isotonik (natrium klorida 0,9 %) dan oleh karena itu isotonik dengan darah dan air mata. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan metode penurunan titik beku atau metode kesetaraan natrium klorida. Angka penurunan titik beku ditetapkan melalui percobaan dan dipublikasikan. Nilai kesetaraan natrium klorida telah dihitung dari data ini.

Angka sebelah atas yang tercantum untuk tiap zat kimia adalah kesetaraan natrium klorida. Angka kedua, yang dicetak miring adalah angka penurunan titik beku dalam derajat celcius. Presentase kadar (b/v) pada isotonisitas diberikan dalam cetak tebal pada kolom terakhir

Menggunakan metode penurunan titik beku larutan isotonik dibuat dengan perbandingan harga penurunan titik beku dari natrium klorida 0,9 % yang diterima adalah 0,52. Angka penurunan titik beku merupakan tambahan dalam rentang kadar ini, oleh karena itu, membuat larutan dapar Hepes 2 % isotonik dengan air mata, menggunakan perhitungan sebagai berikut:

Penurunan titik beku	
larutan isotonik	0,52
Penurunan titik beku Hepes 2 %	
dari tabel	0,163
Perbedaan yang diberikan oleh	
natrium klorida	0,357

NaCl 0,9 % mempunyai penurunan titik beku 0,52;
NaCl x % mempunyai penurunan titik beku 0,357 oleh karena itu :

$$\frac{x}{0,9} = \frac{0,357}{0,52}$$
$$x = 0,618$$

Jadi 618 mg/100 ml NaCl digabung dengan 2 g/100 ml Hepes menghasilkan suatu larutan isotonik. [Catatan Jika lebih dari satu komponen dalam larutan penurunan titik beku masing-masing harus ditambahkan bersama sebelum perbedaan harga diperoleh.]

Menggunakan metode kesetaraan natrium klorida larutan dibuat meliputi : mengalikan jumlah gram tiap komponen dihitung terhadap volume dengan kesetaraan natrium klorida dari tabel pada kadar terdekat yang tercantum. Sebagai contoh membuat 60 ml asam borat isotonik 1 % : Tambahkan kesetaraan natrium klorida dari tiap komponen larutan.

60 ml larutan asam borat 1 % (600 mg asam borat x 500 mg kesetaraan natrium klorida) = 300 mg

Hitung jumlah gram natrium klorida yang diperlukan untuk volume yang digunakan (60 ml memerlukan 540 mg) kurangi kesetaraan natrium klorida komponen dari natrium klorida total yang diperlukan (540-300 = 240 mg). Perbedaan adalah jumlah natrium klorida yang harus ditambahkan ke dalam volume khas tersebut.

[Catatan Jika perbedaan kurang dari nol dan larutan telah hipertonik, tidak dapat diatur tanpa mengubah kadar komponen.]

**Kesetaraan Natrium Klorida dan Penurunan Titik Beku (°)
Untuk Larutan dengan Kadar b/v Tertentu**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Adenosin fosfat	0,50 0,140°	0,41 0,23°	- -	- -	- -	- -	
Adifenin hidroklorida	0,28 0,083°	0,22 0,12°	0,17 0,19°	0,15 0,25°	0,12 0,34°	- -	
Adrenalon hidroklorida	0,30 0,086°	0,27 0,15°	0,24 0,27°	0,22 0,38°	- -	0,21 0,52°	4,24% 4,24%
Akriflavin	0,10 0,025°	0,10 0,05°	0,09 0,10°	0,09 0,15°	- -	- -	
Alfaprodin hidroklorida	0,19 0,053°	0,19 0,10°	0,18 0,21°	0,18 0,31°	- -	0,18 0,52°	4,98% 4,98%
Amantadin hidroklorida	0,31 0,090°	0,31 0,18°	0,31 0,35°	- -	- -	0,31 0,52°	2,95% 2,95%
Amdinosilin	0,11 0,032°	0,10 0,06°	0,10 0,11°	0,10 0,17°	0,10 0,29°	- -	
Amfetamin fosfat	0,38 0,114°	0,34 0,19°	0,30 0,33°	0,27 0,46°	- -	0,26 0,52°	3,47% 3,47%
Amfetamin sulfat	0,22 0,066°	0,22 0,12°	0,22 0,25°	0,21 0,37°	- -	0,21 0,52°	4,23% 4,23%
Amidoksil benzoat	0,20 0,059°	0,20 0,11°	0,20 0,23°	0,20 0,35°	- -	0,20 0,52°	4,42% 4,42%
Amidrikain hidroklorida	0,28 0,080°	0,24 0,13°	0,20 0,23°	0,18 0,31°	0,16 0,46°	0,16 0,52°	5,74% 5,74%
Amidrikain nitrat	0,20 0,058°	0,19 0,10°	0,18 0,19°	0,17 0,28°	0,16 0,46°	0,16 0,52°	5,68% 5,68%
Amikasin	0,06 0,016°	0,05 0,03°	0,05 0,06°	0,05 0,09°	0,05 0,15°	- -	
Aminakrin hidroklorida	0,20 0,052°	0,17 0,09°	- -	- -	- -	- -	
Aminofilin	0,18 0,056°	0,17 0,10°	- -	- -	- -	- -	

Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida							
Zat kimia	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Amitriptilin hidroklorida	0,24 0,07°	0,18 0,10°	0,11 0,12°	0,08 0,14°	6,00% 0,17°	- -	
Amobarbital natrium	0,26 0,074°	0,25 0,14°	0,25 0,29°	0,25 0,44°	- -	0,25 0,52°	3,6% 3,6%
Amonium fosfat, dibasa	0,58 0,165°	0,55 0,31°	- -	- -	- -	0,51 0,52°	1,76% 1,76%
Amonium karbonat	0,70 0,202°	0,70 0,40°	- -	- -	- -	0,70 0,52°	1,29% 1,29%
Amonium klorida	1,10 0,315°	- -	- -	- -	- -	1,07 0,52°	0,84% 0,84%
Amonium laktat	0,33 0,093°	0,33 0,18°	0,33 0,37°	- -	- -	0,33 0,52°	2,76% 2,76%
Amonium nitrat	0,69 0,200°	0,69 0,40°	- -	- -	- -	0,69 0,52°	1,30% 1,30%
Amonium sulfat	0,55 0,158°	0,55 0,31°	- -	- -	- -	0,54 0,52	1,68% 1,68%
Ampisilin natrium	0,16 0,045°	0,16 0,09°	0,16 0,18°	0,16 0,27°	0,16 0,45°	0,16 0,52°	5,78% 5,78%
Amprotopin fosfat	0,19 0,058°	0,18 0,10°	0,17 0,19°	0,16 0,28°	0,15 0,44°	- -	
Anilaridin hidroklorida	0,19 0,052°	0,19 0,10°	0,19 0,21°	0,18 0,31°	0,18 0,50°	0,18 0,52°	5,13% 5,13%
Antazolin fosfat	0,20 0,062°	0,20 0,11°	0,18 0,20°	0,17 0,29°	0,15 0,44°	- -	
Antazolin hidroklorida	0,25 0,073°	0,23 0,13°	0,21 0,24°	- -	- -	- -	
Antipirin	0,18 0,050°	0,17 0,09°	0,16 0,17°	0,14 0,25°	0,14 0,39°	0,13 0,52°	6,81% 6,81%
Apomorfin hidroklorida	0,14 0,041°	0,14 0,08°	0,14 0,15°	- -	- -	- -	
Arekolin hidrobromida	0,030 0,084°	0,27 0,15°	0,25 0,28°	0,24 0,41°	- -	0,23 0,52°	3,88% 3,88%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Arginin glutamat	0,17 0,048°	0,17 0,09°	0,17 0,19°	0,17 0,29°	0,17 0,48°	0,17 0,52°	5,37% 5,37%
L-Arginin hidroklorida	0,31 0,087°	0,30 0,17°	0,28 0,32°	0,27 0,46°	- -	0,26 0,52°	3,43% 3,43%
Arsen trioksida	0,30 0,085°	0,30 0,16°	- -	- -	- -	- -	
Asam aminoasetat	0,42 0,119°	0,41 0,23°	0,41 0,47°	- -	- -	0,41 0,52°	2,20% 2,20%
Asam aminokaproat	0,26 0,075°	0,26 0,14°	0,26 0,29°	0,26 0,44°	- -	0,26 0,52°	3,52% 3,52%
Asam askorbat	0,20 0,053°	0,18 0,10°	0,18 0,20°	0,18 0,31°	0,18 0,51°	0,18 0,52°	5,94% 5,94%
Asam borat	0,52 0,146°	0,50 0,28°	- -	- -	- -	0,47 0,52°	1,9% 1,9%
Asam p-aminohipurat	0,13 0,035°	0,13 0,07°	- -	- -	- -	- -	
Asam laktat	0,44 0,124°	0,41 0,23°	0,39 0,45°	- -	- -	0,39 0,52°	2,3% 2,3%
Asam nikotinat	0,26 0,074°	0,25 0,14°	- -	- -	- -	- -	
Asam sitrat	0,18 0,050°	0,18 0,09°	0,17 0,19°	0,17 0,28°	0,16 0,47°	0,16 0,52°	5,52% 5,52%
Asam tanat	0,03 0,009°	0,03 0,01°	0,03 0,03°	0,03 0,05°	0,03 0,08°	- -	
Asam tartrat	0,26 0,075°	0,25 0,14°	0,24 0,27°	0,23 0,40°	- -	0,23 0,52°	3,9% 3,9%
Asetasolamida natrium	0,24 0,068°	0,23 0,13°	0,23 0,27°	0,23 0,40°	- -	0,23 0,52°	3,85% 3,85%
Asetilsistein	0,20 0,055°	0,20 0,11°	0,20 0,22°	0,20 0,34°	- -	0,20 0,52°	4,58% 4,58%
Asetilsulfonamida natrium	0,24 0,066°	0,23 0,13°	0,23 0,26°	0,23 0,40°	- -	0,23 0,52°	3,85% 3,85%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Asiklovir natrium	0,26 0,074°	0,24 0,13°	0,22 0,25°	0,21 0,36°	- -	0,20 0,52°	4,50% 4,50%
Atrakurium besilat	0,08 0,019°	0,06 0,03°	0,05 0,05°	0,04 0,07°	0,04 0,10°	- -	
Atropin metilnitrat	0,20 0,055°	0,18 0,10°	0,16 0,18°	0,15 0,26°	0,14 0,41°	0,14 0,52°	6,52% 6,52%
Atropin sulfat	0,14 0,039°	0,13 0,07°	0,12 0,13°	0,11 0,19°	0,11 0,31°	0,10 0,52°	8,85% 8,85%
Aurotioglukosa	0,03 0,007°	0,03 0,01°	0,03 0,02°	0,03 0,04°	0,03 0,07°	- -	
Azlosilin natrium	0,15 0,043°	0,13 0,07°	0,12 0,13°	0,11 0,19°	0,11 0,30°	- -	
Barbital natrium	0,32 0,087°	0,30 0,17°	0,29 0,33°	0,29 0,50°	- -	0,29 0,52°	3,12% 3,12%
Basitrasin	0,06 0,016°	0,05 0,02°	0,05 0,05°	0,04 0,07°	0,04 0,12°	- -	
Benoksinat hidroklorida	0,20 0,061°	0,18 0,10°	0,15 0,17°	0,14 0,23°	- -	- -	
Benzalkonium klorida	0,18 0,048°	0,16 0,09°	0,15 0,17°	0,14 0,24°	0,13 0,38°	- -	
Benzetonium klorida	0,08 0,022°	0,05 0,02°	0,03 0,03°	0,02 0,04°	0,02 0,05°	- -	
Benzil alkohol	0,18 0,049°	0,17 0,09°	0,16 0,18°	0,15 0,26°	- -	- -	
Benzilpenisilin natrium	0,18 0,052°	0,18 0,10°	0,17 0,19°	0,16 0,28°	0,16 0,45°	- -	
Benzkuinamida hidroklorida	0,14 0,041°	0,14 0,07°	0,13 0,15°	0,12 0,21°	- -	- -	
Benzpirinium bromida	0,02 0,061°	0,20 0,11°	0,19 0,21°	0,18 0,30°	0,17 0,48°	- -	
Benztropin mesilat	0,26 0,073°	0,21 0,11°	0,15 0,17°	0,12 0,20°	0,09 0,24°	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Besi(III) amonium sitrat, hijau	0,18 0,054°	0,17 0,09°	0,16 0,17°	0,15 0,25°	0,14 0,39°	- -	
Besi(III) kakodilat	0,10 0,023°	0,09 0,04°	0,08 0,09°	- -	- -	- -	
Basi(II) glukonat	0,16 0,048°	0,15 0,08°	0,14 0,15°	0,12 0,21°	0,11 0,33°	- -	
Betanekol klorida	0,50 0,140°	0,39 0,22°	0,32 0,36°	0,30 0,51°	- -	0,30 0,52°	3,05% 3,05%
Betaxolol	0,18 0,050°	0,17 0,09°	0,16 0,18°	0,16 0,27°	0,16 0,46°	- -	
Betazol hidroklorida	0,54 0,158°	0,51 0,29°	- -	- -	- -	0,47 0,52°	1,91% 1,91%
Biru evan	0,06 0,017°	0,06 0,03°	0,06 0,06°	0,05 0,09°	0,05 0,14°	- -	
Biru tripan	0,26 0,075°	0,26 0,15°	- -	- -	- -	- -	
Bismut kalium tartrat	0,10 0,033°	0,09 0,05°	0,07 0,08°	0,06 0,10°	0,05 0,14°	- -	
Bismut natrium tartrat	0,14 0,041°	0,13 0,07°	0,13 0,13°	0,12 0,19°	0,11 0,31°	0,10 0,52°	8,91% 8,91%
Bretilium tosilat	0,16 0,043°	0,14 0,08°	0,13 0,14°	0,12 0,20°	0,11 0,32°	- -	
Bromfeniramin maleat	0,10 0,026°	0,09 0,05°	0,08 0,08°	- -	- -	- -	
Bromodifenhidramin hidroklorida	0,20 0,067°	0,17 0,10°	0,14 0,16°	0,10 0,18°	0,07 0,20°	- -	
Bupivakain hidroklorida	0,17 0,048°	0,17 0,09°	0,17 0,19°	0,17 0,29°	0,17 0,48°	0,17 0,52°	5,38% 5,38%
Butabarbital natrium	0,27 0,078°	0,27 0,15°	0,27 0,31°	0,27 0,47°	- -	0,27 0,52°	3,33% 3,33%
Butakain sulfat	0,26 0,073°	0,20 0,11°	0,16 0,17°	0,13 0,22°	0,10 0,30°	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Butetamin format	0,28 0,077°	0,26 0,14°	0,24 0,26°	0,21 0,37°	- -	0,20 0,52°	4,56% 4,56%
Butetamin hidroklorida	0,28 0,079°	0,25 0,14°	0,22 0,25°	- -	- -	- -	
Deferoksamin mesilat	0,09 0,023°	0,09 0,04°	0,09 0,09°	0,09 0,14°	0,09 0,24°	- -	
Dekametonium bromida	0,29 0,084°	0,25 0,14°	0,22 0,25°	0,20 0,35°	0,18 0,52°	0,18 0,52°	5,0% 5,0%
Deksametason natrium fosfat	0,18 0,050°	0,17 0,09°	0,16 0,18°	0,15 0,26°	0,14 0,41°	0,13 0,52°	6,75% 6,75%
Deksklorfeniramin maleat	0,17 0,048°	0,15 0,08°	0,14 0,16°	0,13 0,22°	0,09 0,26°	- -	
Dekspantenol	0,20 0,053°	0,18 0,10°	0,17 0,19°	0,17 0,28°	0,16 0,46°	0,16 0,52°	5,60% 5,60%
Dekstroamfetamin fosfat	0,25 0,072°	0,25 0,14°	0,25 0,28°	0,25 0,43°	- -	0,25 0,52°	3,62% 3,62%
Dekstroamfetamin hidroklorida	0,34 0,097°	0,34 0,19°	0,34 0,39°	- -	- -	0,34 0,52°	2,64% 2,64%
Dekstroamfetamin sulfat	0,24 0,069°	0,23 0,13°	0,22 0,25°	0,22 0,38°	- -	0,22 0,52°	4,16% 4,16%
Dekstrosa	0,16 0,045°	0,16 0,09°	0,16 0,18°	0,16 0,27°	0,16 0,47°	0,16 0,52°	5,51% 5,51%
Dekstrosa, anhidrat	0,18 0,050°	0,18 0,10°	0,18 0,20°	0,18 0,31°	0,18 0,51°	0,52 0,52°	5,05% 5,05%
Demekarium bromida	0,14 0,038°	0,12 0,06°	0,10 0,10°	0,08 0,13°	0,07 0,19°	- -	
Diatrizoat natrium	0,10 0,025°	0,09 0,04°	0,09 0,09°	0,09 0,14°	0,09 0,24°	0,09 0,52°	10,55% 10,55%
Dibukain hidroklorida	0,14 0,040°	0,13 0,07°	0,12 0,13°	0,11 0,18°	0,08 0,22°	- -	
Dibutolin sulfat	0,18 0,049°	0,16 0,09°	0,15 0,17°	0,15 0,25°	0,14 0,41°	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Dietanolamin	0,31 0,089°	0,31 0,17°	0,31 0,35°	- -	- -	0,31 0,52°	2,90% 2,90%
Dietilkarbamazin sitrat	0,14 0,042°	0,14 0,08°	0,14 0,16°	0,14 0,24°	0,14 0,41°	0,14 0,52°	6,29% 6,29%
Difemanil metilsulfat	0,16 0,047°	0,15 0,08°	- -	- -	- -	- -	
Difenhidramin hidroklorida	0,34 0,099°	0,27 0,15°	0,22 0,25°	0,20 0,33°	0,17 0,47°	- -	
Difenidol hidroklorida	0,16 0,045°	0,16 0,09°	0,16 0,18°	- -	- -	- -	
Difilin	0,10 0,025°	0,10 0,05°	0,09 0,10°	0,09 0,15°	0,08 0,24°	- -	
Dihidrokodeinona enol asetat hidroklorida	0,15 0,042°	0,14 0,08°	0,13 0,15°	0,13 0,21°	0,12 0,34°	0,12 0,52°	7,76% 7,76%
Dihidrostreptomisin sulfat	0,08 0,017°	0,06 0,03°	0,06 0,05°	0,05 0,08°	0,05 0,13°	0,04 0,52°	21,4% 21,4%
Diklosasilin natrium monohidrat	0,10 0,030°	0,10 0,06°	0,10 0,12°	0,10 0,18°	- -	- -	
Diklomin hidroklorida	0,26 0,073°	0,24 0,13°	0,17 0,19°	- -	- -	- -	
Diklorofenarsin hidroklorida	0,55 0,150°	0,55 0,31°	- -	- -	- -	0,55 0,52°	1,64% 1,64%
Dimetil sulfoksida	0,42 0,122°	0,42 0,24°	0,42 0,48°	- -	- -	0,42 0,52°	2,16% 2,16%
Dimetinden maleat	0,13 0,039°	0,12 0,07°	0,11 0,12°	- -	- -	- -	
Dinatrium edetat	0,24 0,070°	0,23 0,13°	0,22 0,24°	0,21 0,36°	- -	0,20 0,52°	4,44% 4,44%
Dinatrium moksalaktam	0,20 0,054°	0,17 0,09°	0,16 0,17°	0,15 0,25°	0,14 0,41°	- -	
Dinatrium tikarsilin	0,20 0,056°	0,20 0,11°	0,20 0,22°	0,19 0,33°	- -	0,19 0,52°	4,62% 4,62%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Diperodon hidroklorida	0,15 0,045°	0,14 0,07°	0,13 0,14°	- -	- -	- -	
Dipiron	0,20 0,057°	0,19 0,11°	0,19 0,22°	0,19 0,33°	- -	0,19 0,52°	4,65% 4,65%
Dipivefrin hidroklorida	0,19 0,052°	0,17 0,09°	0,15 0,17°	0,14 0,24°	0,12 0,32°	- -	
Disiklomin hidroklorida	0,18 0,052°	0,18 0,10°	0,17 0,20°	0,17 0,29°	- -	- -	
Dobutamin hidroklorida	0,20 0,053°	0,18 0,10°	0,16 0,18°	- -	- -	- -	
Doksapram hidroklorida	0,12 0,035°	0,12 0,07°	0,12 0,14°	0,12 0,21°	- -	- -	
Doksisisiklin hiklat	0,12 0,035°	0,12 0,07°	0,12 0,13°	0,11 0,18°	0,09 0,26°	- -	
Dopamin hidroklorida	0,30 0,085°	0,30 0,17°	0,29 0,33°	0,29 0,50°	- -	0,29 0,52°	3,11% 3,11%
Edrofonium klorida	0,32 0,093°	0,31 0,17°	0,29 0,32°	0,27 0,47°	- -	0,27 0,52°	3,36% 3,36%
Efedrin hidroklorida	0,32 0,087°	0,30 0,16°	0,29 0,33°	0,28 0,48°	- -	0,28 0,52°	3,2% 3,2%
Efedrin laktat	0,28 0,075°	0,26 0,14°	0,25 0,28°	0,24 0,42°	- -	0,24 0,52°	3,72% 3,72%
Efedrin sulfat	0,24 0,070°	0,23 0,13°	0,22 0,24°	0,20 0,35°	- -	0,20 0,52°	4,54% 4,54%
Ekotiopat iodida	0,16 0,045°	0,16 0,09°	0,16 0,17°	- -	- -	- -	
Emetin hidroklorida	0,12 0,033°	0,10 0,06°	0,10 0,11°	0,10 0,17°	0,10 0,27°	- -	
Enkainida hidroklorida	0,16 0,045°	0,15 0,08°	0,14 0,15°	0,11 0,22°	0,10 0,35°	- -	
Epinefrin bitartrat	0,18 0,050°	0,18 0,09°	0,17 0,19°	0,16 0,28°	0,16 0,45°	0,16 0,52°	5,7% 5,7%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Epinefrin hidroklorida	0,30 0,088°	0,29 0,16°	0,27 0,31°	0,26 0,45°	- -	0,26 0,52°	3,47% 3,47%
Ergonovin maleat	0,20 0,055°	0,16 0,08°	0,13 0,14°	- -	- -	- -	
Eritromisin glukohptonat	0,08 0,021°	0,07 0,04°	0,07 0,08°	0,07 0,12°	0,07 0,19°	- -	
Eritromisin laktobionat	0,08 0,020°	0,07 0,04°	0,07 0,07°	0,07 0,11°	0,06 0,18°	- -	
Etanol	0,65 0,188°	0,65 0,37°	- -	- -	- -	0,65 0,52°	1,39% 1,39%
Etanol, dehidrat	0,70 0,203°	0,70 0,40°	- -	- -	- -	0,70 0,52°	1,28% 1,28%
Etaverin hidroklorida	0,14 0,037°	0,12 0,07°	- -	- -	- -	- -	
Etidokain hidroklorida	0,18 0,051°	0,18 0,10°	0,18 0,20°	0,18 0,30°	0,18 0,51°	0,18 0,52°	5,08% 5,08%
Etilendiamin	0,46 0,130°	0,44 0,25°	0,43 0,50°	- -	- -	- -	
Etilhidrokuprein hidroklorida	0,22 0,063°	0,17 0,09°	0,13 0,15°	0,11 0,19°	0,09 0,27°	- -	
Etilmorfin hidroklorida	0,16 0,045°	0,16 0,08°	0,15 0,17°	0,15 0,25°	0,15 0,42°	0,15 0,52°	6,18% 6,18%
Etilnorepinefrin hidroklorida	0,36 0,104°	0,32 0,14°	0,29 0,33°	0,28 0,47°	- -	0,27 0,52°	3,32% 3,32%
Fenakain hidroklorida	0,22 0,061°	0,20 0,10°	- -	- -	- -	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Fenarson sulfoksilat	0,36 <i>0,104°</i>	0,33 <i>0,19°</i>	0,31 <i>0,35°</i>	0,29 <i>0,50°</i>	- -	0,29 <i>0,52°</i>	3,07% 3,07%
Fenilbutazon natrium	0,19 <i>0,054°</i>	0,18 <i>0,10°</i>	0,17 <i>0,20°</i>	0,17 <i>0,29°</i>	0,17 <i>0,48°</i>	0,17 <i>0,52°</i>	5,34% 5,34%
Fenilefrin hidroklorida	0,34 <i>0,096°</i>	0,32 <i>0,18°</i>	0,31 <i>0,35°</i>	0,30 <i>0,52°</i>	- -	0,30 <i>0,52°</i>	3,0% 3,0%
Fenilefrin tartrat	0,20 <i>0,055°</i>	0,19 <i>0,10°</i>	0,17 <i>0,19°</i>	0,16 <i>0,28°</i>	0,16 <i>0,44°</i>	0,15 <i>0,52°</i>	5,9% 5,9%
Feniletil alkohol	0,25 <i>0,070°</i>	0,25 <i>0,14°</i>	0,25 <i>0,28°</i>	- -	- -	- -	
Fenilpropanolamin hidroklorida	0,40 <i>0,117°</i>	0,35 <i>0,21°</i>	0,35 <i>0,40°</i>	- -	- -	0,35 <i>0,52°</i>	2,6% 2,6%
Fenilpropilmetilamin hidroklorida	0,42 <i>0,123°</i>	0,38 <i>0,22°</i>	0,34 <i>0,39°</i>	- -	- -	0,33 <i>0,52°</i>	2,7% 2,7%
Fenindamin tartrat	0,22 <i>0,064°</i>	0,17 <i>0,10°</i>	0,14 <i>0,15°</i>	0,12 <i>0,20°</i>	0,10 <i>0,28°</i>	- -	
Feniramin maleat	0,18 <i>0,052°</i>	0,16 <i>0,09°</i>	0,15 <i>0,17°</i>	0,14 <i>0,24°</i>	0,13 <i>0,38°</i>	- -	
Fenobarbital natrium	0,24 <i>0,069°</i>	0,24 <i>0,13°</i>	0,23 <i>0,26°</i>	0,23 <i>0,39°</i>	- -	0,23 <i>0,52°</i>	3,95% 3,95%
Fenol	0,38 <i>0,104°</i>	0,35 <i>0,19°</i>	0,33 <i>0,38°</i>	- -	- -	0,32 <i>0,52°</i>	2,8% 2,8%
Fentolamin mesilat	0,18 <i>0,052°</i>	0,17 <i>0,09°</i>	0,16 <i>0,17°</i>	0,14 <i>0,24°</i>	0,13 <i>0,36°</i>	0,11 <i>0,52°</i>	8,23% 8,23%
Fisostigmin salisilat	0,16 <i>0,045°</i>	0,16 <i>0,09°</i>	- -	- -	- -	- -	
Fisostigmin sulfat	0,14 <i>0,040°</i>	0,13 <i>0,07°</i>	0,13 <i>0,14°</i>	0,12 <i>0,21°</i>	0,12 <i>0,34°</i>	0,12 <i>0,52°</i>	7,74% 7,74%
Hiosiamin sulfat	0,17 <i>0,048°</i>	0,15 <i>0,08°</i>	0,13 <i>0,14°</i>	0,12 <i>0,20°</i>	0,11 <i>0,31°</i>	- -	
Imipramin hidroklorida	0,20 <i>0,058°</i>	0,20 <i>0,11°</i>	- -	- -	- -	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Indigotindisulfonat natrium	0,30 0,085°	0,30 0,17°	- -	- -	- -	- -	
Iodoftalein natrium	0,20 0,055°	0,17 0,09°	0,14 0,15°	0,12 0,21°	0,11 0,31°	0,09 0,52°	9,58% 9,58%
o-Iodohipurat natrium	0,16 0,047°	0,16 0,09°	0,16 0,18°	0,15 0,26°	0,15 0,44°	0,15 0,52°	5,92% 5,92%
Iodopiraset	0,12 0,036°	0,11 0,06°	0,11 0,12°	0,11 0,18°	0,10 0,29°	0,10 0,52°	9,21% 9,21%
Iodopiraset dietilamin	0,14 0,035°	0,12 0,06°	0,12 0,13°	0,11 0,19°	0,11 0,30°	0,10 0,52°	8,73% 8,73%
Iopamidol	0,03 0,008°	0,03 0,01°	0,03 0,03°	0,03 0,05°	0,03 0,08°	- -	
Isoetarin hidroklorida	0,24 0,068°	0,23 0,13°	0,22 0,25°	0,21 0,36°	- -	0,21 0,52°	4,27% 4,27%
Isometheptena mukat	0,18 0,048°	0,18 0,09°	0,18 0,19°	0,18 0,30°	- -	0,18 0,52°	4,95% 4,95%
Isoniazid	0,28 0,079°	0,25 0,14°	0,23 0,26°	0,22 0,37°	- -	0,21 0,52°	4,35% 4,35%
Isopropil alkohol	0,53 0,153°	0,53 0,30°	- -	- -	- -	0,53 0,52°	1,71 % 1,71%
Isoproterenol sulfat	0,14 0,039°	0,14 0,07°	0,14 0,15°	0,14 0,23°	0,14 0,38°	0,14 0,52°	6,65% 6,65%
Kafein	0,08 0,025°	0,08 0,04°	- -	- -	- -	- -	
Kalium, alum	0,20 0,054°	0,18 0,10°	0,16 0,18°	0,15 0,26°	0,15 0,41°	0,14 0,52°	6,35% 6,35%
Kalium antimon tartrat	0,22 0,065°	0,18 0,10°	0,15 0,17°	0,13 0,23°	0,10 0,33°	- -	
Kalium asetat	0,59 0,172°	0,59 0,34°	- -	- -	- -	0,59 0,52°	1,53% 1,53%
Kalium benzilpenisilin	0,18 0,052°	0,18 0,10°	0,17 0,19°	0,17 0,29°	0,16 0,47°	0,16 0,52°	5,48% 5,48%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Kalium fosfat, anhidrat	0,50 0,140°	0,46 0,26°	0,43 0,49°	- -	- -	0,43 0,52°	2,11% 2,11%
Kalium fosfat, monobasa	0,48 0,133°	0,44 0,25°	0,42 0,48°	- -	- -	0,41 0,52°	2,18% 2,18%
Kalium iodida	0,34 0,104°	0,34 0,20°	0,34 0,40°	- -	- -	0,34 0,52°	2,59% 2,59%
Kalium klorat	0,50 0,140°	0,49 0,27°	- -	- -	- -	0,48 0,52°	1,88% 1,88%
Kalium klorida	0,76 0,219°	0,76 0,43°	- -	- -	- -	0,76 0,52°	1,19% 1,19%
Kalium nitrat	0,58 0,163°	0,56 0,32°	- -	- -	- -	0,56 0,52°	1,62% 1,62%
Kalium permanganat	0,39 0,112°	0,39 0,22°	0,39 0,44°	- -	- -	- -	
Kalium sorbat	0,44 0,125°	0,41 0,23°	0,40 0,46°	- -	- -	0,40 0,52°	2,23% 2,23%
Kalium sulfat	0,46 0,132°	0,44 0,25°	0,43 0,49°	- -	- -	0,43 0,52°	2,11% 2,11%
Kalium tiosianat	0,61 0,180°	0,59 0,34°	- -	- -	- -	0,59 0,52°	1,52% 1,52%
Kalsium probarbital	0,28 0,079°	0,25 0,14°	- -	- -	- -	- -	
Kalsium aminosalisilat	0,30 0,091°	0,27 0,15°	0,23 0,26°	0,21 0,36°			
Kalsium dinatrium edetat	0,21 0,061°	0,21 0,12°	0,21 0,24°	0,20 0,35°	- -	0,20 0,52°	4,50% 4,50%
Kalsium glukonat	0,18 0,050°	0,16 0,09°	0,15 0,16°	0,14 0,23°	- -	- -	
Kalsium klorida, anhidrat	0,70 0,206°	0,70 0,40°	- -	- -	- -	0,70 0,52°	1,29% 1,29%
Kalsium klorida dihidrat	0,50 0,145°	0,51 0,29°	- -	- -	- -	0,53 0,52°	1,70% 1,70%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Kalsium klorida heksahidrat	0,34 0,097°	0,35 0,20°	0,36 0,41°	- -	- -	0,36 0,52°	2,5% 2,5%
Kalsium laktat	0,26 0,073°	0,23 0,13°	0,22 0,25°	0,21 0,37°	- -	0,20 0,52°	4,5% 4,5%
Kalsium laktobionat	0,08 0,022°	0,08 0,04°	0,08 0,08°	0,07 0,12°	0,07 0,19°	- -	
Kalsium levulinat	0,30 0,080°	0,27 0,15°	0,26 0,30°	0,25 0,44°	- -	- -	
Kalsium pantotenat	0,20 0,055	0,19 0,10°	0,18 0,20°	0,17 0,29°	0,16 0,47°	0,16 0,52°	5,6% 5,6%
Kanamisin sulfat	0,08 0,021°	0,07 0,04°	0,07 0,08°	0,07 0,12°	0,07 0,21°	- -	
Kapreomisin sulfat	0,04 0,011°	0,04 0,02°	0,04 0,04°	0,04 0,06°	0,04 0,10°	- -	
Karbakol	0,04 0,108°	0,36 0,20°	0,34 0,38°	- -	- -	0,32 0,52°	2,82% 2,82%
Karbazokroma salisilat	0,38 0,106°	0,36 0,21°	0,36 0,41°	- -	- -	0,35 0,52°	2,57% 2,57%
Karbenisilin dinatrium	0,20 0,059°	0,20 0,11°	0,20 0,23°	0,20 0,35°	- -	0,20 0,52°	4,40% 4,40%
Karboksimetil selulosa natrium	0,03 0,007°	0,03 0,01°	- -	- -	- -	- -	
Ketamin hidroklorida	0,21 0,061°	0,21 0,12°	0,21 0,24°	0,21 0,36°	- -	0,21 0,52°	4,29% 4,29%
Kinakrin hidroklorida	0,20 0,056°	0,18 0,10°	0,16 0,17°	- -	- -	- -	
Kinakrin mesilat	0,12 0,034°	0,11 0,06°	0,11 0,12°	0,10 0,17°	0,10 0,28°	- -	
Kinidin glukonat	0,14 0,037°	0,12 0,06°	0,11 0,12°	0,10 0,17°	- -	- -	
Kinidin sulfat	0,14 0,041°	0,10 0,06°	0,08 0,08°	- -	- -	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Kinin bisulfat	0,09 0,029°	0,09 0,05°	0,09 0,10°	0,09 0,15°	- -	- -	
Kinin dihidroklorida	0,26 0,072°	0,23 0,12°	0,20 0,23°	0,19 0,33°	0,18 0,51°	0,18 0,52°	5,07% 5,07%
Kinin hidroklorida	0,16 0,043°	0,14 0,07°	0,13 0,14°	0,11 0,19°	- -	- -	
Kinin urea hidroklorida	0,26 0,073°	0,23 0,13°	0,22 0,25°	0,21 0,37°	- -	0,20 0,52°	4,5% 4,5%
Kiniofon	0,14 0,039°	0,13 0,07°	0,12 0,13°	0,11 0,20°	- -	- -	
Klindamisin fosfat	0,08 0,022°	0,08 0,04°	0,08 0,09°	0,08 0,14°	0,08 0,24°	0,08 0,52°	10,73% 10,73%
Kloramfenikol natrium suksinat	0,14 0,038°	0,14 0,07°	0,14 0,15°	0,13 0,23°	0,13 0,38°	0,13 0,52°	6,38% 6,38%
Kloramin-T	0,24 0,064°	0,23 0,12°	0,22 0,25°	0,22 0,38°	- -	0,22 0,52°	4,1% 4,1%
Klordiazepoksida hidroklorida	0,24 0,068°	0,22 0,12°	0,19 0,22°	0,18 0,31°	0,17 0,48°	0,16 0,52°	5,50% 5,50%
Klorfeniramin maleat	0,18 0,049°	0,17 0,08°	0,14 0,16°	0,12 0,22°	0,09 0,26°	- -	
Klorobutanol, hidrat	0,24 0,071°	- -	- -	- -	- -	- -	
Klorofil	0,14 0,037°	0,10 0,05°	0,08 0,08°	0,06 0,11°	0,05 0,15°	- -	
Klorokin fosfat	0,14 0,039°	0,14 0,08°	0,14 0,16°	0,14 0,24°	0,13 0,37°	0,13 0,52°	7,15% 7,15%
Klorokin sulfat	0,10 0,028°	0,09 0,05°	0,08 0,09°	0,07 0,12°	0,07 0,19°	- -	
2-Kloropropain hidroklorida	0,20 0,054°	0,20 0,10°	0,18 0,21°	- -	- -	- -	
Klorpromazin hidroklorida	0,18 0,052°	0,10 0,05°	0,06 0,06°	0,05 0,07°	0,03 0,10°	- -	
Klorsiklizin hidroklorida	0,24 0,068°	0,17 0,09°	0,12 0,13°	0,09 0,16°	0,07 0,20°	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Klortetrasiklin hidroklorida	0,10 0,030°	0,10 0,06°	0,10 0,12°	- -	- -	- -	
Klortetrasiklin sulfat	0,16 0,047°	0,13 0,07°	0,11 0,12°	0,10 0,17°	- -	- -	
Kodein fosfat	0,14 0,040°	0,14 0,07°	0,13 0,15°	0,13 0,22°	0,13 0,36°	0,12 0,52°	7,29% 7,29%
Kodein hidroklorida	0,16 0,045°	0,15 0,08°	0,15 0,17°	0,15 0,25°	- -	- -	
Kokain hidroklorida	0,16 0,047°	0,16 0,09°	0,16 0,17°	0,15 0,25°	0,14 0,41°	0,14 0,52°	6,33% 6,33%
Kompleks kalsium streptomisin klorida	0,20 0,057°	0,20 0,11°	0,19 0,21°	0,19 0,32°	0,18 0,52°	0,18 0,52°	5,0% 5,0%
Kromolin natrium	0,16 0,046°	0,14 0,08°	0,11 0,12°	0,09 0,14°	0,05 0,15°	- -	
Labetalol hidroklorida	0,20 0,059°	0,19 0,10°	- -	- -	- -	- -	
Laktosa	0,06 0,019°	0,07 0,04°	0,08 0,08°	0,08 0,13°	0,09 0,24°	0,09 0,52°	9,75% 9,75%
Levallorfan tartrat	0,13 0,036°	0,13 0,07°	0,13 0,14°	0,12 0,21°	0,12 0,32°	0,10 0,52°	9,40% 9,40%
Levobunolol hidroklorida	0,12 0,035°	0,12 0,07°	0,12 0,01°	0,12 0,21°	0,12 0,36°	- -	
Levorfanol tartrat	0,12 0,033°	0,12 0,06°	0,12 0,13°	0,12 0,20°	- -	- -	
Liapolat natrium	0,10 0,025°	0,09 0,05°	0,09 0,10°	0,09 0,15°	0,09 0,26°	0,09 0,52°	9,96% 9,96%
Lidokain hidroklorida	0,22 0,065°	0,22 0,12°	0,21 0,24°	0,21 0,35°	- -	0,20 0,52°	4,42% 4,42%
Linkomisin hidroklorida	0,16 0,045°	0,16 0,09°	0,15 0,17°	0,14 0,24°	0,14 0,40°	0,14 0,52°	6,60% 6,60%
Litium karbonat	1,06 0,303°	- -	- -	- -	- -	0,98 0,52°	0,92% 0,92%
Litium klorida	1,40 0,405°	- -	- -	- -	- -	1,40 0,52°	0,65% 0,65%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Lobelin hidroklorida	0,16 <i>0,047°</i>	0,16 <i>0,09°</i>	0,16 <i>0,17°</i>	- -	- -	- -	
Mafenida hidroklorida	0,27 <i>0,075°</i>	0,27 <i>0,15°</i>	0,27 <i>0,30°</i>	0,26 <i>0,44°</i>	- -	0,25 <i>0,52°</i>	3,55% 3,55%
Magnesium klorida	0,48 <i>0,136°</i>	0,45 <i>0,26°</i>	0,45 <i>0,51°</i>	- -	- -	0,45 <i>0,52°</i>	2,02% 2,02%
Magnesium sulfat	0,18 <i>0,049°</i>	0,17 <i>0,09°</i>	0,16 <i>0,17°</i>	0,15 <i>0,26°</i>	0,15 <i>0,41°</i>	0,14 <i>0,52°</i>	6,3% 6,3%
Magnesium sulfat, anhidrat	0,34 <i>0,093°</i>	0,32 <i>0,18°</i>	0,30 <i>0,34°</i>	0,29 <i>0,49°</i>	- -	0,28 <i>0,52°</i>	3,18% 3,18%
Manitol	0,16 <i>0,047°</i>	0,17 <i>0,09°</i>	0,17 <i>0,20°</i>	0,17 <i>0,30°</i>	0,18 <i>0,51°</i>	0,18 <i>0,52°</i>	5,07% 5,07%
Mefenesin	0,19 <i>0,055°</i>	0,19 <i>0,10°</i>	- -	- -	- -	- -	
Mefentermin sulfat	0,24 <i>0,069°</i>	0,22 <i>0,13°</i>	0,21 <i>0,24°</i>	0,20 <i>0,34°</i>	- -	0,19 <i>0,52°</i>	4,74% 4,74%
Menadiol natrium difosfat	0,27 <i>0,078°</i>	0,25 <i>0,14°</i>	0,23 <i>0,26°</i>	0,21 <i>0,37°</i>	- -	- -	
Menadion natrium bisulfit	0,20 <i>0,057°</i>	0,20 <i>0,11°</i>	0,19 <i>0,21°</i>	0,18 <i>0,31°</i>	0,18 <i>0,51°</i>	0,18 <i>0,52°</i>	5,07% 5,07%
Mepivakain hidroklorida	0,21 <i>0,060°</i>	0,21 <i>0,11°</i>	0,20 <i>0,23°</i>	0,20 <i>0,34°</i>	- -	0,20 <i>0,52°</i>	4,6% 4,6%
Merah kongo	0,05 <i>0,015°</i>	0,05 <i>0,03°</i>	0,05 <i>0,05°</i>	0,05 <i>0,09°</i>	0,05 <i>0,15°</i>	- -	
Merbromin	0,16 <i>0,044°</i>	0,14 <i>0,08°</i>	0,12 <i>0,13°</i>	0,11 <i>0,18°</i>	0,09 <i>0,27°</i>	- -	
Merkaptomerin natrium	0,19 <i>0,056°</i>	0,18 <i>0,10°</i>	0,18 <i>0,20°</i>	0,18 <i>0,30°</i>	0,17 <i>0,49°</i>	- -	
Merkurofilin	0,14 <i>0,042°</i>	0,13 <i>0,07°</i>	0,11 <i>0,12°</i>	0,10 <i>0,17°</i>	0,09 <i>0,26°</i>	- -	
Mersalil	0,14 <i>0,041°</i>	0,12 <i>0,06°</i>	0,11 <i>0,12°</i>	0,11 <i>0,18°</i>	0,10 <i>0,29°</i>	0,10 <i>0,52°</i>	9,06% 9,06%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Mesoridazin besilat	0,10 <i>0,024°</i>	0,07 <i>0,04°</i>	0,05 <i>0,05°</i>	0,04 <i>0,07°</i>	0,03 <i>0,08°</i>	- -	
Metadon hidroklorida	0,22 <i>0,060°</i>	0,18 <i>0,10°</i>	0,15 <i>0,17°</i>	0,14 <i>0,23°</i>	0,12 <i>0,34°</i>	0,10 <i>0,52°</i>	8,59% 8,59%
Metakolin bromida	0,29 <i>0,087°</i>	0,28 <i>0,16°</i>	0,26 <i>0,29°</i>	0,24 <i>0,42°</i>	- -	0,24 <i>0,52°</i>	3,77% 3,77%
Metakolin klorida	0,34 <i>0,099°</i>	0,32 <i>0,18°</i>	0,30 <i>0,38°</i>	0,28 <i>0,49°</i>	- -	0,28 <i>0,52°</i>	3,21% 3,21%
Metamfetamin hidroklorida	0,38 <i>0,112°</i>	0,37 <i>0,20°</i>	0,34 <i>0,38°</i>	- -	- -	0,33 <i>0,52°</i>	2,75% 2,75%
Metantelin bromida	0,22 <i>0,063°</i>	0,15 <i>0,08°</i>	0,11 <i>0,12°</i>	0,09 <i>0,15°</i>	0,07 <i>0,19°</i>	- -	
Metapirilen hidroklorida	0,20 <i>0,060°</i>	0,19 <i>0,11°</i>	0,18 <i>0,21°</i>	0,18 <i>0,30°</i>	0,17 <i>0,48°</i>	0,17 <i>0,52°</i>	5,35% 5,35%
Metaraminol bitartrat	0,20 <i>0,060°</i>	0,20 <i>0,11°</i>	0,19 <i>0,21°</i>	0,18 <i>0,30°</i>	0,17 <i>0,50°</i>	0,17 <i>0,52°</i>	5,17% 5,17%
Metdilazin hidroklorida	0,12 <i>0,035°</i>	0,10 <i>0,05°</i>	0,08 <i>0,08°</i>	0,06 <i>0,09°</i>	0,04 <i>0,11°</i>	- -	
Metenamin	0,22 <i>0,061°</i>	0,23 <i>0,12°</i>	0,24 <i>0,27°</i>	0,24 <i>0,41°</i>	- -	0,24 <i>0,52°</i>	3,68% 3,68%
Metilglukamin asetrisoat	0,09 <i>0,024°</i>	0,08 <i>0,04°</i>	0,08 <i>0,09°</i>	0,08 <i>0,13°</i>	0,08 <i>0,22°</i>	0,07 <i>0,52°</i>	12,12% 12,12%
Metiodal natrium	0,24 <i>0,068°</i>	0,24 <i>0,13°</i>	0,24 <i>0,27°</i>	0,24 <i>0,41°</i>	- -	0,24 <i>0,52°</i>	3,81% 3,81%
Metisilin natrium	0,18 <i>0,050°</i>	0,18 <i>0,09°</i>	0,17 <i>0,19°</i>	0,16 <i>0,28°</i>	0,15 <i>0,44°</i>	0,15 <i>0,52°</i>	6,00% 6,00%
Metitural natrium	0,26 <i>0,074°</i>	0,25 <i>0,14°</i>	0,24 <i>0,27°</i>	0,23 <i>0,40°</i>	- -	0,23 <i>0,52°</i>	3,85% 3,85%
Naepain hidroklorida	0,24 <i>0,067°</i>	0,22 <i>0,12°</i>	0,20 <i>0,23°</i>	0,19 <i>0,33°</i>	- -	0,18 <i>0,52°</i>	4,98% 4,98%
Nafazolin hidroklorida	0,30 <i>0,084°</i>	0,27 <i>0,15°</i>	0,25 <i>0,28°</i>	0,24 <i>0,41°</i>	- -	0,22 <i>0,52</i>	3,99% 3,99%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Nafsilin natrium	0,14 0,039°	0,14 0,07°	0,14 0,15°	0,13 0,21°	0,10 0,28°	- -	
Nalbufin hidroklorida	0,16 0,045°	0,15 0,08°	0,14 0,15°	- -	- -	- -	
Nalokson hidroklorida	0,14 0,042°	0,14 0,08°	0,14 0,15°	0,13 0,23°	0,13 0,36°	0,11 0,52°	8,07% 8,07%
Nalorfin hidroklorida	0,24 0,070°	0,21 0,12°	0,18 0,21°	0,17 0,28°	0,15 0,43°	0,24 0,52°	6,36% 6,36%
Naltrekson hidroklorida	0,17 0,047°	0,16 0,09°	0,15 0,17°	0,14 0,25°	- -	- -	
Natrium p-aminosalisilat	0,30 0,086°	0,29 0,16°	0,29 0,32°	0,28 0,47°	- -	0,27 0,52°	3,27% 3,27%
Natrium antimon tartrat	0,14 0,039°	0,13 0,07°	0,13 0,14°	0,12 0,20°	0,12 0,33°	0,11 0,52°	7,9% 7,9%
Natrium arsenat, dibasa	0,36 0,074°	0,25 0,14°	0,25 0,27°	0,24 0,41°	- -	0,24 0,52°	3,83% 3,83%
Natrium asetat	0,47 0,136°	0,46 0,26°	0,45 0,51°	- -	- -	0,45 0,52°	2,03% 2,03%
Natrium asetat, anhidrat	0,08 0,226°	0,77 0,44°	- -	- -	- -	0,76 0,52°	1,18% 1,18%
Natrium asetризоат	0,10 0,027°	0,10 0,05°	0,10 0,10°	0,10 0,16°	0,10 0,27°	0,09 0,52°	9,64% 9,64%
Natrium askorbat	0,34 0,097°	0,32 0,18°	0,30 0,35°	- -	- -	0,30 0,52°	2,99% 2,99%
Natrium benzoat	0,40 0,116°	0,40 0,23°	0,40 0,46°	- -	- -	0,40 0,52°	2,25% 2,25%
Natrium bifosfat, anhidrat	0,50 0,142°	0,46 0,26°	0,43 0,49°	- -	- -	0,43 0,52°	2,1% 2,1%
Natrium bifosfat, dihidrat	0,40 0,109°	0,36 0,20°	0,34 0,38°	- -	- -	0,32 0,52°	2,77% 2,77%
Natrium bifosfat monohidrat	0,45 0,128°	0,43 0,24°	0,41 0,47°	- -	- -	0,41 0,52°	2,21% 2,21%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Natrium bikarbonat	0,68 <i>0,197°</i>	0,65 <i>0,38°</i>	- -	- -	- -	0,65 <i>0,52°</i>	1,39% 1,39%
Natrium bismut tioglikolat	0,20 <i>0,055°</i>	0,19 <i>0,10°</i>	0,18 <i>0,20°</i>	0,18 <i>0,30°</i>	0,17 <i>0,49°</i>	0,17 <i>0,52°</i>	5,29% 5,29%
Natrium bisulfit	0,64 <i>0,186°</i>	0,61 <i>0,35°</i>	- -	- -	- -	0,60 <i>0,52°</i>	1,5% 1,5%
Natrium borat	0,48 <i>0,137°</i>	0,42 <i>0,24°</i>	0,37 <i>0,42°</i>	- -	- -	0,35 <i>0,52°</i>	2,6% 2,6%
Natrium bromida	0,58 <i>0,166°</i>	0,58 <i>0,32°</i>	- -	- -	- -	0,57 <i>0,52°</i>	1,6% 1,6%
Natrium folat	0,14 <i>0,040°</i>	0,12 <i>0,06°</i>	0,11 <i>0,12°</i>	0,10 <i>0,16°</i>	- -	- -	
Natrium fosfat	0,30 <i>0,086°</i>	0,29 <i>0,16°</i>	0,28 <i>0,32°</i>	0,27 <i>0,47°</i>	- -	0,27 <i>0,52°</i>	3,33% 3,33%
Natrium fosfat, dibasa dihidrat	0,44 <i>0,127°</i>	0,42 <i>0,24°</i>	0,41 <i>0,47°</i>	- -	- -	0,40 <i>0,52°</i>	2,23% 2,23%
Natrium fosfat, dibasa dodekahidrat	0,24 <i>0,064°</i>	0,22 <i>0,12°</i>	0,21 <i>0,24°</i>	0,21 <i>0,35°</i>	- -	0,20 <i>0,52°</i>	4,45% 4,45%
Natrium fosfat, kering	0,56 <i>1,159°</i>	0,53 <i>0,30°</i>	- -	- -	- -	0,51 <i>0,52°</i>	1,75% 1,75%
Natrium hipofosfit	0,68 <i>0,190°</i>	0,61 <i>0,35°</i>	- -	- -	- -	- -	
Natrium iodida	0,41 <i>0,113°</i>	0,39 <i>0,22°</i>	0,39 <i>0,44°</i>	- -	- -	0,38 <i>0,52°</i>	2,37% 2,37%
Natrium kakodilat	0,38 <i>0,104°</i>	0,32 <i>0,18°</i>	0,30 <i>0,33°</i>	- -	- -	0,27 <i>0,52°</i>	3,3% 3,3%
Natrium karbonat, anhidrat	0,74 <i>0,214°</i>	0,70 <i>0,40°</i>	- -	- -	- -	0,68 <i>0,52°</i>	1,32% 1,32%
Natrium karbonat, monohidrat	0,64 <i>0,183°</i>	0,60 <i>0,34°</i>	- -	- -	- -	0,58 <i>0,52°</i>	1,56% 1,56%
Natrium klorida	1,00 <i>0,289°</i>	- -	- -	- -	- -	1,00 <i>0,52°</i>	0,9% 0,9%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Natrium kolistimetat	0,16 0,045°	0,15 0,08°	0,14 0,16°	0,14 0,23°	0,13 0,38°	0,13 0,52°	6,85% 6,85%
Natrium laktat	0,58 0,164°	0,55 0,31°	- -	- -	- -	0,52 0,52°	1,72% 1,72%
Natrium lauril sulfat	0,10 0,029°	0,08 0,04°	0,07 0,06°	0,05 0,08°	- -	- -	
Natrium metabisulfit	0,70 0,206°	0,67 0,38°	- -	- -	- -	0,65 0,52°	1,38% 1,38%
Natrium nitrat	0,74 0,214°	0,68 0,39°	- -	- -	- -	0,66 0,52°	1,36% 1,36%
Natrium nitrit	0,86 0,248°	0,84 0,48°	- -	- -	- -	0,83 0,52°	1,08% 1,08%
Natrium nitroferisianida	0,30 0,086°	0,29 0,16°	0,28 0,32°	0,28 0,47°	- -	0,27 0,52°	3,30% 3,30%
Natrium propionat	0,62 0,177°	0,61 0,35°	- -	- -	- -	0,61 0,52°	1,47% 1,47%
Natrium risinoleat	0,10 0,033°	0,10 0,06°	0,10 0,11°	0,09 0,16°	0,09 0,25°	- -	
Natrium salisilat	0,38 0,106°	0,36 0,20°	0,36 0,41°	- -	- -	0,36 0,52°	2,53% 2,53%
Natrium sitrat	0,32 0,091°	0,31 0,17°	0,30 0,34°	0,30 0,51°	- -	0,30 0,52°	3,02% 3,02%
Natrium suksinat	0,32 0,092°	0,32 0,18°	0,31 0,36°	- -	- -	0,31 0,52°	2,9% 2,9%
Natrium sulfat	0,28 0,079°	0,26 0,14°	0,25 0,28°	0,23 0,40°	- -	0,23 0,52°	3,95% 3,95%
Natrium sulfat, anhidrat	0,58 0,165°	0,54 0,30°	- -	- -	- -	0,52 0,52°	1,78% 1,78%
Natrium sulfat, kering	0,72 0,204°	0,65 0,37°	- -	- -	- -	- -	
Natrium tartrat	0,33 0,098°	0,33 0,19°	0,33 0,38°	- -	- -	0,33 0,52°	2,72% 2,72%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Natrium tiosulfat	0,32 0,092°	0,31 0,18°	0,31 0,35°	- -	- -	0,30 0,52°	2,98% 2,98%
Neoarsfenamin	0,42 0,116°	0,40 0,22°	0,39 0,44°	- -	- -	0,39 0,52°	2,32% 2,32%
Neomisin sulfat	0,14 0,041°	0,12 0,06°	0,10 0,11°	0,09 0,15°	0,08 0,22°	- -	
Neostigmin bromida	0,23 0,065°	0,22 0,12°	0,20 0,23°	0,19 0,33°	- -	- -	
Neostigmin metil sulfat	0,22 0,056°	0,20 0,10°	0,18 0,30°	0,18 0,30°	0,17 0,50°	0,17 0,52°	5,22% 5,22%
Netilmisin sulfat	0,09 0,023°	0,07 0,04°	0,06 0,07°	0,06 0,10°	0,06 0,15°	- -	
Niketamida	0,20 0,053°	0,18 0,10°	0,17 0,19°	0,16 0,27°	0,15 0,44°	0,15 0,52°	5,94% 5,94%
Nikotinamida	0,30 0,083°	0,26 0,14°	0,23 0,26°	0,21 0,37°	- -	0,20 0,52°	4,49% 4,49%
Novobiosin natrium	0,10 0,025°	0,08 0,04°	0,08 0,08°	0,07 0,12°	0,07 0,19°	- -	
Oksasilin natrium	0,18 0,050°	0,17 0,09°	0,16 0,17°	0,15 0,25°	0,14 0,40°	0,14 0,52°	6,64% 6,64%
Oksikodon	0,16 0,043°	0,14 0,08°	0,14 0,15°	0,13 0,22°	0,13 0,36°	0,12 0,52°	7,4% 7,4%
Oksimetazolin hidroklorida	0,22 0,063°	0,22 0,12°	0,29 0,23°	0,19 0,33°	- -	0,18 0,52°	4,92% 4,92%
Oksimorfon hidroklorida	0,16 0,044°	0,16 0,08°	0,15 0,16°	0,14 0,24°	0,13 0,38°	- -	
Oksitetrasiklin hidroklorida	0,17 0,052°	0,14 0,08°	0,11 0,11°	0,08 0,14°	- -	- -	
Oksofenarsin hidroklorida	0,24 0,067°	0,24 0,13°	0,24 0,28°	0,24 0,42°	- -	0,24 0,52°	3,67% 3,67%
Oleandomisin fosfat	0,08 0,017°	0,08 0,03°	0,08 0,08°	0,08 0,12°	0,08 0,25°	0,08 0,52°	10,82% 10,82%
Orfenadrin sitrat	0,13 0,037°	0,13 0,07°	0,13 0,14°	0,12 0,20°	0,10 0,28°	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Pankuronium bromida	0,16 0,046°	0,13 0,07°	0,11 0,12°	0,10 0,17°	0,10 0,28°	- -	
Papaverin hidroklorida	0,10 0,028°	0,10 0,06°	0,10 0,12°	- -	- -	- -	
Paraldehida	0,25 0,071°	0,25 0,14°	0,25 0,28°	0,25 0,43°	- -	0,25 0,52°	3,65% 3,65%
Paretoksikain hidroklorida	0,20 0,058°	0,29 0,16°	- -	- -	- -	- -	
Pargilin hidroklorida	0,30 0,093°	0,29 0,16°	0,29 0,32°	0,28 0,49°	- -	0,28 0,52°	3,18% 3,18%
Pentazosin laktat	0,15 0,042°	0,15 0,08°	0,15 0,16°	0,15 0,25°	0,15 0,42°	- -	
Pentilenetetrazol	0,24 0,069°	0,22 0,12°	0,21 0,23°	0,19 0,33°	- -	0,18 0,52°	4,91% 4,91%
Pentobarbital natrium	0,26 0,076°	0,25 0,14°	0,24 0,27°	0,23 0,39°	- -	- -	
Pentolinium tartrat	0,18 0,050°	0,17 0,09°	0,16 0,18°	0,15 0,26°	0,15 0,44°	- -	
Perak nitrat	0,33 0,095°	0,33 0,19°	0,33 0,38°	- -	- -	0,33 0,52°	2,74% 2,74%
Perak protein, kuat	0,12 0,033°	0,08 0,04°	0,06 0,06°	0,05 0,08°	0,04 0,10°	- -	
Perak protein, lemah	0,17 0,047°	0,17 0,09°	0,17 0,18°	0,17 0,28°	0,16 0,47°	0,16 0,52°	5,51% 5,51%
Petidin hidroklorida	0,24 0,066°	0,22 0,12°	0,21 0,23°	0,20 0,34°	- -	0,19 0,52°	4,8% 4,8%
Pilokarpin hidroklorida	0,24 0,069°	0,24 0,13°	0,23 0,26°	0,22 0,38°	- -	0,22 0,52°	4,08% 4,08%
Pilokarpin nitrat	0,24 0,070°	0,23 0,13°	0,21 0,24°	0,20 0,35°	- -	- -	
Piperasilin natrium	0,11 0,032°	0,11 0,06°	0,11 0,12°	0,10 0,17°	- -	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Piperokain hidroklorida	0,22 0,066°	0,21 0,12°	0,19 0,22°	0,19 0,31°	0,17 0,49°	- -	
Piratazin hidroklorida	0,22 0,065°	0,17 0,09°	0,11 0,12°	0,08 0,14°	0,06 0,17°	- -	
Piridokain hidroklorida	0,24 0,072°	0,24 0,13°	- -	- -	- -	- -	
Piridoksin hidroklorida	0,41 0,118°	0,36 0,20°	0,32 0,36°	0,29 0,52°	- -	- -	
Piridostigmin bromida	0,22 0,062°	0,22 0,12°	0,22 0,25°	0,22 0,37°	- -	0,22 0,52	4,13% 4,13%
Pirilamin maleat	0,24 0,072°	0,18 0,10°	0,14 0,15°	0,11 0,19°	0,09 0,25°	- -	
Polietilen glikol 300	0,12 0,034°	0,12 0,06°	0,12 0,14°	0,12 0,21°	0,13 0,37°	0,13 0,52°	6,73% 6,73%
Polietilen glikol 400	0,08 0,022°	0,08 0,04°	0,09 0,09°	0,09 0,15°	0,09 0,27°	0,11 0,52°	8,50% 8,50%
Polietilen glikol 1500	0,06 0,015°	0,06 0,03°	0,07 0,07°	0,07 0,12°	0,07 0,21°	0,09 0,52°	10,00% 10,00%
Polietilen glikol 1540	0,02 0,005°	0,02 0,01°	0,02 0,02°	0,03 0,04°	0,03 0,09°	- -	
Polietilen glikol 4000	0,02 0,004°	0,02 0,00°	0,02 0,02°	0,02 0,03°	0,02 0,06°	- -	
Polimiksin B sulfat	0,10 0,033°	0,09 0,04°	0,07 0,07°	0,06 0,09°	0,04 0,13°	- -	
Polisorbat 80	0,02 0,005°	0,02 0,01°	0,02 0,02°	0,02 0,03°	0,02 0,05°	- -	
Polivinil alkohol (99% hidroksilat)	0,02 0,004°	0,02 0,00°	0,02 0,02°	0,02 0,03°	0,03 0,07°	- -	
Povidon	0,01 0,004°	0,01 0,00°	0,01 0,01°	0,01 0,01°	0,01 0,03°	- -	
Pralidoksim klorida	0,32 0,092°	0,32 0,18°	0,32 0,36°	- -	- -	0,32 0,52°	2,87% 2,87%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Pramoksin hidroklorida	0,18 0,056	0,18 0,10°	0,17 0,19°	0,15 0,25°	0,10 0,28°	- -	
Prilokain hidroklorida	0,22 0,062°	0,22 0,12°	0,22 0,25°	0,22 0,37°	- -	0,22 0,52°	4,18% 4,18%
Probarbital natrium	0,38 0,110°	0,32 0,18°	0,30 0,35°	0,29 0,50°	- -	0,29 0,52°	3,1% 3,1%
Prokain hidroklorida	0,24 0,065°	0,21 0,12°	0,20 0,22°	0,19 0,32°	0,18 0,51°	0,18 0,52°	5,05% 5,05%
Prokainamida hidroklorida	0,24 0,071°	0,22 0,12°	0,20 0,23°	0,19 0,33°	0,17 0,50°	- -	
Proklorperazin edisilat	0,08 0,020°	0,06 0,03°	0,05 0,04°	0,03 0,05°	0,02 0,06°	- -	
Promazin hidroklorida	0,18 0,050°	0,13 0,07°	0,09 0,10°	0,07 0,11°	0,05 0,13°	- -	
Prometazin hidroklorida	0,28 0,084°	0,18 0,11°	0,12 0,15°	0,10 0,18°	0,07 0,22°	- -	
Propanolol hidroklorida	0,20 0,060°	0,20 0,12°	0,20 0,23°	- -	- -	- -	
Propantelin bromida	0,11 0,032°	0,11 0,06°	- -	- -	- -	- -	
Proparakain hidroklorida	0,16 0,044°	0,15 0,08°	0,15 0,16°	0,14 0,24°	0,13 0,38°	0,12 0,52°	7,46% 7,46%
Propilen glikol	0,44 0,126°	0,43 0,25°	0,43 0,49°	- -	- -	0,43 0,52°	2,10% 2,10%
Propiomazin hidroklorida	0,18 0,050°	0,15 0,08°	0,12 0,13°	0,10 0,16°	0,08 0,21°	- -	
Propoksikain hidroklorida	0,22 0,063°	0,19 0,11°	0,17 0,19°	0,16 0,28°	0,15 0,42°	- -	
Raksa(II) klorida	0,14 0,038°	0,13 0,07°	0,12 0,14°	0,12 0,20°	0,10 0,33°	- -	
Raksa(II) sianida	0,16 0,047°	0,15 0,08°	0,15 0,16°	0,14 0,23°	0,13 0,38°	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Ranitidin hidroklorida	0,20 0,057°	0,18 0,10°	0,17 0,19°	0,16 0,27°	0,15 0,42°	- -	
Rasefedrin hidroklorida	0,32 0,093°	0,31 0,17°	0,30 0,34°	0,30 0,51°	- -	0,29 0,52°	3,07% 3,07%
Resorsinol	0,28 0,082°	0,28 0,16°	0,28 0,31°	0,27 0,47°	- -	0,27 0,52°	3,3% 3,3%
Riboflavin natrium fosfat	0,08 0,022°	0,08 0,04°	0,08 0,09°	0,08 0,15°	- -	- -	
Ritodrin hidroklorida	0,21 0,062°	0,20 0,11°	0,18 0,21°	0,18 0,30°	0,16 0,46°	- -	
Rolitetrasiklin	0,11 0,032°	0,11 0,06°	0,10 0,11°	0,09 0,15°	0,07 0,20°	- -	
Rose bengal	0,08 0,022°	0,07 0,04°	0,07 0,08°	0,07 0,12°	0,07 0,19°	0,06 0,52°	14,9% 14,9%
Rose bengal B	0,08 0,022°	0,08 0,04°	0,08 0,08°	0,08 0,15°	0,08 0,21°	- -	
Saralasin asetat	0,10 0,028°	0,09 0,05°	0,08 0,09°	0,08 0,13°	0,08 0,18°	- -	
Sefaloridin	0,09 0,023°	0,07 0,04°	0,06 0,07°	0,06 0,10°	0,05 0,14°	- -	
Sefalotin natrium	0,18 0,050°	0,17 0,09°	0,16 0,17°	0,15 0,25°	0,14 0,40°	0,13 0,52°	6,80% 6,80%
Sefamandol nafat	0,16 0,045°	0,14 0,07°	0,12 0,13°	0,11 0,18°	0,10 0,29°	- -	
Sefapiridin natrium	0,14 0,038°	0,13 0,07°	0,13 0,14°	0,13 0,22°	0,12 0,36°	0,11 0,52°	7,80% 7,80%
Sefazolin natrium	0,14 0,042°	0,13 0,07°	0,12 0,13°	0,11 0,19°	0,11 0,30°	- -	
Sefoksitin natrium	0,18 0,050°	0,16 0,09°	0,15 0,16°	0,14 0,23°	0,13 0,38°	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Sefotaksim natrium	0,16 0,046°	0,15 0,08°	0,14 0,15°	0,13 0,22°	0,12 0,35°	- -	
Seforanida	0,14 0,040°	0,12 0,06°	- -	- -	- -	- -	
Seftazidim pentahidrat	0,09 0,022°	- -	- -	- -	- -	- -	
Seftizoksim natrium	0,16 0,045°	0,15 0,08°	0,14 0,15°	0,13 0,22°	0,12 0,35°	- -	
Seftriakzon natrium	0,14 0,040°	0,13 0,07°	0,13 0,14°	0,12 0,21°	0,12 0,33°	- -	
Sefuroksim natrium	0,13 0,037°	0,13 0,07°	0,13 0,15°	0,13 0,22°	0,13 0,36°	- -	
Sekobarbital natrium	0,25 0,071°	0,24 0,13°	0,23 0,27°	0,23 0,40°	- -	0,23 0,52°	3,90% 3,90%
Strimonium bromida	0,10 0,030°	0,09 0,05°	0,09 0,10°	0,09 0,14°	0,08 0,23°	- -	
Siklizin hidroklorida	0,20 0,060°	- -	- -	- -	- -	- -	
Siklofosfamida	0,10 0,031°	0,10 0,06°	0,10 0,12°	- -	- -	- -	
Siklometikain sulfat	0,16 0,046°	0,13 0,07°	0,11 0,12°	0,10 0,16°	0,09 0,24°	- -	
Siklopentamin hidroklorida	0,36 0,104°	0,36 0,20°	0,35 0,39°	- -	- -	0,34 0,52°	2,68% 2,68%
Siklopentolat hidroklorida	0,22 0,061°	0,20 0,11°	0,19 0,21°	0,18 0,31°	0,17 0,49°	0,17 0,52°	5,3% 5,3%
Sinefrin tartrat	0,18 0,048°	0,17 0,09°	0,16 0,19°	0,16 0,28°	0,16 0,45°	0,16 0,52°	5,83% 5,83%
Sitarabin	0,11 0,034°	0,11 0,06°	0,11 0,13°	0,11 0,19°	0,11 0,31°	0,10 0,52°	8,92% 8,92%
Skopolamin hidrobromida	0,12 0,034°	0,12 0,06°	0,12 0,13°	0,12 0,20°	0,12 0,33°	0,11 0,52°	7,85% 7,85%
Skopolamin metil nitrat	0,18 0,049°	0,16 0,09°	0,15 0,17°	0,14 0,24°	0,13 0,38°	0,13 0,52°	6,95% 6,95%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Sorbitol hemihidrat	0,16 0,045°	0,16 0,09°	0,16 0,19°	0,16 0,28°	0,16 0,48°	0,16 0,52°	5,48% 5,48%
Sparteïn sulfat	0,10 0,030°	0,10 0,05°	0,10 0,11°	0,10 0,16°	0,10 0,27°	0,10 0,52°	9,46% 9,46%
Spektinomisin hidroklorida	0,16 0,045°	0,16 0,09°	0,16 0,18°	0,16 0,28°	0,16 0,46°	0,16 0,52°	5,66% 5,66%
Stibamin glukosida	0,16 0,046°	0,14 0,07°	0,12 0,14°	0,11 0,19°	- -	- -	
Stibofen	0,20 0,059°	0,18 0,10°	0,19 0,19°	0,16 0,28°	0,15 0,43°	- -	
Streptomisin hidroklorida	0,18 0,050°	0,17 0,09°	0,17 0,19°	0,16 0,28°	0,16 0,45°	- -	
Streptomisin sulfat	0,08 0,020°	0,07 0,03°	0,07 0,07°	0,06 0,10°	0,06 0,17°	- -	
Streptozosin	0,14 0,041°	0,13 0,07°	0,12 0,14°	0,12 0,21°	0,12 0,35°	- -	
Strikhnin hidroklorida	0,20 0,060°	0,18 0,09°	0,14 0,16°	- -	- -	- -	
Strikhnin nitrat	0,12 0,035°	0,12 0,06°	- -	- -	- -	- -	
Sukrosa	0,08 0,023°	0,08 0,04°	0,09 0,09°	0,09 0,15°	0,09 0,26°	0,10 0,52°	9,25% 9,25%
Suksinilkolin klorida	0,20 0,059°	0,20 0,11°	0,20 0,23°	0,20 0,35°	- -	0,20 0,52°	4,48% 4,48%
Sulbaktam natrium	0,24 0,070°	0,24 0,14°	0,24 0,27°	0,24 0,41°	- -	0,24 0,52°	3,75% 3,75%
Sulfadiazin natrium	0,26 0,073°	0,24 0,13°	0,23 0,26°	0,22 0,38°	- -	0,21 0,52°	4,24% 4,24%
Sulfamerazin natrium	0,24 0,069°	0,23 0,13°	0,22 0,24°	0,21 0,36°	- -	0,20 0,52°	4,53% 4,53%
Sulfametazin natrium	0,22 0,066°	0,21 0,12°	0,20 0,22°	0,19 0,32°	0,18 0,51°	- -	
Sulfapiridin natrium	0,26 0,073°	0,23 0,13°	0,22 0,24°	0,21 0,35°	- -	0,20 0,52°	4,55% 4,55%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1.00%	2.00%	3.00%	5.00%		
Sulfatiazol natrium	0,23 0,067°	0,22 0,12°	0,21 0,23°	0,20 0,34°	- -	0,19 0,52°	4,82% 4,82%
Sulfisoksazol dietanolamin	0,20 0,059°	0,18 0,10°	0,16 0,18°	0,15 0,26°	- -	- -	
Sulfobromoftalein natrium	0,07 0,019°	0,06 0,03°	0,05 0,06°	0,05 0,08°	0,04 0,12°	- -	
Suramin natrium	0,10 0,030°	0,10 0,05°	0,10 0,11°	0,10 0,16°	0,10 0,27°	- -	
Tembaga(II) sulfat	0,20 0,054°	0,18 0,09°	0,16 0,17°	0,15 0,25°	0,14 0,39°	0,13 0,52°	6,85% 6,85%
Tembaga(II) sulfat, anhidrat	0,30 0,084°	0,27 0,15°	0,25 0,28°	0,23 0,39°	- -	0,22 0,52°	4,09% 4,09%
Teofilin	0,10 0,028°	- -	- -	- -	- -	- -	
Teofilin natrium glisinat	0,32 0,090°	0,31 0,18°	0,31 0,35°	0,31 0,35°	- -	0,31 0,52°	2,94% 2,94%
Terbutalin sulfat	0,14 0,042°	0,14 0,08°	0,14 0,16°	0,14 0,23°	0,13 0,39°	0,13 0,52°	6,75% 6,75%
Tetraetilamonium bromida	0,36 0,098°	0,33 0,18°	0,30 0,34°	0,28 0,49°	- -	0,28 0,52°	3,17% 3,17%
Tetraetilamonium klorida	0,36 0,100°	0,34 0,19°	0,33 0,38°	- -	- -	0,33 0,52°	2,67% 2,67%
Tetrahidrazolin hidroklorida	0,30 0,090°	0,28 0,16	0,25 0,28°	0,23 0,40°	- -	- -	
Tetrakain hidroklorida	0,20 0,062°	0,18 0,10°	0,17 0,18°	0,15 0,26°	0,12 0,35°	- -	
Tetrasiklin hidroklorida	0,16 0,046°	0,14 0,07°	0,12 0,12°	0,10 0,17°	- -	- -	
Tiamin hidroklorida	0,26 0,074°	0,25 0,13°	0,23 0,26°	0,22 0,37°	- -	0,21 0,52°	4,24% 4,24%
Tietilperazin maleat	0,10 0,030°	0,09 0,05°	0,08 0,08°	0,07 0,11°	0,05 0,15°	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Timolol maleat	0,14 0,038°	0,13 0,07°	0,12 0,14°	- -	- -	- -	
Tiopental natrium	0,28 0,079°	0,27 0,15°	0,27 0,30°	0,26 0,44°	- -	0,26 0,52°	3,50% 3,50%
Tiopropazat dihidroklorida	0,20 0,053°	0,16 0,09°	0,12 0,13°	0,10 0,17°	0,08 0,22°	- -	
Tioridazin hidroklorida	0,06 0,015°	0,05 0,02°	0,04 0,04°	0,03 0,05°	0,03 0,07°	- -	
Tiosianat natrium	0,17 0,205°	0,17 0,41°	- -	- -	- -	0,17 0,52°	1,27% 1,27%
Tiotepa	0,16 0,045°	0,16 0,09°	0,16 0,18°	0,16 0,27°	0,16 0,46°	0,16 0,52°	5,67% 5,67%
Tobramin	0,08 0,019°	0,07 0,03°	0,07 0,07°	0,07 0,11°	0,06 0,18°	- -	
Tolazolin hidroklorida	0,36 0,107°	0,34 0,19°	0,31 0,35°	0,30 0,51	- -	0,30 0,52	3,05% 3,05%
Tribromoetanol	0,06 0,015°	0,05 0,03°	0,05 0,05°	- -	- -	- -	
Tridihexetil klorida	0,16 0,047°	0,16 0,09°	0,16 0,19°	0,16 0,28°	0,16 0,46°	0,16 0,52°	5,62% 5,62%
Trietanolamin	0,20 0,058°	0,21 0,12°	0,22 0,25°	0,22 0,38°	- -	0,22 0,52°	4,05% 4,05%
Trifluoperazin dihidroklorida	0,18 0,052°	0,18 0,10°	- -	- -	- -	- -	
Tiflupromazin hidroklorida	0,10 0,031°	0,09 0,05°	0,05 0,06°	0,04 0,07°	0,03 0,09°	- -	
Trimeprazin tartrat	0,10 0,023°	0,06 0,03°	0,04 0,04°	0,03 0,05°	0,02 0,06°	- -	
Trimetadion	0,23 0,069°	0,23 0,13°	0,22 0,25°	0,22 0,37°	- -	0,21 0,52°	4,22% 4,22%
Trimetafan kamsilat	0,12 0,033°	0,10 0,06°	0,10 0,11°	0,09 0,15°	0,09 0,24°	- -	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida					Pada kadar Isoosmotik	
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Trimetobenzamida hidroklorida	0,12 0,033°	0,10 0,06°	1,10 0,10°	0,09 0,15°	0,08 0,23°	- -	
Trinatrium edetat (monohidrat)	0,29 0,079°	0,29 0,15°	0,28 0,31°	0,27 0,47°	- -	0,27 0,52°	3,31% 3,31%
Triparsamida	0,20 0,057°	0,20 0,11°	0,20 0,22°	0,20 0,33°	- -	0,19 0,52°	4,62% 4,62%
Tripelenamin hidroklorida	0,38 0,110°	0,30 0,17°	0,24 0,26°	0,20 0,35°	- -	- -	
Trometamin	0,26 0,075°	0,26 0,15°	0,26 0,30°	0,26 0,45°	- -	0,26 0,52°	3,41% 3,41%
Tropakokain hidroklorida	0,30 0,085°	0,25 0,14°	0,22 0,25°	0,20 0,34°	- -	0,18 0,52°	4,92% 4,92%
Tropikamida	0,10 0,030°	0,09 0,05°	- -	- -	- -	- -	
Tuaminohepatana sulfat	0,28 0,078°	0,27 0,15°	0,27 0,30°	0,27 0,46°	- -	0,26 0,52°	3,40% 3,40%
Tubokurarin klorida	0,14 0,042°	0,13 0,07°	0,11 0,12°	0,10 0,17°	0,09 0,26°	- -	
Urea	0,55 0,158°	0,52 0,30°	- -	- -	- -	0,52 0,52°	1,73% 1,73%
Uretan	0,31 0,089°	0,31 0,17°	0,31 0,35°	- -	- -	0,31 0,52°	2,93% 2,93%
Uridin	0,12 0,035°	0,12 0,06°	0,12 0,13°	0,12 0,20°	0,12 0,33°	0,11 0,52°	8,18% 8,18%
Valetamat bromida	0,16 0,044°	0,15 0,08°	0,15 0,16°	0,14 0,23°	0,11 0,32°	- -	
Vankomisin hidroklorida	0,06 0,015°	0,05 0,02°	0,04 0,04°	0,04 0,06°	0,04 0,09°	- -	
Verapamil hidroklorida	0,16 0,044°	0,13 0,07°	0,10 0,12°	0,09 0,15°	0,07 0,20°	- -	
Vinbarbital natrium	0,26 0,074°	0,26 0,14°	0,26 0,29°	0,25 0,44°	- -	0,25 0,52°	3,55% 3,55%

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						Pada kadar Isoosmotik
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%		
Vindesin sulfat	0,10 0,024°	0,08 0,04°	0,08 0,08°	0,07 0,12°	0,07 0,19°	- -	
Viomisin sulfat	0,08 0,025°	0,08 0,04°	0,07 0,08°	0,07 0,12°	0,07 0,19°	- -	
Warfarin natrium	0,18 0,049°	0,17 0,09°	0,16 0,18°	0,15 0,26°	0,15 0,43°	0,15 0,52°	6,10% 6,10%
Xilometazolin hidroklorida	0,22 0,065°	0,21 0,12°	0,20 0,23°	0,20 0,31°	- -	0,19 0,52°	4,68% 4,68%
Zink p-fenosulfonat	0,18 0,053°	0,18 0,10°	0,18 0,19°	0,17 0,29°	0,17 0,48°	- -	
Zink klorida	0,66 0,190°	0,61 0,35°	- -	- -	- -	- -	
Zink sulfanilat	0,22 0,066°	0,21 0,12°	0,20 0,22°	0,19 0,32°	0,18 0,51°	- -	
Zink sulfat	0,16 0,045°	0,15 0,08°	0,14 0,15°	0,13 0,22°	0,12 0,35°	0,12 0,52°	7,65% 7,65%
Zink sulfat, kering	0,24 0,072°	0,23 0,13°	0,22 0,25°	0,21 0,36°	- -	0,20 0,52°	4,52% 4,52%



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

[Signature]
NAFSIAH MBOI

INDEKS

INDEKS

A

- Absorbable Surgical Suture, 215
Absorbent Cotton Gauze, 630
Acacia Gum Powder, 511
Acebutolol Hydrochloride Capsule, 171
Acebutolol Hydrochloride Tablet, 172
Acebutolol Hydrochloride, 169
Acetaminophen Oral Solution, 999
Acetaminophen Oral Suspension, 1000
Acetaminophen Tablet, 1001
Acetaminophen, 998
Acetazolamide for Injection, 175
Acetazolamide Tablet, 174
Acetazolamide, 173
Acetic Acid, 143
Acetone, 179
Acetophenazine Maleate, 178
Acetylcholine Chloride, 175
Acetylcysteine Solution, 177
Acetylcysteine, 176
Acetylsalicylic Acid Tablet Buffered, 146
Acetylsalicylic Acid Tablet Delayed-Release, 148
Acetylsalicylic Acid Tablet Effervescent, 148
Acetylsalicylic Acid Tablet, 145
Acetylsalicylic Acid, 144
Activated Charcoal, 137
Acyclovir Cream, 181
Acyclovir Ointment, 181
Acyclovir Tablet, 182
Acyclovir, 180
Adenin Sulfat P, 1682
Adeps Lanae, 760
Aerosol, 45
Aerosol, 45
Agar P, 1682
Agar, 63
Agar-Agar, 63
Air Amonia P, 1682
Air Bebas Amonia dan Karbondioksida P, 1682
Air Bebas Amonia P, 1682
Air Bebas Karbon Dioksida P, 1682
Air Bermorfin LP, 1682
Air Brom LP, 1682
Air Kemurnian Tinggi P, 1682
Air Kloroform LP, 1682
Air Murni, 63
Air Steril Untuk Injeksi, 64
Air Suling P, 1682
Air untuk Injeksi P, 1682
Akar Ipeka, 65
Akar Manis, 69
Akar Pule Pandak, 66
Akrilamida P, 1682
Akseroftol, 71
Albendazol, 71
Albendazole, 71
Albumin Manusia, 72
Albumin Plasma Sapi P, Kering, 1682
Albumin Sapi P, 1682
Albumin Serum P, 1682
Albumin, 72
Albumin, Larutan P, 1682
Albuterol Sulfat, 1122
Albuterol, 1120
Alcohol Absolute, 400
Alcohol, 399
Alendronat Natrium, 75
Alendronate Sodium, 75
Alendronic Acid Tablet, 138
Alfa Tokoferol Asetat, 79
Alfa Tokoferol, 77
Alfanaftol P, 1682
Alginate Acid, 139
Alkohol P, 1683
Allopurinole Tablet, 83
Allopurinole, 83
Aloe, 80
Aloksiprin, 81
Alopirinol, 83
Aloxiprine Tablet, 82
Aloxiprine, 81
Alprazolam Tablet, 85
Alprazolam, 84
Alprenolol Hidroklorida, 86
Alprenolol Hydrochloride Tablet, 87
Alprenolol Hydrochloride, 86
Alumina and Magnesia Carbonate Oral Suspension, 89
Alumina and Magnesia Oral Suspension, 88
Alumina and Magnesia Tablet, 89
Alumina and Magnesium Carbonate Tablet, 90
Alumina and Magnesium Trisilicate Oral Suspension, 92
Alumina And Magnesium Trisilicate Tablet, 92
Alumina Anhidrat P, 1683
Alumina P, 1683
Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Chewable Tablet, 94
Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Oral Suspension, 93
Alumina, Magnesia and Simethicone Chewable Tablet, 97
Alumina, Magnesia and Simethicone Oral Suspension, 95
Aluminium Hidroksida Gel P, 1683
Aluminium Hydroxide Dried Gel, 99
Aluminium Hydroxide Gel, 98
Aluminium Kalium Sulfat, 100
Aluminium Klorida P, 1683
Aluminium Oksida Tercuci Asam P, 1683
Aluminium P, 1683
Aluminium Sulfat P, 1683
Aluminum Potassium Sulfate, 100
Amantadin Hidroklorida, 101
Amantadine Hydrochloride, 101
Amfetamin Sulfat, 102
Amfoterisin B untuk Injeksi, 105
Amfoterisin B, 104
Amikacin Sulphate Injection, 108
Amikacin Sulphate, 107
Amikacin, 106
Amikasin Sulfat, 107
Amikasin, 106
Amil Alkohol P, 1683
Amilorida Hidroklorida, 108
Amiloride Hydrochloride Tablet, 109
Amiloride Hydrochloride, 108
Amilum Larut P, 1683
4-Aminoantipirin P, 1683
Aminocaproic Acid Tablet, 141
Aminocaproic Acid, 140
Aminofenazon LP, 1683
4-Aminofenazon P, 1683
Aminofilin, 111
2-Amino-5-Klorobenzofenon P, 1683
Aminophyline Injection, 112
Aminophyline Tablet, 112
Aminophyline, 111
Aminosalicylate Sodium Tablet, 904
Aminosalicylic Acid, 142
Amitriptilin Hidroklorida, 113
Amitriptyline Hydrochloride Tablet, 115
Amitriptyline Hydrochloride, 113
Amlodipin Besilat, 116
Amlodipine Besylate, 116
Ammonia, 127
Ammonium Chloride, 128
Amobarbital, 117
Amodiaquin Hidroklorida, 118
Amodiaquin Hydrochloride Tablet, 119
Amodiaquine Hydrochloride, 118
Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral, 126
Amoksisilin Natrium, 123
Amoksisilin Untuk Suspensi Oral, 123
Amoksisilin, 120
Amonia LP, 1683
Amonia, 127
Amonium Asetat LP, 1683
Amonium Asetat P, 1683
Amonium Besi(III) Sulfat LP, 1683
Amonium Bikarbonat P, 1683
Amonium Dihidrogen Fosfat P, 1683
Amonium Etanol LP, 1684
Amonium Format P, 1684
Amonium Fosfat Dibasa P, 1684
Amonium Fosfat Monobasa P, 1684
Amonium Fosfat P, 1684
Amonium Hidrogen Karbonat, 1684
Amonium Hidroksida P, 1684
Amonium Karbonat LP, 1684

- Amonium Karbonat P, 1684
Amonium Klorida P, 1684
Amonium Klorida, 128
Amonium Metavanadat P, 1684
Amonium Molibdat LP, 1684
Amonium Molibdat P, 1684
Amonium Molibdat, Pereaksi, 1684
Amonium Nitrat P, 1684
Amonium Oksalat LP, 1684
Amonium Oksalat P, 1684
Amonium Persulfat P, 1684
Amonium Reineckat P, 1684
Amonium Sitrat Dibasa P, 1684
Amonium Sitrat LP, 1684
Amonium Sulfamat P, 1684
Amonium Sulfat P, 1684
Amonium Sulfida LP, 1684
Amonium Tiosianat 0,1 N LV, 1752
Amonium Tiosianat LP, 1685
Amonium Tiosianat P, 1685
Amonium Vanadat P, 1685
Amoxicillin and Potassium
Clavulanate for Oral Suspension,
126
Amoxicillin and Potassium
Clavulanate Tablet, 125
Amoxicillin Capsule, 121
Amoxicillin for Oral Suspension, 123
Amoxicillin Sodium, 123
Amoxicillin Tablet, 121
Amoxicillin, 120
Amphetamine Sulphate Injection, 103
Amphetamine Sulphate Tablet, 103
Amphetamine Sulphate, 102
Amphotericin B for Injection, 105
Amphotericin B Ointment, 105
Amphotericin B, 104
Ampicilin Sodium, 132
Ampicillin and Sulbactam for
Injection, 133
Ampicillin Capsule, 129
Ampicillin for Injection, 131
Ampicillin for Oral Suspension, 131
Ampicillin Tablet, 130
Ampicillin, 128
Ampisilin dan Sulbaktam untuk
Injeksi, 133
Ampisilin Natrium, 132
Ampisilin untuk Injeksi, 131
Ampisilin untuk Suspensi Oral, 131
Ampisilin, 128
Amylum Manihot, 1003
Amylum Maydis, 1003
Amylum Oryzae, 1002
Amylum Solani, 1003
Amylum Triticum, 1002
Analisis Termal, 1491
Anhidrat Asetat P, 1685
Anhidrida Asetat-Dioksan LP, 1685
Anhidrida Ftalat P, 1685
Anhidrida Perosmat P, 1685
Anhydrous Dibasic Calcium
Phosphate, 597
Anhydrous Lactose, 752
Anilin P, 1685
Anisaldehyda P, 1685
Anise Oil, 878
Anisi Fructus, 258
Anisol P, 1685
Antalgin, 844
Antazolin Hidroklorida, 135
Antazoline Hydrochloride, 135
Antihemophily Fraction Factor VIII,
472
Antimon Triklorida P, 1685
Antimon(III) Klorida LP, 1685
Antimon(III) Klorida P, 1685
Antipirine, 135
Antipyrine, 135
Antitoksin Botulinum, 562
Antitoksin Difteri, 563
Antitoksin Tetanus, 564
Antron LP, 1685
Antron P, 1685
Apomorfine Hidroklorida, 136
Apomorphine Hydrochloride, 136
Aprotinin P, 1685
Arakhidik Alkohol P, 1685
Arang Aktif P, 1685
Arang Jerap, 137
Argon P, 1685
Arsen Trioksida P, 1685
Asam (Etilendinitril) Tetraasetat P,
1688
Asam α -Metoksifenilasetat LP, 1690
Asam α -Metoksifenilasetat P, 1690
Asam 1,2,4-Aminonaftholsulfonat P,
1686
Asam 2-Etilheksanoat P, 1688
Asam 3,5-Dinitrobenzoat P, 1687
Asam 3-Aminosalisilat P, 1687
Asam 4-Amino-3-Hidroksi-1-
Naftalensulfonat P, 1686
Asam Adipat P, 1686
Asam Alginat, 139
Asam Aminoasetat P, 1686
Asam Aminohipurat LP, 1686
Asam Aminokaproat, 140
Asam Aminonaftholsulfonat LP, 1687
Asam Aminosalisilat, 142
Asam Asetat Encer P, 1687
Asam Asetat Glasial P, 1687
Asam Asetat Glasial, 144
Asam Asetat P, 1687
Asam Asetat, 143
Asam Asetilsalisilat, 144
Asam Askorbat P, 1687
Asam Askorbat, 149
Asam Benzoat P, 1687
Asam Benzoat, 151
Asam Bis (2-Etilheksil)Fosfat P, 1687
Asam Borat LP, 1687
Asam Borat P, 1687
Asam Bromida P, 1687
Asam Diazobenzenesulfonat LP, 1687
Asam DI-10-Kamfersulfonat P, 1689
Asam Edetat P, 1687
Asam Fenoldisulfonat LP, 1688
Asam Flourida P, 1688
Asam Folat P, 1688
Asam Folat, 153
Asam Format 96% P, 1688
Asam Format Anhidrat P, 1689
Asam Format P, 1688
Asam Fosfat P, 1689
Asam Fosfat, 155
Asam Fosfomolibdat LP, 1689
Asam Fosfomolibdat P, 1689
Asam Ftalat P, 1689
Asam Fusidat, 155
Asam Heptansulfonat P, 1689
Asam Hipofosfit P, 1689
Asam Iodat P, 1689
Asam Iodida P, 1689
Asam Kalkonkarboksilat Campur P,
1689
Asam Kalkonkarboksilat P, 1689
Asam Klorida 1 N LV, 1752
Asam Klorida Bertimah P, 1689
Asam Klorida Encer P, 1689
Asam Klorida Metanol 0,5 N LV, 1752
Asam Klorida P, 1689
Asam Klorida, 156
Asam Klorida-Etanol LP, 1689
Asam Klorida-Metanol LP, 1689
Asam Kloroasetat P, 1689
Asam Kloroplatinat P, 1689
Asam Kolat P, 1689
Asam Kromotropat LP, 1690
Asam Kromotropat P, 1690
Asam Laktat P, 1690
Asam Mefenamat, 156
Asam Metafosfat P, 1690
Asam Metafosfat-Asetat LP, 1690
Asam Metanosulfonat P, 1690
Asam Molibdat P, 1690
Asam Nalidiksate, 159
Asam N-Asetilneuraminat P, 1687
Asam Nitrat 1 N LV, 1752
Asam Nitrat Berasap P, 1690
Asam Nitrat Encer P, 1690
Asam Nitrat P, 1690
Asam Nitrat, 160
Asam Nitrilotriasetat P, 1690
Asam Oksalat LP, 1690
Asam Oksalat P, 1690
Asam Ortofosfat P, 1690
Asam Osmat P, 1690
Asam P-Aminobenzoat P, 1686
Asam P-Aminohipurat P, 1686
Asam Pentanoat P, 1690
Asam Perklorat 0,1 N LV, 1753
Asam Perklorat Dioksan 0,1 N LV,
1753
Asam Perklorat P, 1690
Asam Perklorat P, 60%, 1690
Asam P-Hidroksibenzoat P, 1689
Asam Pikrat LP, 1690
Asam Pikrat P, 1690
Asam Pikrolonat P, 1690
Asam P-Toluat P, 1692
Asam P-Toluensulfonat LP, 1692
Asam P-Toluensulfonat P, 1692
Asam Retinoat, 161
Asam Salisilat P, 1690
Asam Salisilat, 163
Asam Selenit P, 1690

Asam Silikat P, 1691
Asam Sitrat Anhidrat P, 1691
Asam Sitrat P, 1691
Asam Sitrat, 164
Asam Sorbat, 165
Asam Sulfamat P, 1691
Asam Sulfanilat P, 1691
Asam Sulfat 1 N LV, 1753
Asam Sulfat Bebas Nitrogen P, 1691
Asam Sulfat Berasap P, 1691
Asam Sulfat Encer P, 1691
Asam Sulfat Etanol 0,5 N LV, 1753
Asam Sulfat Etanol LP, 1691
Asam Sulfat LP, 1691
Asam Sulfat P, 1691
Asam Sulfat, 165
Asam Sulfat-Formaldehida LP, 1691
Asam Sulfida P, 1691
Asam Sulfit P, 1691
Asam Sulfosalisilat P, 1691
Asam Tanat LP, 1692
Asam Tanat P, 1691
Asam Tartrat P, 1692
Asam Tartrat, 166
Asam Tioglikolat P, 1692
Asam Trikloroasetat P, 1692
Asam Undesilenat, 166
Asam Valerat P, 1692
Asam Valproat, 167
Asam-p-Aminohipurat P, 1686
Ascorbic Acid Injection, 150
Ascorbic Acid Tablet, 150
Ascorbic Acid, 149
Asebutolol Hidroklorida, 169
Asetaldehida P, 1692
Asetat Aldehida P, 1692
Asetazolamida untuk Injeksi, 175
Asetazolamida, 173
Asetil Klorida P, 1692
Asetilaseton LP, 1692
Asetilaseton P, 1692
Asetilkolin Klorida, 175
Asetilsistein, 176
Asetofenazin Maleat, 178
Aseton P, 1692
Aseton, 179
Asetonitril Fosfat LP, 1692
Asetonitril LC P, 1692
Asetonitril P, 1692
Asetosal, 144
Asiklovir, 180
Astemizol, 183
Astemizole Tablet, 184
Astemizole, 183
Atenolol Tablet, 186
Atenolol, 185
Atracurium Besylate Injection, 189
Atracurium Besylate, 187
Atracurium Besilat, 187
Atropin Sulfat P, 1693
Atropin Sulfat, 190
Atropine Sulfate Injection, 191
Atropine Sulfate Ophthalmic Solution, 193
Atropine Sulfate Tablet, 192
Atropine Sulfate, 190

Axeroftol, 71
Azatadin Maleat, 193
Azatadine Maleate, 193
Azathioprine Tablet, 195
Azathioprine, 194
Azatioprin, 194
Azithromycin Capsule, 199
Azithromycin for Injection, 202
Azithromycin for Oral Suspension, 205
Azithromycin Tablet, 200
Azithromycin, 196
Azitromisin untuk Injeksi, 202
Azitromisin untuk Suspensi Oral, 205
Azitromisin, 196
Azo Violet P, 1693, 1745

B

Bacillus Calmette-Guerin Vaccine, 1297
Bacitracin Zinc, 209
Bacitracin, 207
Bahan Partikulat Dalam Injeksi, 1494
Baku Pembanding Farmakope Indonesia, 1339
Barbital Natrium P, 1693
Barbiton Natrium P, 1693
Barium Hidroksida LP, 1693
Barium Hidroksida P, 1693
Barium Karbonat P, 1693
Barium Klorida 0,1 M LV, 1753
Barium Klorida LP, 1693
Barium Klorida P, 1693
Barium Nitrat LP, 1693
Barium Nitrat P, 1693
Barium Sulfat P, 1693
Barium Sulfat untuk Suspensi, 207
Barium Sulfat, 206
Barium Sulfate for Suspension, 207
Barium Sulfate, 206
Basitrasin Zink, 209
Basitrasin, 207
Beban Regang Minimum, 1504
Beclomethasone Dipropionate, 211
Beklometason Dipropionat, 211
Belerang Dioksida P, 1693
Belerang Endap, 215
Belerang P, 1693
Belladonna Extract Tablet, 213
Belladonna Extract, 212
Belladonna Herbs, 213
Benang Bedah Terabsorpsi, 215
Benang Bedah Tidak Terabsorpsi, 216
Bentonit, 218
Bentonite, 218
Benzaldehida P, 1693
Benzalkonium Chloride, 219
Benzalkonium Klorida P, 1694
Benzalkonium Klorida, 219
Benzatin Benzilpenisilin, 220
Benzatin Penisilin G, 220
Benzen 1,3-Diol P, 1694
Benzen P, 1694
Benzensulfonil Klorida P, 1694
Benzethonium Chloride, 221
Benzetonium Klorida, 221
Benzil Alkohol, 222
Benzil Benzoat P, 1694
Benzil Benzoat, 223
Benzilpenicillin Benzathine, 220
Benziltrimetilamonium Klorida P, 1694
Benzoate Acid, 151
Benzocaine, 226
Benzofenon P, 1694
Benzoic and Salicylic Acids Ointment, 152
Benzoil Klorida P, 1694
Benzoil Peroksida Hidrat, 225
Benzoil Peroksida P, 1694
Benzokain, 226
Benzoyl Peroxide Gel, 223
Benzyl Alcohol, 222
Benzyl Benzoate, 223
Besi Tereduksi P, 1694
Besi(II) Amonium Sulfat 0,1 N LV, 1753
Besi(II) Amonium Sulfat P, 1695
Besi(II) Fumarat, 227
Besi(II) Glukonat, 230
Besi(II) Sulfat LP, 1695
Besi(II) Sulfat P, 1695
Besi(II) Sulfat, 231
Besi(III) Amonium Sitrat P, 1694
Besi(III) Amonium Sulfat 0,1 N LV, 1754
Besi(III) Amonium Sulfat LP, 1695
Besi(III) Amonium Sulfat P, 1695
Besi(III) Klorida Heksahidrat P, 1695
Besi(III) Klorida LK, 1751
Besi(III) Klorida LP, 1695
Besi(III) Klorida P, 1695
Besi(III) Nitrat LP, 1695
Besi(III) Nitrat P, 1695
Betahistin Hidroklorida, 232
Betahistine Hydrochloride, 232
Betametason Dipropionat, 235
Betametason Natrium Fosfat, 238
Betametason P, 1695
Betametason Valerat, 240
Betametason, 233
Betamethasone Dipropionate Cream, 236
Betamethasone Dipropionate Ointment, 237
Betamethasone Dipropionate, 235
Betamethasone Sodium Phosphate, 238
Betamethasone Sodium Phosphate Injection, 239
Betamethasone Tablet, 234
Betamethasone Valerate Ointment, 242
Betamethasone Valerate, 240
Betamethasone, 233
Betanaftol LP, 1695
Betanaftol P, 1695
Bethamethasone Valerate Cream, 241
Bifenil P, 1695
Biperiden Lactate Injection, 243
Biperiden, 243
2,2'-Bipiridina P, 1695

Biru Asam 90 P, 1695
 Biru Bromofenol LP, 1695
 Biru Bromofenol P, 1695, 1745
 Biru Bromokresol LP, 1695
 Biru Bromokresol P, 1695, 1745
 Biru Bromotimol LP, 1695
 Biru Bromotimol P, 1695, 1745
 Biru Dekstran 2000 P, 1695
 Biru Hidroksi Naftol LP, 1696
 Biru Hidroksi Naftol P, 1696, 1745
 Biru Metilen, 862
 Biru Metilena LP, 1696
 Biru Metilena P, 1696
 Biru Metiltimol P, 1696, 1745
 Biru Metiltimol P, Campuran, 1696, 1745
 Biru Nile Hidroklorida P, 1745
 Biru Oraset B LP, 1696
 Biru Oraset B P, 1696, 1746
 Biru Tetrazolium Alkalis LP, 1696
 Biru Tetrazolium LP, 1696
 Biru Tetrazolium P, 1696
 Biru Timol LP (A), 1696
 Biru Timol LP, 1696
 Biru Timol P, 1696, 1746
 Biru Toluidina LP, 1696
 Biru Toluidina P, 1696
 Bis(Trimetilsilil)Asetamida P, 1697
 Bis(Trimetilsilil)Trifluoroasetamida P, 1697
 Bisacodyl Delayed-Release Tablet, 245
 Bisacodyl Suppositories, 245
 Bisacodyl, 244
 Bisakodil, 244
 Bismut Oksinitrat P, 1696
 Bismut Subgalat, 246
 Bismut Subkarbonat, 247
 Bismut Subnitrat P, 1696
 Bismut Subnitrat, 248
 Bismuth Subcarbonate, 247
 Bismuth Subgallate, 246
 Bismuth Subnitrate, 248
 Bisoprolol Fumarat, 249
 Bisoprolol Fumarate Tablet, 250
 Bisoprolol Fumarate, 249
 Bleomisin Sulfat, 251
 Bleomisin untuk Injeksi, 252
 Bleomycin for Injection, 252
 Bleomycin Sulfate, 251
 Bobot Per Satuan Luas, 1504
 Boraks, 927
 Botulinum Antitoxin, 562
 Brom 0,1 N LV, 1754
 Brom LP, 1697
 Brom P, 1697
 Bromfeniramin Maleat, 253
 Bromheksin Hidroklorida, 254
 Bromhexine Hydrochloride, 254
 Bromocriptine Mesilate, 255
 Bromocriptine Mesylate Tablet, 256
 Bromokriptin Mesilat, 255
 Brompheniramine Maleat, 253
 Brusin Sulfat P, 1697
 Buah Adas Manis, 258
 Budesonid, 259
 Budesonide, 259

Bupivacaine Hydrochloride Injection, 262
 Bupivacaine Hydrochloride, 261
 Bupivakain Hidroklorida, 261
 Buprenorfin Hidroklorida, 263
 Buprenorphine Hydrochloride, 263
 Buspiron Hidroklorida, 264
 Buspirone Hydrochloride Tablet, 265
 Buspirone Hydrochloride, 264
 Busulfan Tablet, 266
 Busulfan, 266
 Butan-2-on P, 1697
 1-Butanol P, 1697
 2-Butanol P, 1697
 Buthyl Hydroxyanisole, 266
 Buthyl Hydroxytoluene, 267
 Buthylparaben, 268
 Butil Alkohol Normal P, 1697
 Butil Alkohol P, 1697
 Butil Alkohol Sekunder P, 1697
 Butil Alkohol Tersier P, 1697
 Butil Asetat Normal P, 1698
 Butil Hidroksianisol P, 1698
 Butil Hidroksianisol, 266
 Butil Hidroksitoluen P, 1698
 Butil Hidroksitoluen, 267
 Butil-Eter P, 1698
 Butilparaben, 268

C

Caffeine Citrate Injection, 729
 Caffeine, 728
 Cairan Lambung Buatan LP, 1698
 Cairan Usus Buatan LP, 1698
 Calamine, 593
 Calcitriol, 596
 Calcium Carbonate, 602
 Calcium Chloride Injection, 604
 Calcium Chloride, 604
 Calcium Gluconate Injection, 601
 Calcium Gluconate, 599
 Calcium Hydroxide Topical Solution, 602
 Calcium Hydroxide, 601
 Calcium Lactate Tablet, 605
 Calcium Lactate, 605
 Calcium Panthotenate, 606
 Calcium Sulfate, 606
 Camphor, 607
 Capsule, 49
 Captopril Tablet, 613
 Captopril, 612
 Carbamazepine Oral Suspension, 616
 Carbamazepine Tablet, 617
 Carbamazepine, 614
 Carbidopa, 618
 Carbinoxamine Maleate, 619
 Carbon Dioxide, 620
 Carboplatin for Injection, 623
 Carboplatin, 621
 Carboxymethylcellulose Sodium, 620
 Carisoprodol Tablet, 625
 Carisoprodol, 624
 Carvedilol Tablet, 628
 Carvedilol, 626
 Castor Oil, 879
 Cefaclor Capsule, 1129
 Cefaclor for Oral Suspension, 1130
 Cefaclor, 1127
 Cefadroxil Capsule for Suspension Oral, 1127
 Cefadroxil Capsule, 1125
 Cefadroxil Tablet, 1126
 Cefadroxil, 1124
 Cefamandol Nafate for Injection, 1137
 Cefamandol Nafate, 1136
 Cefazolin Injection, 1138
 Cefazolin Sodium for Injection, 1140
 Cefazolin Sodium, 1139
 Cefazolin, 1138
 Cefepime for Injection, 1143
 Cefepime Hydrochloride, 1141
 Cefixime for Oral Suspension, 1147
 Cefixime Tablet, 1146
 Cefixime, 1145
 Cefoperazone Sodium, 1147
 Cefotaxime for Injection, 1150
 Cefotaxime Injection, 1150
 Cefotaxime Sodium, 1148
 Cefotiam for Injection, 1153
 Cefotiam Hydrochloride, 1152
 Ceftazidime for Injection, 1159
 Ceftazidime Injection, 1159
 Ceftazidime, 1158
 Ceftizoxim for Injection, 1163
 Ceftizoxime Injection, 1163
 Ceftizoxime Sodium, 1162
 Ceftriaxon for Injection, 1166
 Ceftriaxone Injection, 1165
 Ceftriaxone Sodium, 1164
 Cefuroxime Axetil Tablet, 1168
 Cefuroxime Axetil, 1167
 Cefuroxime for Injection, 1170
 Cefuroxime Sodium, 1169
 Cemarman Senyawa Organik Mudah Menguap, 1445
 Cemarman Umum, 1449
 Cephalixin Capsule, 1132
 Cephalixin for Oral Suspension, 1134
 Cephalixin Hydrochloride, 1135
 Cephalixin Tablet, 1133
 Cephalixin, 1131
 Cephradine Capsule, 1155
 Cephradine for Oral Suspension, 1157
 Cephradine Tablet, 1156
 Cephradine, 1154
 Cephradine For Injection, 1156
 Cera Alba, 809
 Cera Flava, 809
 Cetilpyridinium Chloride, 1173
 Cetrimide, 1174
 Cetyl Alcohol, 1172
 Chloral Hydrate, 682
 Chlorambucil Tablet, 683
 Chlorambucil, 683
 Chloramfenicol Palmitate Oral Suspension, 691
 Chloramfenicol Palmitate, 690

Chloramfenicol Sodium Succinate for Injection, 689
 Chloramphenicol Capsule, 685
 Chloramphenicol Cream, 686
 Chloramphenicol Ophthalmic Ointment, 687
 Chloramphenicol Ophthalmic Solution, 687
 Chloramphenicol Oral Solution, 686
 Chloramphenicol Otic Solution, 688
 Chloramphenicol Sodium Succinate, 688
 Chloramphenicol, 684
 Chlorbutanol Anhydrous, 706
 Chlorbutanol, 706
 Chlordiazepoxide Hydrochloride and Clidinium Bromide Capsule, 697
 Chlordiazepoxide Hydrochloride Capsule, 695
 Chlordiazepoxide Hydrochloride Tablet, 696
 Chlordiazepoxide Hydrochloride, 694
 Chlordiazepoxide Tablet, 693
 Chlordiazepoxide, 692
 Chlorhexidin Gauze Dressing, 633
 Chlorhexidine Acetate, 701
 Chlorhexidine Gluconate Solution, 702
 Chlorhexidine Hydrochloride, 704
 Chlorocresol, 707
 Chloroform, 707
 Chloroquine Hydrochloride Injection, 710
 Chloroquine Phosphate Tablet, 709
 Chloroquine Phosphate, 708
 Chloroquine Sulphate, 710
 Chloroquine, 708
 Chlorpheniramine Maleate Injection, 700
 Chlorpheniramine Maleate Tablet, 700
 Chlorpheniramine Maleate, 699
 Chlorpromazine Hydrochloride Syrup, 713
 Chlorpromazine Hydrochloride Injection, 712
 Chlorpromazine Hydrochloride Tablet, 715
 Chlorpromazine Hydrochloride, 712
 Chlorpropamide Tablet, 716
 Chlorpropamide, 715
 Chlorthalidone Tablet, 718
 Chlorthalidone, 717
 Chlorzoxazone Tablet, 720
 Chlorzoxazone, 719
 Cholecalciferol, 731
 Cholera Vaccine, 1302
 Cholestyramine Resin for Oral Suspension, 732
 Chorionic Gonadotropin for Injection, 513
 Chorionic Gonadotropin, 512
 Chymotrypsine, 643
 Cilostazol Tablet, 1190
 Cilostazol, 1189
 Cimetidine Tablet, 1192
 Cimetidine, 1191
 Cinchona Bark, 750

Ciprofloxacin Hydrochloride, 1196
 Ciprofloxacin Tablet, 1198
 Cisplatin for Injection, 1203
 Cisplatin, 1200
 Citric Acid, 164
 Clarithromycin Extended-Release Tablet, 648
 Clarithromycin for Oral Suspension, 646
 Clarithromycin Tablet, 647
 Clarithromycin, 644
 Clavulanate Potassium, 651
 Clemastine Fumarate Tablet, 656
 Clemastine Fumarate, 654
 Clidinium Bromide, 657
 Clindamycin for Injection, 660
 Clindamycin Hydrochloride Capsule, 661
 Clindamycin Hydrochloride, 660
 Clindamycin Injection, 659
 Clindamycin Palmitate Hydrochloride, 662
 Clindamycin Phosphate, 658
 Clioquinol, 663
 Clobetasol Propionate Cream, 666
 Clobetasol Propionate, 664
 Clofazimin, 666
 Clofazimine Capsule, 667
 Clomiphene Citrate Tablet, 671
 Clomiphene Citrate, 669
 Clomipramine Hydrochloride Capsule, 673
 Clomipramine Hydrochloride, 671
 Clonazepam Tablet, 674
 Clonazepam, 674
 Clonidine Hydrochloride Injection, 677
 Clonidine Hydrochloride Tablet, 678
 Clonidine Hydrochloride, 676
 Clopidogrel Bisulfate, 679
 Clopidogrel Tablet, 680
 Clotrimazol Cream, 722
 Clotrimazol Topical Solution, 723
 Clotrimazol Vaginal Tablet, 724
 Clotrimazole, 721
 Cloxacillin Sodium, 668
 Cocaine Hydrochloride, 730
 Cod Liver Oil, 879
 Codeine Hydrochloride, 727
 Codeine Phosphate Tablet, 726
 Codeine Phosphate, 725
 Codeine, 724
 Colchicine Tablet, 735
 Colchicine, 734
 Colistin Sulphate, 733
 Colloidal Activated Attapulgit, 735
 Concentrated Red Blood Cells, 1171
 Conjugated Estrogen, 393
 Conjugated Estrogen Tablet, 394
 Corticotropin for Injection, 738
 Corticotropin Injection, 736
 Cortisone Acetate Injectable Suspension, 740
 Cortisone Acetate Injectable Suspension, 740
 Cortisone Acetate, 738
 Cotrimoxazole Tablet, 741

Cotton Crepe Bandage, 1004
 Cotton, 611
 Cream, 51
 Creolin, 742
 Cresol, 742
 Cyanocobalamin ⁵⁷Co Oral Solution, 1176
 Cyanocobalamin Injection, 1175
 Cyanocobalamin, 1174
 Cyanocobalamin ⁵⁷Co Capsule, 1176
 Cyclophosphamide Pro Injection, 1182
 Cyclophosphamide Tablet, 1180
 Cyclophosphamide, 1178
 Cycloserine Capsule, 1183
 Cycloserine, 1182
 Cyclosporine Concentrate for Injection, 1186
 Cyclosporine Oral Solution, 1185
 Cyclosporine, 1184
 Cyproheptadine Hydrochloride Tablet, 1199
 Cyproheptadine Hydrochloride, 1199
 Cysteine Hydrochloride, 1204
 Cytarabine For Injection, 1207
 Cytarabine, 1205

D

Dactinomycin for Injection, 269
 Dactinomycin, 268
 Daktinomisin untuk Injeksi, 269
 Daktinomisin, 268
 Dapar Amonia pH 10,0, 1698
 Dapar Amonia pH 10,9, 1698
 Dapar Amonia-Amonium Klorida pH 10,7 LP, 1698
 Dapar Asam Asetat-Amonium Asetat LP, 1698
 Dapar Asetat pH 2,45 LP, 1698
 Dapar Asetat pH 3,5 LP, 1698
 Dapar Asetat pH 3,7, 1698
 Dapar Asetat pH 4,4, 1698
 Dapar Asetat pH 4,6, 1698
 Dapar Barbitat pH 8,6, 1698
 Dapar Borat pH 8,0, 1698
 Dapar Borat pH 9,0, 1698
 Dapar Dietanolamin pH 10,0, 1698
 Dapar Fosfat Campuran 0,1 M pH 8,0, 1699
 Dapar Fosfat Campuran pH 4,0, 1698
 Dapar Fosfat Campuran pH 7,0 Mengandung Azida, 1698
 Dapar Fosfat pH 6,4, 1698
 Dapar Fosfat pH 7,6, 1698
 Dapar Fosfat-Sitrat pH 7,2, 1699
 Dapar Fosfat-Sitrat pH 7,6, 1699
 Dapar Glisin, 1699
 Dapar Imidazol pH 6,5, 1699
 Dapar Imidazol pH 7,3, 1699
 Dapar Tris-Glisin pH 8,3, 1699
 Dapar Tris-Klorida pH 7,5, 1699
 Dapar Untuk Contoh, 1699
 Dapson, 270
 Dapsone Tablet, 271

- Dapsone, 270
Darah Sedikit Plasma, 273
Darah, 272
Daun Digitalis, 317
Daun Hiosiamus, 543
Daun Menta, 831
Daunorubicin Hydrochloride for Injection, 274
Daunorubicin Hydrochloride, 273
Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi, 274
Daunorubisin Hidroklorida, 273
Daya Kait Jarum Bedah, 1505
Daya Regang Benang Bedah, 1506
Daya Rekat, 1506
Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi, 275
Deferoksamin Mesilat, 274
Deferoxamine Mesylate for Injection, 275
Deferoxamine Mesylate, 274
Deksametason Asetat, 280
Deksametason Natrium Fosfat, 281
Deksametason, 276
Deksbromfeniramin Maleat, 284
Deksklorfeniramin Maleat, 285
Dekspantenol, 288
Dekstran 40, 288
Dekstran 70, 292
Dekstran Biru 2000 P, 1699
Dekstrometorfan Hidrobromida, 294
Dekstrometorfan, 294
Dekstrosa Anhidrat P, 1699
Dekstrosa P, 1699
Dekstrosa, 296
Dekualinium Klorida, 297
Demeclocycline Hydrochloride Capsule, 299
Demeclocycline Hydrochloride, 298
Demeklosiklin Hidroklorida, 298
Deniges, Pereaksi, 1699
Dequalinium Chloride, 297
Desain dan Analisis Penetapan Hayati, 1366
Deslanosida, 300
Deslanoside Injection, 301
Deslanoside, 300
Desoksimesason, 302
Desoximetasone, 302
Dexamethasone Acetate, 280
Dexamethasone Elixir, 277
Dexamethasone Injection, 278
Dexamethasone Sodium Phosphate Injection, 283
Dexamethasone Sodium Phosphate, 281
Dexamethasone Tablet, 279
Dexamethasone, 276
Dexbrompheniramine Maleate, 284
Dexchlorpheniramine Maleat Oral Solution, 286
Dexchlorpheniramine Maleate Tablet, 287
Dexchlorpheniramine Maleate, 285
Dexpanthenol, 288
Dextran 40 Injection, 291
Dextran 40, 288
Dextran 70 Injection, 293
Dextran 70, 292
Dextromethorphan Hydrobromide Oral Solution, 295
Dextromethorphan Hydrobromide, 294
Dextromethorphan, 294
Dextrose Injection, 297
Dextrose, 296
D-Glukosa P, 1711
Diameter Benang Bedah, 1508
3,3'-Diaminobenzidina Hidroklorida P, 1699
2,3-Diaminonaftalena P, 1699
Diamonium Hidrogen Fosfat P, 1699
Diazepam Injection, 304
Diazepam Tablet, 305
Diazepam, 303
Dibecasin Sulphate, 305
Dibekasin Sulfat, 305
2,6-Dibromokuinon-Klorimida P, 1699
Dibucaine Hydrochloride, 306
Dibukain Hidroklorida, 306
Dibutil Ftalat P, 1700
Diclofenac Potassium Tablet, 328
Diclofenac Potassium, 327
Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablet, 331
Diclofenac Sodium, 330
Dicloxacilin Sodium Sterile, 334
Dicloxacillin Sodium Capsule, 334
Dicloxacillin Sodium for Oral Suspension, 335
Dicloxacillin Sodium, 332
Dicumarol, 336
Dicyclomine Hydrochloride, 345
Didanosin untuk Larutan Oral, 309
Didanosin, 307
Didanosine for Oral Solution, 309
Didanosine, 307
Didrogesteron, 310
Dietanolamina P, 1700
Diethylcarbrazine Citrate Tablet, 313
Diethylcarbrazine Citrate, 312
Diethylstilbestrol, 314
Dietil Eter Anhidrat P, 1700
Dietil Eter P, 1700
Dietilamina P, 1700
Dietilkarbamazin Sitrat, 312
Dietilstilbestrol, 314
Difenhidramin Hidroklorida, 315
Difenhidramin Teoklat, 338
Difenil Eter P, 1700
Difenilamin LP, 1700
Difenilamina P, 1700
Difenilkarbazida LP, 1700
Difenilkarbazida P, 1700
Difenilkarbazon LP, 1700
Difenilkarbazon P, 1700
Difenoksilat Hidroklorida, 317
Difraksi Sinar-X, 1508
Digesti Pankreatin Kasein P, 1700
Digesti Papaik Tepung Kedelai P, 1701
Digesti Peptik Jaringan Hewan P, 1702
Digitalis Folium, 317
Digitalis Powder, 318
Digitalis Tablet, 319
Digitoksin, 320
Digitoxin Tablet, 321
Digitoxin, 320
Digoksin, 322
Digoxin Tablet, 323
Digoxin, 322
Dihidroergotamin Mesilat, 324
Dihidrostreptomisin Sulphate, 326
Dihidroergotamin Mesylate, 324
Dihydrostreptomycin Sulfate, 326
Diisopropil Eter P, 1702
Dikalium Fosfat P, 1702
Dikalium Hidrogen Fosfat P, 1702
Diklofenak Kalium, 327
Diklofenak Natrium, 330
Dikloksasilin Natrium Steril, 334
Dikloksasilin Natrium Untuk Suspensi Oral, 335
Dikloksasilin Natrium, 332
1,2-Dikloroetana P, 1703
Diklorofluoresein LP, 1703
Diklorofluoresein P, 1703
2,6-Diklorokuinon-Klorimida P, 1703
Diklorokuinonkloroimina P, 1703
Diklorometana P, 1703
Diklorotetra Fluoroetana P, 1703
Dikumarol, 336
Diltiazem Hidroklorida, 336
Diltiazem Hydrochloride Tablet, 338
Diltiazem Hydrochloride, 336
Diluted Alcohol, 401
Diluted Isosorbide Dinitrate, 580
Diluted Isosorbide Mononitrate, 584
Diluted Nitroglycerin, 958
Dimenhidrinat, 338
Dimenhydrinate Tablet, 339
Dimenhydrinate, 338
Dimercaprol, 340
Dimerkaprol, 340
Dimethicone, 341
Dimetikon, 341
Dimetil Sulfoksida P, 1704
Dimetilformamida P, 1704
Dimetilglioksima P, 1704
1,2-Dimetoksietana P, 1704
Dinatrium Edetat P, 1704
Dinatrium Edetat, 343
Dinatrium Etilendiaminatetraasetat LP, 1704
Dinatrium Etilendiaminatetraasetat P, 1704
Dinatrium Etilendiaminatetraasetat 0,05 M LV, 1754
Dinatrium Fosfat P, 1704
Dinatrium Hidrogen Fosfat P, 1704
Dinatrium Hidrogen Sitrat P, 1704
2,4-Dinitrofenilhidrazin P, 1704
2,4-Dinitrofluorobenzen P, 1704
Dioksan P, 1704
Dioktil Natrium Sulfosuksinat P, 1704
Diphenhydramine Hydrochloride Injection, 315
Diphenhydramine Hydrochloride Oral Solution, 316
Diphenhydramine Hydrochloride, 315

Diphenoxylate Hydrochloride, 317
 Diphtheria and Tetanus Vaccine,
 Adsorbed, 1299
 Diphtheria, Tetanus and Pertussis
 Vaccine, Adsorbed, 1300
 Diphtheria Antitoxin, 563
 Dipikrilamina P, 1704
 Dipiridamol, 344
 α - α' -Dipiridil P, 1704
 Disiandiamida P, 1704
 Disiklomin Hidroklorida, 345
 Disodium Edetate, 343
 Disopiramida Fosfat, 347
 Disopiramida, 346
 Disopyramide Phosphate Capsule, 347
 Disopyramide Phosphate, 347
 Disopyramide, 346
 5,5-Ditiobis (Asam 2-Nitrobenzoat) P,
 1704
 Ditizon LP (A), 1705
 Ditizon LP, 1705
 Ditizon P, 1704
 D-Manitol P, 1723
 Dobutamin Hidroklorida, 348
 Dobutamin untuk Injeksi, 351
 Dobutamine for Injection, 351
 Dobutamine Hydrochloride, 348
 Dobutamine Injection, 350
 Dodesil Natrium Sulfonat P, 1705
 Doksilamin Suksinat, 351
 Doksisisiklin Hiklat, 353
 Doksisisiklin, 352
 Doksorubisin Hidroklorida untuk
 Injeksi, 358
 Doksorubisin Hidroklorida, 356
 Dokusat Natrium P, 1705
 Domifen Bromida P, 1705
 Dopamin Hidroklorida, 358
 Dopamine Hydrochloride Injection,
 359
 Dopamine Hydrochloride, 358
 Doxorubicin Hydrochloride for
 Injection, 358
 Doxorubicin Hydrochloride, 356
 Doxycycline Hyclate Capsule, 355
 Doxycycline Hyclate Tablet, 356
 Doxycycline Hyclate, 353
 Doxycycline, 352
 Doxylamine Succinate, 351
 Dragendorff LP, 1705
 Dried Human Antihemophily Fraction,
 472
 Droperidol, 360
 Dydrogesterone Tablet, 311
 Dydrogesterone, 310
 Dypiridamol Tablet, 344
 Dypiridamol, 344

E

Econazole Nitrat Cream, 365
 Econazole Nitrate, 364
 Edrofonium Klorida, 361
 Edrophonium Chloride, 361

Efedrin Hidroklorida, 363
 Efedrin, 362
 Ekonazol Nitrat, 364
 Ekstrak Akar Manis, 70
 Ekstrak Beladonna, 212
 Ekstrak Daging Sapi P, 1705
 Ekstrak dan Ekstrak Cair, 47
 Ekstrak Kering Hiosiamus, 545
 Ekstrak Ragi P, 1706
 Elastic Adhesive Dressing, 1005
 Elastisitas, 1510
 Elektroforesis, 1511
 Eliksir Deksametason, 277
 Emas Klorida LP, 1706
 Emas Klorida P, 1706
 Emetin Hidroklorida, 365
 Emetine Hydrochloride Injection, 366
 Emetine Hydrochloride, 365
 Emulsi, 46
 Emulsion, 46
 Enalapril Maleat, 367
 Enalapril Maleate Tablet, 368
 Enalapril Maleate, 367
 Endotoksin Bakteri, 1406
 Enfluran, 370
 Enflurane, 370
 Enzim Basa Fosfatase P, 1706
 Eosin Y LP, 1706
 Eosin Y P, 1706
 Ephedrine Hydrochloride Tablet, 363
 Ephedrine Hydrochloride, 363
 Ephedrine, 362
 Epinefrin Bitartrat, 372
 Epinephrine Bitartrate, 372
 Epinephrine Injection, 373
 Ergocalciferol, 374
 Ergokalsiferol, 374
 Ergometrin Maleat, 375
 Ergometrin Maleate Injection, 375
 Ergometrine Maleate Tablet, 377
 Ergonovin Maleat, 375
 Ergotamin Tartrat, 378
 Ergotamine Tartrate And Caffeine
 Tablet, 381
 Ergotamine Tartrate Injection, 379
 Ergotamine Tartrate Tablet, 380
 Ergotamine Tartrate, 378
 Eriokrom Sianin R LP, 1706
 Eriokrom Sianin R P, 1706
 Eritromisin Etilsuksinat Untuk
 Suspensi Oral, 387
 Eritromisin Etilsuksinat, 386
 Eritromisin Stearat, 388
 Eritromisin, 382
 Erythromycin Ethylsuccinate For Oral
 Suspension, 387
 Erythromycin Ethylsuccinate Tablet,
 387
 Erythromycin Ointment, 385
 Erythromycin Ethylsuccinate Oral
 Suspension, 386
 Erythromycin Ethylsuccinate, 386
 Erythromycin Stearate Tablet, 388
 Erythromycin Stearate, 388
 Erythromycin Tablet, 385
 Erythromycin, 382

Estimasi Distribusi Ukuran Partikel
 Dengan Pengayak Analitik, 1514
 Estradiol Benzoat, 390
 Estradiol Benzoate, 390
 Estradiol Cypionate, 391
 Estradiol Sipionat, 391
 Estradiol, 389
 Estriol, 392
 Estrogen Terkonjugasi, 393
 Etakridin Laktat, 397
 Etambutol Hidroklorida, 397
 Etanal P, 1706
 Etanol 70% P, 80% P, 90% P, 1706
 Etanol Absolut P, 1706
 Etanol Absolut, 400
 Etanol Bebas Aldehida P, 1706
 Etanol Dehidrat P, 1706
 Etanol Encer P, 1707
 Etanol Encer, 401
 Etanol Mutlak P, 1707
 Etanol Mutlak, 400
 Etanol Netral P, 1707
 Etanol P, 1706
 Etanol, 399
 Etenzamide, 407
 Eter Bebas Peroksida P, 1707
 Eter Minyak Tanah P, 1707
 Eter Mutlak P, 1707
 Eter P, 1707
 Eter, 401
 Ethacridine Lactate, 397
 Ethambutol Hydrochloride Tablet, 398
 Ethambutol Hydrochloride, 397
 Ether, 401
 Ethinyl Estradiol, 405
 Ethisterone, 406
 Ethosuximide, 412
 Ethoxybenzamide, 407
 Ethyl Chloride, 402
 Ethylestrenol, 403
 Ethylmorphine Chloride, 404
 Ethylparaben, 405
 Etil Alkohol Absolut P, 1707
 Etil Alkohol P, 1707
 Etil Asetat P, 1707
 Etil Benzoat P, 1707
 Etil Eter Anhidrat P, 1707
 Etil Eter P, 1707
 Etil Klorida, 402
 Etil Metil Keton P, 1707
 Etil Sianoasetat P, 1707
 1-Etilkuinaldinium Iodida P, 1708
 Etilen Glikol P, 1708
 Etilen Oksida dalam Metilen Klorida P,
 1707
 Etilen Oksida P, 1707
 Etilena Diklorida P, 1707
 Etilendiamina P, 1707
 Etilestrenol, 403
 Etilmorfin Hidroklorida, 404
 Etilparaben P, 1708
 Etilparaben, 405
 Etilin Estradiol, 405
 Etisteron, 406
 Etoksibenzamida, 407
 Etoposida, 408

Etoposide Capsule, 411
Etoposide Injection, 409
Etoposide, 408
Etosuksimida, 412
Eucalyptus Oil, 878
Eugenol, 412
Eukuinin, 745
Extracts and Fluidextracts, 47

F

Faktor Xa (Faktor X Teraktivasi) untuk Uji Antifaktor Xa P, 1708
Famotidin, 413
Famotidine Tablet, 414
Famotidine, 413
Fast Blue B, Garam P, 1708
Fast Blue Bb, Garam P, 1708
Fehling, Larutan, 1709
Feksofenadin Hidroklorida, 415
Felodipin, 422
Felodipine, 422
1,10-Fenantrolin Hidroklorida P, 1709
1,10-Fenantrolin P, 1709
Fenazopiridin Hidroklorida, 423
Fenfluramin Hidroklorida, 424
Fenil Eter P, 1709
Fenilbutason, 426
Fenilefrin Hidroklorida, 428
3-Fenilfenol P, 1709
Fenilhidrazin Hidroklorida P, 1709
Fenilhidrazin-Asam Sulfat LP, 1709
Fenilmerkuri Asetat, 429
Fenilmerkuri Nitrat P, 1709
Fenilmerkuri Nitrat, 430
Fenilpropanolamin Hidroklorida, 431
Fenilraksa(II) Asetat, 429
Fenilraksa(II) Nitrat, 430
Feniramin Maleat, 432
Fenitoin Natrium, 435
Fenitoin, 433
Fenobarbital Natrium untuk Injeksi, 442
Fenobarbital Natrium, 441
Fenobarbital, 439
Fenofibrat, 443
Fenofibrate, 443
Fenoksibenzamina Hidroklorida P, 1709
Fenol Cair P, 1709
Fenol Cair, 445
Fenol Murni P, 1709
Fenol P, 1709
Fenol Sulfonftalein LP, 1709
Fenol, 444
Fenolftalein Encer LP, 1709
Fenolftalein LP, 1709
Fenolftalein P, 1709, 1746
Fenolftalein, 445
Fenoterol Hidrobromida, 446
Fentanil Sitrat, 447
Feri Klorida P, 1709
Feroiin Sulfat LP, 1709
Ferrous ⁵⁹ Citrate Injection, 227

Ferrous Fumarate Tablet, 229
Ferrous Fumarate, 227
Ferrous Gluconate, 230
Ferrous Sulfate, 231
Fexofenadine Hydrochloride Capsule, 417
Fexofenadine Hydrochloride Tablet, 419
Fexofenadine Hydrochloride, 415
Finasterid, 449
Finasteride, 449
Fitonadion, 450
Floroglusinol P, 1710
Flucloroloni Acetonidum, 457
Flucloxacilline Sodium, 456
Fludrocortisone Acetate, 452
Fludrokortison Asetat, 452
Flufenazin Dekanoat, 453
Flufenazin Enantat, 454
Flufenazin Hidroklorida, 455
Flukloksasilin Natrium, 456
Fluklorolon Asetonida, 457
Fluocinolone Acetonide, 469
Fluocortolone Hexanoate, 458
Fluocortolone Pivalate, 459
Fluokortolon Heksanoat, 458
Fluokortolon Pivalat, 459
Fluoksetin Hidroklorida, 460
Fluoksimesteron P, 1710
Fluoksimesteron, 465
Fluorescein Sodium, 466
Fluoresein Natrium, 466
Fluoreskamina P, 1710
1-Fluoro-2,4 Dinitrobenzen P, 1710
Fluorouracil Injection, 468
Fluorouracil, 466
Fluorourasil, 466
Fluosinolon Asetonida, 469
Fluoxetine Capsule, 461
Fluoxetine Hydrochloride, 460
Fluoxetine Tablet, 463
Fluoxymesterone, 465
Fluphenazine Decanoate, 453
Fluphenazine Enantate, 454
Fluphenazine Hydrochloride Tablet, 456
Fluphenazine Hydrochloride, 455
Flurasepam Hidroklorida, 469
Flurazepam Hydrochloride, 469
Flurbiprofen Natrium, 471
Flurbiprofen Sodium, 471
Folic Acid Tablet, 154
Folic Acid, 153
Folin-Ciocalteu Fenol LP, 1710
Formaldehida LP, 1710
Formamida P, 1710
Fosfor Pentoksida P, 1710
Fraction Factor IX Desiccate, 473
Fraksi Faktor IX Kering, 473
Fraksi Faktor VIII Kering, 472
Fraksi Protein Plasma, 475
Framycetin Gauze Dressing, 632
Fresh Frozen Plasma, 1031
Ftalat Dikarbokaldehida P, 1710
Fukhsin Basa P, 1710
Fukhsin-Asam Sulfat LP, 1710

Furfural P, 1710
Furosemida, 477
Furosemide Injections, 478
Furosemide Tablet, 479
Furosemide, 477
Fusidic Acid, 155

G

Gabapentin Capsule, 482
Gabapentin, 480
Galaktosa P, 1710
Gallium Citrate Ga⁶⁷ Injection, 483
Garam Biru B Tahan Cuci P, 1710
Garam Empedu P, 1710
Garam Fast Blue B P, 1711
Garam Ingggris, 806
Garam Natrium Asam 1-Pentasulfonat P, 1710
Garam Natrium Asam Kromotropat P, 1710
Garam Nitroso R P, 1711
Garam Oralit, 484
Gel Aluminium Hidroksida Kering, 99
Gel Aluminium Hidroksida, 98
Gel Asam Retinoat, 162
Gel Benzoil Peroksida, 223
Gel, 47
Gelatin LP, 1711
Gelatin Sponge, 1214
Gelatin, 487
Gel, 47
Gemfibrosil, 488
Gemfibrozil Capsule, 489
Gemfibrozil Tablet, 490
Gemfibrozil, 488
Gentamisin Sulfat, 491
Gentamycin Sulfate Cream, 493
Gentamycin Sulfate Injection, 492
Gentamycin Sulfate Ointment, 493
Gentamycin Sulfate Ophthalmic Ointment, 493
Gentamycin Sulfate Ophthalmic Solution, 494
Gentamycin Sulfate, 491
Gentian Violet, 494
Gips Pembalut, 495
Glacial Acetic Acid, 144
Glibenclamide Tablet, 498
Glibenclamide, 496
Glibenklamida, 496
Gliclazide Tablet, 500
Gliclazide, 499
Gliklazida, 499
Glimepirida, 501
Glimepiride Tablet, 503
Glimepiride, 501
Glioksal-Bis(-2-Hidroksianil) P, 1711
Glipizida, 504
Glipizide Tablet, 506
Glipizide, 504
Gliseril Guaiakolat, 515
Gliserin, 507
Gliserol P, 1711

Glisin P, 1711
Glisin, 509
Glukosa, 296
Glutetimida, 509
Glutetimide, 509
Glycerin, 507
Glycine, 509
Glycyrrhizae Radix, 69
Glycyrrhizae Succus, 70
Gom Akasia, 510
Gom Arab, 510
Gonadotropin Korionik untuk Injeksi, 513
Gonadotropin Korionik, 512
Granul Zink P, 1711
Griseofulvin Tablet, 515
Griseofulvin, 513
Guaifenesin Tablet, 517
Guaifenesin, 515
Guanin Hidroklorida P, 1711
Gum Acacia, 510

H

Halcinonide, 521
Haloperidol Injection, 518
Haloperidol Tablet, 519
Haloperidol, 518
Halotan, 520
Halothane, 520
Halsinonida, 521
Heksadesil Heksadekanoat P, 1711
Heksaklorofen, 522
Heksametildisilazana P, 1711
Heksamin P, 1712
Heksana P, 1712
Heksana Pelarut P, 1712
Heksanitrodifenilamina P, 1712
Heksilamina P, 1712
Helium P, 1712
Heparin Natrium, 523
Heparin Sodium Injection, 525
Heparin Sodium, 523
Hepatitis B Immunoglobulin, 559
Hepatitis B Vaccine Human Plasma Origin, 1301
Herba Beladona, 213
Hexachlorophene, 522
Hidralazin Hidroklorida, 525
Hidrazin Hidrat P, 85% dalam Air, 1712
Hidrazin Sulfat P, 1712
Hidrogen Peroksida LP, 1713
Hidrogen Peroksida P, 1712
Hidrogen Peroksida Pekat, 528
Hidrogen Sulfida LP, 1713
Hidrogen Sulfida P, 1713
Hidroklorotiazid, 530
Hidrokortison Asetat, 534
Hidrokortison Butirat, 536
Hidrokortison, 533
4-Hidroksibifenil P, 1714
Hidroksilamin Hidroklorida LP, 1713
Hidroksilamin Hidroklorida P, 1713
Hidroksiprogesteron Kaproat, 538
Hidroksitoluen Terbutilasi P, 1713
Hidroksizin Hidroklorida, 539
Hidroksokobalamin, 540
Hidrokuinon P, 1713
Hidrokuinon, 529
Hijau Berlian P, 1713, 1746
Hijau Bromokresol LP, 1713
Hijau Bromokresol P, 1713, 1746
Hijau Malakit LP, 1713
Hijau Malakit Oksalat P, 1713, 1746
Hijau Malakit P, 1713
Hijau Metil P, 1713
Hiosiamin Sulfat, 542
Hiosin Butilbromida, 545
Hipoksantin P, 1713
Hitam Eriokrom T LP, 1713
Hitam Eriokrom T P, 1713, 1746
Hitam Eriokrom T, Encer, 1725, 1746
Hitam Mordant 11 P, 1713
Hitam Mordant Campur P, 1713
Hitam Naftalen 12 B P, 1713
Hitam Naftalen LP, 1713
Holmium Oksida P, 1713
Holmium Perklorat LP, 1713
Homatropin Hidrobromida P, 1714
Homatropin Hidrobromida, 549
Homatropine Hydrobromide Ophthalmic Solution, 550
Homatropine Hydrobromide, 549
Human Albumin Solution, 72
Hydralazine Hydrochloride, 525
Hydrochloric Acid, 156
Hydrochlorothiazide Tablet, 531
Hydrochlorothiazide, 530
Hydrocortisone Acetate Cream, 536
Hydrocortisone Acetate, 534
Hydrocortisone Butyrate, 536
Hydrocortisone Ointment, 534
Hydrocortisone, 533
Hydrogene Peroxide Concentrate, 528
Hydrogene Peroxide Solution Topical, 527
Hydroquinone Cream, 529
Hydroquinone, 529
Hydrous Benzoyl Peroxide, 225
Hydroxizine Hydrochloride, 539
Hydroxocobalamin, 540
Hydroxyprogesterone Caproate Injection, 538
Hydroxyprogesterone Caproate, 538
Hyoscine Butylbromide, 545
Hyoscine Hydrobromide Injection, 547
Hyoscyamine Sulfate, 542
Hyoscyamus Dried Extract, 545
Hyoscyamus Herbs, 543

I

Ibuprofen Oral Suspension, 552
Ibuprofen Tablet, 554
Ibuprofen, 551
Ichtammol, 557

Identifikasi Basa Nitrogen Organik, 1420
Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis, 1421
Identifikasi Serat, 1518
Identifikasi Tetrasiklin, 1420
Idoksuridin, 555
Idoxuridine Ophthalmic Ointment, 556
Idoxuridine, 555
Ikhtamol, 557
Ikhtiol, 557
Imidazol P, 1714
Iminostilben P, 1714
Imipramin Hidroklorida, 557
Imipramine Hydrochloride, 557
Immunosera, 47
Implan, 48
Implant, 48
Imunoglobulin Tetanus, 562
Imunoglobulin Campak, 559
Imunoglobulin Hepatitis B, 559
Imunoglobulin Normal, 560
Imunoglobulin Rabies, 561
Imunoserum Botulinum, 562
Imunoserum Difteri, 563
Imunoserum Tetanus, 564
Imunoserum, 47
Indeks Pengembangan, 1519
Indigo Karmin LP, 1714
Indigo Karmin LV, 1754
Indigo Karmin P, 1714
Indikator Biologi untuk Sterilisasi, 1633
Indium ¹¹¹In Oxyquinoline Solution, 565
Indium ¹¹¹In Pentetate Injection, 565
Indofenol-Asetat LP, 1714
Indometasin, 566
Indomethacin Capsule, 567
Indomethacin, 566
Inhalasi, 48
Inhalation, 48
Injeksi Albumin Teriodinasi ¹²⁵I, 73
Injeksi Albumin Teriodinasi ¹³¹I Teragregasi, 74
Injeksi Albumin Teriodinasi ¹³¹I, 74
Injeksi Amfetamin Sulfat, 103
Injeksi Amikasin Sulfat, 108
Injeksi Aminofilin, 112
Injeksi Asam Askorbat, 150
Injeksi Atrakurium Besilat, 189
Injeksi Atropin Sulfat, 191
Injeksi Besi(II)⁵⁹ Sitrat, 227
Injeksi Betametason Natrium Fosfat, 239
Injeksi Biperiden Laktat, 243
Injeksi Biru Metilen, 863
Injeksi Bupivakain Hidroklorida, 262
Injeksi Deksametason Natrium Fosfat, 283
Injeksi Deksametason, 278
Injeksi Dekstran 40, 291
Injeksi Dekstran 70, 293
Injeksi Dekstrosa, 297
Injeksi Deslanosida, 301
Injeksi Diazepam, 304

Injeksi Difenhidramin Hidroklorida, 315
 Injeksi Dobutamin, 350
 Injeksi Dopamin Hidroklorida, 359
 Injeksi Emetin Hidroklorida, 366
 Injeksi Epinefrin, 373
 Injeksi Ergometrin Maleat, 376
 Injeksi Ergonovin Maleat, 376
 Injeksi Ergotamin Tartrat, 379
 Injeksi Etoposida, 409
 Injeksi Fenitoin Natrium, 437
 Injeksi Fenobarbital Natrium, 442
 Injeksi Fentanil Sitrat, 448
 Injeksi Fitonadion, 451
 Injeksi Fluorourasil, 468
 Injeksi Furosemda, 478
 Injeksi Galium ⁶⁷Ga Sitrat, 483
 Injeksi Gentamisin Sulfat, 492
 Injeksi Glukosa, 297
 Injeksi Haloperidol, 518
 Injeksi Heparin Natrium, 525
 Injeksi Hidroksiprogesteron Kaproat, 538
 Injeksi Indium ¹¹¹In Pentetat, 565
 Injeksi Insulin Netral, 571
 Injeksi Isoksuprin Hidroklorida, 577
 Injeksi Kalsium Glukonat, 601
 Injeksi Kalsium Klorida, 604
 Injeksi Kanamisin Sulfat, 609
 Injeksi Ketamin Hidroklorida, 635
 Injeksi Ketorolak Trometamin, 641
 Injeksi Klindamisin, 659
 Injeksi Klonidin Hidroklorida, 677
 Injeksi Klorfeniramin Maleat, 700
 Injeksi Klorokuin Hidroklorida, 710
 Injeksi Klorpromazin Hidroklorida, 712
 Injeksi Kofein Sitrat, 729
 Injeksi Kortikotropin, 736
 Injeksi Leukovorin Kalsium, 764
 Injeksi Lidokain Hidroklorida Dan Epinefrin, 778
 Injeksi Lidokain Hidroklorida, 777
 Injeksi Lignokain Hidroklorida, 777
 Injeksi Linkomisin Hidroklorida, 781
 Injeksi Luminal Natrium, 442
 Injeksi Magnesium Sulfat, 807
 Injeksi Manitol, 811
 Injeksi Menadion, 830
 Injeksi Metilergometrin Maleat, 854
 Injeksi Metilergonovin Maleat, 854
 Injeksi Metiltionin Klorida, 863
 Injeksi Metoklopramida Hidroklorida, 865
 Injeksi Metotreksat, 871
 Injeksi Metronidazol, 873
 Injeksi Morfin Sulfat, 888
 Injeksi Nandrolon Dekanoat, 895
 Injeksi Nandrolon Fenpropionat, 897
 Injeksi Natrium Bikarbonat, 909
 Injeksi Natrium Fosfat ³²P, 911
 Injeksi Natrium Iodohipurat ¹²³I, 915
 Injeksi Natrium Iodohipurat ¹³¹I, 916
 Injeksi Natrium Klorida Majemuk, 918
 Injeksi Natrium Klorida P, 1714
 Injeksi Natrium Klorida, 918

Injeksi Natrium Kromat ⁵¹Cr, 919
 Injeksi Natrium Perteknetat ^{99m}Tc, 924
 Injeksi Natrium Subkarbonat, 909
 Injeksi Natrium Tiosulfat, 928
 Injeksi Neostigmin Metilsulfat, 931
 Injeksi Nitrogliserin, 960
 Injeksi Oksitosin, 977
 Injeksi Ondansetron, 985
 Injeksi Pankuronium Bromida, 994
 Injeksi Papaverin Hidroklorida, 995
 Injeksi Petidin Hidroklorida, 1012
 Injeksi Prokain Hidroklorida, 1059
 Injeksi Prometazin Hidroklorida, 1063
 Injeksi Propanolol Hidroklorida, 1068
 Injeksi Protamin Sulfat, 1078
 Injeksi Ranitidin, 1084
 Injeksi Ringer Laktat, 1105
 Injeksi Ringer, 918, 1104
 Injeksi Ros Bengal Natrium ¹³¹I, 1116
 Injeksi Sefazolin, 1138
 Injeksi Sefotaksim, 1150
 Injeksi Seftazidim, 1159
 Injeksi Seftizoksim, 1163
 Injeksi Seftriakson, 1165
 Injeksi Sianokobalamin, 1175
 Injeksi Skopolamin Hidrobromida, 1208
 Injeksi Streptomisin, 1223
 Injeksi Sufentanil Sitrat, 1226
 Injeksi Sulfametoksazol dan Trimetoprim, 1235
 Injeksi Talium ²⁰¹Ti Klorida, 1245
 Injeksi Tiamin Hidroklorida, 1266
 Injeksi Tobramisin, 1277
 Injeksi Verapamil Hidroklorida, 1315
 Injeksi Vitamin B1, 1266
 Injeksi Vitamin C, 150
 Injeksi Zidovudin, 1327
 Inositol Nicotinate, 568
 Inositol Nikotinat, 568
 Insulin, 569
 Iodinated ¹²⁵I Albumin Injection, 73
 Iodinated ¹³¹I Albumin Aggregated Injections, 74
 Iodinated ¹³¹I Albumin Injections, 74
 Iodine Tincture, 572
 Iodine, 571
 Iodobromida LP, 1714
 Iodohipurate Sodium ¹²³I Injection, 915
 Iodohipurate Sodium ¹³¹I Injection, 916
 Iodoklorhidroksikuinolin, 663
 Iodoklorida LP, 1714
 Iodoplatinat LP, 1714
 Iodum 0,1 N LV, 1754
 Iodum Bromida P, 1714
 Iodum LP, 1714
 Iodum Monoklorida P, 1714
 Iodum P, 1714
 Iodum Tingtur, 572
 Iodum, 571
 Iodum-Kalium Iodida LP, 1714
 Ipecacuanhae Radix, 65
 Irbesartan and Hydrochlorothiazide Tablet, 575
 Irbesartan Tablet, 574

Irbesartan, 572
 Irigasi, 48
 Irrigation, 48
 Isi Kolom Untuk Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, 1714
 Isi Kolom Untuk Kromatografi Gas P, 1714
 Isi Minimum, 1519
 Isoamil Alkohol P, 1714
 Isobutil Alkohol P, 1714
 Isoksuprin Hidroklorida, 576
 Isoniazid P, 1714
 Isoniazid Tablet, 579
 Isoniazid, 578
 Isooktana P, 1714
 Isopentil Alkohol P, 1714
 Isopropanol Dehidrat P, 1714
 Isopropanol P, 1714
 Isopropil Alkohol P, 1714
 Isopropil Eter P, 1714
 Isopropil Miristat P, 1714
 Isopropilamin P, 1714
 Isosorbid Dinitrat Encer, 580
 Isosorbid Mononitrat Encer, 584
 Isosorbide Dinitrate Extended-Release Tablet, 581
 Isosorbide Dinitrate Sublingual Tablet, 583
 Isosorbide Dinitrate Tablet, 581
 Isosorbide Mononitrate Extended-Release Tablet, 588
 Isosorbide Mononitrate Tablet, 586
 Isoxsuprine Hydrochloride Injection, 577
 Isoxsuprine Hydrochloride, 576

J

Jingga Metil P, 1715, 1746
 Jingga Xilenol Campur P, 1715
 Jingga Xilenol LP, 1715
 Jingga Xilenol P, 1715, 1746
 Jumlah Benang Per Satuan Panjang, 1519

K

Kadar Zink Oksida dalam Massa Perekat, 1440
 Kadmium Asetat P, 1715
 Kadmium P, 1715
 Kadmium Sulfat P, 1715
 Kalamina, 593
 Kalium Antimonat LP, 1716
 Kalium Antimonat P, 1715
 Kalium Arsenit 0,1 N LV, 1755
 Kalium Asetat LP, 1716
 Kalium Asetat P, 1716
 Kalium Besi(III) Sianida P, 1716
 Kalium Bifosfat P, 1716
 Kalium Bikromat LP, 1716
 Kalium Bikromat P, 1716

- Kalium Bismut Iodida LP, 1716
 Kalium Bisulfat P, 1716
 Kalium Bromat 0,1 N LV, 1755
 Kalium Bromat P, 1716
 Kalium Bromida Ir P, 1716
 Kalium Bromida P, 1716
 Kalium Bromida-Bromat 0,1 N LV, 1755
 Kalium Dihidrogen Fosfat P, 1716
 Kalium Ferisianida P, 1716
 Kalium Ferosianida P, 1716
 Kalium Fosfat Dibasa P, 1716
 Kalium Fosfat Monobasa P, 1716
 Kalium Heksasianoferat(II) LP, 1716
 Kalium Heksasianoferat(II) P, 1716
 Kalium Heksasianoferat(III) LP, 1716
 Kalium Heksasianoferat(III) P, 1716
 Kalium Hidroksida 1 N LV, 1755
 Kalium Hidroksida Etanol 0,5 N LV, 1755
 Kalium Hidroksida Etanol P, 1717
 Kalium Hidroksida Lp, 1717
 Kalium Hidroksida Metanol 0,1 N LV, 1755
 Kalium Hidroksida P, 1717
 Kalium Iodat 0,05 M LV, 1756
 Kalium Iodat P, 1717
 Kalium Iodida LP, 1717
 Kalium Iodida P, 1717
 Kalium Iodida, 593
 Kalium Iodobismutat Asetat LP, 1717
 Kalium Iodobismutat Encer LP, 1717
 Kalium Iodobismutat LP, 1717
 Kalium Iodobismutat Termomodifikasi LP, 1717
 Kalium Iodoplatinat LP, 1717
 Kalium Karbonat Anhidrat P, 1717
 Kalium Karbonat P, 1717
 Kalium Klorat P, 1717
 Kalium Klorida Ir P, 1717
 Kalium Klorida, 594
 Kalium Kloroplatinat P, 1717
 Kalium Kromat LP, 1717
 Kalium Kromat P, 1717
 Kalium Natrium Tartrat P, 1717
 Kalium Nitrat P, 1717
 Kalium Nitrit P, 1717
 Kalium Permanganat 0,1 N LV, 1756
 Kalium Permanganat LP, 1717
 Kalium Permanganat P, 1717
 Kalium Permanganat, 595
 Kalium Pirosulfat P, 1717
 Kalium Raksa(II)-Iodida Alkalis LP, 1718
 Kalium Raksa(II)-Iodida LP, 1717
 Kalium Sianida LP, 1718
 Kalium Sianida P, 1718
 Kalium Sianida Pbt LP, 1718-
 Kalium Sulfat P, 1718
 Kalium Sulfoguaiakolat, 595
 Kalium Telurit P, 1718
 Kalium Tembaga(II) Tartrat LP, 1718
 Kalium Tiosianat P, 1718
 Kalkon Campuran P, 1718
 Kalkon P, 1718
 Kalsitriol, 596
 Kalsium Asetat Anhidrat P, 1718
 Kalsium Asetat P, 1718
 Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat, 597
 Kalsium Glukonat, 599
 Kalsium Hidrogen Fosfat Anhidrat, 597
 Kalsium Hidroksida LP, 1718
 Kalsium Hidroksida P, 1718
 Kalsium Hidroksida, 601
 Kalsium Karbonat P, 1718
 Kalsium Karbonat, 602
 Kalsium Klorida Anhidrat P, 1718
 Kalsium Klorida LP, 1718
 Kalsium Klorida P, 1718
 Kalsium Klorida, 604
 Kalsium Laktat, 605
 Kalsium Pantotenat P, 1718
 Kalsium Pantotenat, 606
 Kalsium Sulfat LP, 1718
 Kalsium Sulfat P, 1718
 Kalsium Sulfat, 606
 Kamfer, 607
 Kanamisin Sulfat, 607
 Kanamycin Sulphate Capsule, 609
 Kanamycin Sulphate Injection, 607
 Kanamycin Sulphate, 607
 Kandungan Antiseptik Dalam Pembalut, 1440
 Kandungan Zat Antimikroba, 1441
 Kanji Iodida, Pasta LP, 1719
 Kanji Larut P, 1719
 Kanji LP, 1718
 Kanji P, 1718
 Kanji, Lendir LP, 1719
 Kanji-Kalium Iodida LP, 1719
 Kaolin Ringan P, 1719
 Kaolin Ringan, 610
 Kaolin, Suspensi LP, 1719
 Kapas Murni, 611
 Kapas Tidak Berlemak, 611
 Kapasitas Penetralkan Asam, 1444
 Kapsul Amoksisilin, 121
 Kapsul Ampisilin, 129
 Kapsul Asam Mefenamat, 157
 Kapsul Asam Valproat, 168
 Kapsul Asebutolol Hidroklorida, 171
 Kapsul Azitromisin, 199
 Kapsul Demeklosiklin Hidroklorida, 299
 Kapsul Dikloksasilin Natrium, 334
 Kapsul Disopiramide Fosfat, 347
 Kapsul Doksisiklin Hiklat, 355
 Kapsul Etoposida, 411
 Kapsul Feksofenadin Hidroklorida, 417
 Kapsul Fenitoin Natrium, 438
 Kapsul Fluoksetin, 461
 Kapsul Gabapentin, 482
 Kapsul Gemfibrosil, 489
 Kapsul Indometasin, 567
 Kapsul Kanamisin Sulfat, 609
 Kapsul Ketoprofen, 639
 Kapsul Klindamisin Hidroklorida, 661
 Kapsul Klofazimin, 667
 Kapsul Kloramipramin Hidroklorida, 673
 Kapsul Kloramfenikol, 685
 Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida dan Klidinium Bromida, 697
 Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida, 695
 Kapsul Lepas Tunda Lansoprazol, 759
 Kapsul Lepas Tunda Omeprazol, 980
 Kapsul Linkomisin Hidroklorida, 782
 Kapsul Loperamida Hidroklorida, 786
 Kapsul Natrium Iodida ¹²³I, 912
 Kapsul Natrium Iodida ¹³¹I, 913
 Kapsul Nifedipin, 939
 Kapsul Nitrofurantoin, 955
 Kapsul Piroksikam, 1030
 Kapsul Rifampisin dan Isoniazid, 1098
 Kapsul Rifampisin, 1095
 Kapsul Sefadrokasil, 1125
 Kapsul Sefaklor, 1129
 Kapsul Sefaleksin, 1132
 Kapsul Sefradin, 1155
 Kapsul Sianokobalamin ⁵⁷Co, 1176
 Kapsul Sikloserin, 1183
 Kapsul Stavudin, 1218
 Kapsul Tetrasiklin Fosfat Kompleks, 1263
 Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida, 1260
 Kapsul Zidovudin, 1328
 Kapsul, 49
 Kaptopril, 612
 Karbamazepin, 614
 Karbidopa, 618
 Karbinoksamin Maleat, 619
 Karboksimetilselulosa Natrium, 620
 Karbomer P, 1719
 Karbon Aktif P, 1719
 Karbon Dekolorisasi P, 1719
 Karbon Dioksida P, 1719
 Karbon Dioksida, 620
 Karbon Disulfida P, 1719
 Karbon Organik Total, 1520
 Karbon Tetraklorida P, 1719
 Karboplatin untuk Injeksi, 623
 Karboplatin, 621
 Karisoprodol, 624
 Karvedilol, 626
 Kasa Pembalut Framisetin, 632
 Kasa Pembalut Klorheksidin, 633
 Kasa Pembalut, 630
 Kasein P, 1719
 Katekol P, 1719
 Kejernihan dan Warna Larutan, 1521
 Kelarutan dalam Etanol, 1445
 Kerapatan Serbuk Ruahan dan Serbuk Mampat, 1523
 Kertas Fenolftalein P, 1748
 Kertas Kanji Iodida P, 1748
 Kertas Kuning Tiazol P, 1748
 Kertas Lakmus Biru P, 1748
 Kertas Lakmus Merah P, 1748
 Kertas Merah Kongo P, 1748
 Kertas Metil Hijau-Raksa Iodida P, 1748
 Kertas Raksa(II) Bromida P, 1748
 Kertas Saring, Kuantitatif, 1719
 Kertas Tembaga(II) Sulfat P, 1748
 Kertas Timbal(II) Asetat P, 1748

Kesempurnaan Melarut, 1526
 Keseragaman Sediaan, 1526
 Kesetaraan Natrium Klorida
 Dan Penurunan Titik Beku (°),
 1788
 Ketahanan Terhadap Air, 1529
 Ketamin Hidroklorida, 634
 Ketamine Hydrochloride, 634
 Ketamine Hydrochloride Injection, 635
 Ketentuan Umum, 33
 Ketoconazole Tablet, 637
 Ketoconazole, 636
 Ketokonazol, 636
 Ketoprofen Capsule, 639
 Ketoprofen, 638
 Ketorolac Tromethamine Injection, 641
 Ketorolac Tromethamine Tablet, 642
 Ketorolac Tromethamine, 640
 Ketorolak Trometamin, 640
 Kiesegur P, 1719
 Kimotripsin, 643
 Klaritromisin untuk Suspensi Oral, 646
 Klaritromisin, 644
 Klavulanat Kalium, 651
 Klemastin Fumarat, 654
 Klidinium Bromida, 657
 Klindamisin Fosfat, 658
 Klindamisin Hidroklorida, 660
 Klindamisin Palmitat Hidroklorida,
 662
 Klindamisin untuk Injeksi, 660
 Kliokuinol, 663
 Klobetasol Propionat, 664
 Klobazamin, 666
 Kloksasillin Natrium, 668
 Klomifen Sitrat, 669
 Klomipramin Hidroklorida, 671
 Klonazepam, 674
 Klonidin Hidroklorida, 676
 Klopidoqrel Bisulfat, 679
 Klor LP, 1719
 Klor P, 1719
 Kloral Hidrat, 682
 Kloralhidrat LP, 1719
 Kloralhidrat P, 1719
 Klorambusil, 683
 Kloramfenikol Natrium Suksinat untuk
 Injeksi, 689
 Kloramfenikol Natrium Suksinat, 688
 Kloramfenikol Palmitat, 690
 Kloramfenikol, 684
 Kloramin T P, 1719
 Klorbutol Anhidrat, 706
 Klorbutol, 706
 Klordiazepoksida Hidroklorida, 694
 Klordiazepoksida, 692
 Klorfeniramin Maleat, 699
 Klorheksidin Asetat P, 1719
 Klorheksidin Asetat, 701
 Klorheksidin Hidroklorida, 704
 Klorin LP, 1720
 Klorobenzen P, 1720
 Klorobutanol Anhidrat, 706
 l-Klorobutan P, 1720
 Klorobutanol P, 1720
 Klorobutanol, 706

Kloroform Bebas Etanol P, 1720
 Kloroform P, 1720
 Kloroform, 707
 Klorokresol, 707
 Klorokuin Fosfat, 708
 Klorokuin Sulfat, 710
 Klorokuin, 708
 Klorotrimetilsilan P, 1720
 Klorpromazin Hidroklorida, 712
 Klorpropamida, 715
 Klortalidon, 717
 Klorzoksazon, 719
 Klotrimazol, 721
 Kobalt(II) Asetat P, 1720
 Kobalt(II) Klorida LK, 1751
 Kobalt(II) Klorida LP, 1720
 Kobalt(II) Klorida P, 1720
 Kobalt(II) Nitrat P, 1720
 Kobalt(II) Uranil Asetat LP, 1720
 Kodein Fosfat P, 1720
 Kodein Fosfat, 725
 Kodein Hidroklorida, 727
 Kodein, 724
 Kofein, 728
 Kokain Hidroklorida, 730
 Kolekalsiferol, 731
 Kolin Klorida P, 1720
 Kolistin Sulfat, 733
 Kolkhisin, 734
 Koloidal Atapulgit Teraktivasi, 735
 Konduktivitas Air, 1529
 Kortikotropin untuk Injeksi, 738
 Kortison Asetat, 738
 Kreolin, 742
 Kresol, 742
 Krim Asam Retinoat, 163
 Krim Asiklovir, 181
 Krim Betametason Dipropionat, 236
 Krim Betametason Valerat, 241
 Krim Ekonazol Nitrat, 365
 Krim Gentamisin Sulfat, 493
 Krim Hidrokortison Asetat, 536
 Krim Hidrokuinon, 529
 Krim Klobetasol Propionat, 666
 Krim Kloramfenikol, 686
 Krim Klotrimazol, 722
 Krim Mikonazol Nitrat, 876
 Krim Mometason Furoat, 885
 Krim Nistatin, 950
 Krim Prednisolon, 1049
 Krim Tretinoin, 1284
 Krim, 51
 Kristal Violet LP, 1720
 Kristal Violet P, 1720, 1746
 Krom Azurol S P, 1720
 Kromatografi, 1531
 Kromium Trioksida P, 1720
 Ksin Basil Calmette-Guerin Beku
 Kering, - 1193 -
 Kuinalizarin P, 1721
 Kuinidin Sulfat, 743
 Kuinin Etilkarbonat, 745
 Kuinin Hidroklorida, 747
 Kuinin Sulfat, 748
 Kulit Kina, 750
 Kuning Tiazol P, 1721

Kuning Titan LP, 1721
 Kuning Titan P, 1721

L

Lakmus LP, 1721
 Lakmus P, 1721, 1746
 Laktofenol P, 1721
 Laktosa Anhidrat, 752
 Laktosa Monohidrat, 753
 Laktosa P, 1721
 Lamivudin, 754
 Lamivudine, 754
 Lanatosida C, 756
 Lanatoside C, 756
 Lanolin, 760
 Lansoprazol, 757
 Lansoprazole Delayed-Released
 Capsule, 759
 Lansoprazole, 757
 Lantanum Klorida P, 1721
 Lantanum Nitrat P, 1721
 L-Arabinosa P, 1685
 Larutan Albumin, 72
 Larutan Amonia Encer P, 1721
 Larutan Asetilsistein, 177
 Larutan Baku Arsen (1 bpj As), 1721
 Larutan Baku Arsen (10 bpj As), 1721
 Larutan Baku Besi (10 bpj Fe), 1721
 Larutan Baku Besi (2 bpj Fe), 1721
 Larutan Baku Besi (20 bpj Fe), 1721
 Larutan Baku Diklorofenol-Indofenol
 LV, 1756
 Larutan Baku Magnesium (10 bpj Mg),
 1721
 Larutan Baku Nitrat (100 bpj NO₃),
 1721
 Larutan Baku Perak (5 bpj Ag), 1721
 Larutan Baku Raksa (5 bpj Hg), 1721
 Larutan Baku Tembaga (10 bpj Cu),
 1721
 Larutan Baku Timbal (1 bpj Pb), 1721
 Larutan Baku Timbal (10 bpj Pb), 1721
 Larutan Baku Timbal (20 bpj Pb), 1721
 Larutan Dapar, 1749
 Larutan Empirik, 1751
 Larutan Fehling, 1721
 Larutan Indium ¹¹¹In Oksikuinolin, 565
 Larutan Klorheksidin Glukonat, 702
 Larutan Kolorimetrik, 1751
 Larutan Molar, 1751
 Larutan Natrium Iodida ¹²³I, 913
 Larutan Natrium Iodida ¹³¹I, 914
 Larutan Natrium Klorida Isotonik,
 1721
 Larutan Normal, 1751
 Larutan Oral Metadon Hidroklorida,
 842
 Larutan Oral Deksklorfeniramin
 Hidroklorida, 286
 Larutan Oral Kloramfenikol, 686
 Larutan Oral Loratadin, 790
 Larutan Oral Metoklopramid
 Hidroklorida, 866

Larutan Oral Parasetamol, 999
 Larutan Oral Sianokobalamin ⁵⁷Co, 1176
 Larutan Oral Siklosporin, 1185
 Larutan Oral Zidovudin, 1329
 Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida, 777
 Larutan Oral-Topikal Lignokain Hidroklorida, 777
 Larutan Pekat Siklosporin untuk Injeksi, 1186
 Larutan Protein Plasma, 475
 Larutan Timah(II) Klorida Ast, 1722
 Larutan Topikal Hidrogen Peroksida, 527
 Larutan Topikal Kalsium Hidroksida, 602
 Larutan Topikal Klotrimazol, 723
 Larutan Topikal Povidon Iodum, 1040
 Larutan Volumetrik (LV), 1751
 Larutan, 51
 Lemak Bulu Domba, 760
 Lemak dan Minyak Lemak, 1450
 Lembayung Azo P, 1722, 1746
 Lembayung Metil LP, 1722
 Leucovorin Calcium Injection, 764
 Leucovorin Calcium Tablet, 765
 Leukovorin Kalsium, 764
 Levamisol Hidroklorida, 766
 Levamisole Hydrochloride Tablet, 767
 Levamisole Hydrochloride, 766
 Levodopa, 769
 Levonorgestrel and Ethynil Estradiol Tablet, 771
 Levonorgestrel, 770
 Levothyroxine Sodium Tablet, 774
 Levothyroxine Sodium, 772
 Levotiroksin Natrium, 772
 Lidocaine Hydrochloride and Epinephrine Injection, 778
 Lidocaine Hydrochloride Injection, 777
 Lidocaine Hydrochloride Oral-Topical Solution, 777
 Lidocaine Hydrochloride, 776
 Lidokain Hidroklorida, 776
 Light Kaolin, 610
 Lignokain Hidroklorida, 776
 Lincomycin Hydrochloride Capsule, 782
 Lincomycin Hydrochloride Injection, 781
 Lincomycin Hydrochloride, 780
 Linestrenol, 779
 Linkomisin Hidroklorida, 780
 Lisin Asetat, 782
 Lisinopril Tablet, 784
 Lisinopril, 783
 Litium Hidroksida P, 1722
 Litium Klorida P, 1722
 Litium Metoksida Benzen 0,1 N, 1722
 Litium Metoksida Benzena 0,1 N LV, 1756
 Litium Metoksida Klorobenzen 0,1 N LV, 1756

Litium Metoksida Klorobenzen 0,1 N, 1722
 Litium P, 1722
 Litium Sulfat P, 1722
 L-Lisin P, 1722
 Locke-Ringer LP, 1722
 Loperamida Hidroklorida, 786
 Loperamide Hydrochloride Capsule, 786
 Loperamide Hydrochloride Tablet, 787
 Loperamide Hydrochloride, 786
 Loratadin, 788
 Loratadine Oral Solution, 790
 Loratadine Tablet, 792
 Loratadine, 788
 Lorazepam Tablet, 794
 Lorazepam, 793
 Losartan Kalium, 796
 Losartan Potassium Tablet, 798
 Losartan Potassium, 796
 Losio Nistatin, 950
 Lovastatin Tablet, 801
 Lovastatin, 800
 L-Ramnosa P, 1737
 L-Sistin P, 1738
 L-Tosilaminofenetil Klorometil Keton P, 1743
 L-Triptofan P, 1744
 Luminal Natrium Untuk Injeksi, 442
 Luminal Natrium, 441
 Luminal, 439
 Lynestrenol, 779
 Lysine Acetate, 782

M

Magenta Basa P, 1722
 Magenta Dekolorisasi LP, 1722
 Magenta LP, 1722
 Magnesia Campur LP, 1722
 Magnesium Carbonate, 803
 Magnesium Hidroksida, 802
 Magnesium Hydroxide, 802
 Magnesium Karbonat, 803
 Magnesium Klorida P, 1722
 Magnesium Nitrat P, 1722
 Magnesium Oksida P, 1722
 Magnesium Oksida, 804
 Magnesium Oxide, 804
 Magnesium Perklorat Anhidrat P, 1722
 Magnesium Stearat, 805
 Magnesium Stearate, 805
 Magnesium Sulfat LP, 1723
 Magnesium Sulfat P, 1723
 Magnesium Sulfat, 806
 Magnesium Sulfate Injection, 807
 Magnesium Sulfate, 806
 Magnesium Trisilicate, 808
 Magnesium Trisilikat, 808
 Maize Starch, 1003
 Makrogol 400, 1035
 Makrogol, 1033
 Malam Kuning, 809
 Malam Putih, 809
 Mangan Dioksida P, 1723
 Mangan Sulfat P, 1723
 Mangan Sulfat, 810
 Mangan(IV) Oksida P, 1723
 Manganese Sulfate, 810
 Manitol, 810
 Mannitol Injection, 811
 Mannitol, 810
 Maprotilin Hidroklorida, 812
 Maprotiline Hydrochloride, 812
 Mayer, Pereaksi, 1723
 Measles Immunoglobulin, 559
 Mebendazol, 813
 Mebendazole Oral Suspension, 813
 Mebendazole Tablet, 814
 Mebendazole, 813
 Medazepam, 816
 Medroksiprogesteron Asetat, 816
 Medroxyprogesterone Acetate Injectable Suspension, 818
 Medroxyprogesterone Acetate Tablet, 818
 Medroxyprogesterone Acetate, 816
 Mefenamic Acid Capsule, 157
 Mefenamic Acid Tablet, 158
 Mefenamic Acid, 156
 Meksiletin Hidroklorida, 820
 Melfalan, 821
 Meloksikam, 822
 Meloxicam Oral Suspension, 825
 Meloxicam Tablet, 827
 Meloxicam, 822
 Melphalan, 821
 Menadion Natrium Bisulfit, 830
 Menadion, 829
 Menadione Injection, 830
 Menadione Sodium Bisulphite, 830
 Menadione, 829
 Meningococcal Polysaccharide Vaccine, 1303
 Menthae Piperitae Folium, 831
 Menthol, 832
 Mentol, 832
 Meperidine Hydrochloride, 1011
 Mepiramin Maleat, 833
 Meprobamat, 834
 Meprobamate, 834
 Mepyramin Maleat, 833
 Merah Fenol LP, 1723
 Merah Fenol P, 1723, 1747
 Merah Kongo LP (A), 1723
 Merah Kongo LP, 1723
 Merah Kongo P, 1723, 1747
 Merah Kresol LP, 1723
 Merah Kresol P, 1723, 1747
 Merah Kuinaldin LP, 1723
 Merah Kuinaldin P, 1723, 1747
 Merah Metil LP, 1723
 Merah Metil P, 1723, 1747
 Merah Metil-Biru Metilen LP, 1723
 Merah Netral P, 1723, 1747
 Merah Ruthenium LP, 1723
 Merah Ruthenium P, 1723
 Mercaptopurine Tablet, 836
 Mercaptopurine, 835

Merkaptopurin, 835
 Merkuri Bromida P, 1723
 Merkuri Iodida P, 1723
 Merkuri(II) Tiosianat P, 1723
 Meropenem for Injection, 839
 Meropenem untuk Injeksi, 839
 Meropenem, 837
 Mestranol, 841
 Metadon Hidroklorida, 842
 Metalfalein P, 1723, 1747
 Metampiron, 844
 Metanol Anhidrat P, 1724
 Metanol P, 1724
 Metaproterenol Sulfat, 844
 Metaproterenol Sulfate, 844
 Metenamin Mandelat, 846
 Metenamin P, 1724
 Metenamin, 846
 Metformin Hidroklorida, 848
 Metformin Hydrochloride Tablet, 849
 Metformin Hydrochloride, 848
 Methadone Hydrochloride Oral Solution, 842
 Methadone Hydrochloride Tablet, 843
 Methadone Hydrochloride, 842
 Methampyron Tablet, 844
 Methampyron, 844
 Methenamine Mandelate Tablet, 847
 Methenamine Mandelate, 846
 Methenamine, 846
 Methionine, 863
 Metotrexate, 870
 Methotrexate Injection, 871
 Methotrexate Tablet, 872
 Methoxalen, 867
 Methyl Paraben, 856
 Methyl Salicylate, 850
 Methylcellulose, 859
 Methylidopa Tablet, 852
 Methylidopa, 851
 Methylergometrin Maleate Injection, 854
 Methylergometrin Maleate Tablet, 855
 Methylergonovine Maleate, 853
 Methylprednisolone Acetate, 858
 Methylprednisolone Tablet, 859
 Methylprednisolone, 856
 Methyltestosterone, 861
 Methylthionine Chloride Injection, 863
 Methylthionine Chloride, 862
 Metil Alkohol P, 1724
 Metil Etil Keton P, 1724
 Metil Hijau-Raksa Iodida, Kertas P, 1724
 Metil Iodida P, 1724
 Metil Isobutil Keton P, 1724
 Metil Kloroform P, 1724
 Metil Salisilat, 850
 Metil Sianida P, 1724
 Metil Sulfoksida P, 1724
 2-Metil-2-Propil-1,3-Propandiol P, 1724
 4-Metil-2-Pentanon P, 1724
 3-Metilbutan-1-ol P, 1724
 Metildopa, 851
 Metilen Klorida P, 1724

Metilergometrin Maleat, 853
 Metilergonovin Maleat, 853
 Metilparaben P, 1724
 Metilparaben, 856
 Metilprednisolon Asetat, 858
 Metilprednisolon, 856
 Metilselulosa, 859
 Metiltestosteron, 861
 Metiltionin Klorida, 862
 Metionin, 863
 Metoclopramide Hydrochloride Injection, 865
 Metoclopramide Hydrochloride Oral Solution, 866
 Metoclopramide Hydrochloride Tablet, 866
 Metoclopramide Hydrochloride, 864
 Metoklopramid Hidroklorida, 864
 Metoksalen, 867
 4-Metoksibenzaldehida P, 1724
 Metoksi Etanol P, 1724
 2-Metoksi Etanol P, 1724
 Metoprolol Tartrat, 868
 Metoprolol Tartrate Tablet, 869
 Metoprolol Tartrate, 868
 Metotreksat, 870
 Metronidazol, 872
 Metronidazole Injection, 873
 Metronidazole Tablet, 874
 Metronidazole, 872
 Mexiletine Hydrochloride, 820
 M-Fenilfenol P, 1709
 Miconazole Nitrate Cream, 876
 Miconazole Nitrate, 875
 Mikonazol Nitrat, 875
 Mikroskopi Optik, 1565
 Millon LP, 1724
 Mineral Oil, 880
 Minocyclin Hydrochloride, 877
 Minosiklin Hidroklorida, 877
 Minyak Adasmanis, 878
 Minyak Anis, 878
 Minyak Eukalipti, 878
 Minyak Ikan, 879
 Minyak Jarak, 879
 Minyak Kayu Putih, 878
 Minyak Mineral P, 1724
 Minyak Mineral Ringan P, 1724
 Minyak Mineral, 880
 Minyak Nabati Terhidrogenasi P, 1724
 Minyak Permen, 881
 Minyak Zaitun P, 1724
 Minyak Zaitun, 882
 Mitomisin untuk Injeksi, 883
 Mitomisin, 883
 Mitomycin For Injection, 883
 Mitomycin, 883
 Mometason Furoat, 884
 Mometasone Furoate Cream, 885
 Mometasone Furoate, 884
 Monoetanolamina P, 1724
 Monohydrate Lactose, 753
 Morbilla Vaccine, Live, 1298
 Morfin Anhidrat P, 1724
 Morfin Hidroklorida, 886
 Morfin Sulfat P, 1725

Morfin Sulfat, 887
 Morfolin P, 1725
 Morphine Hydrochloride, 886
 Morphine Sulphate Injection, 888
 Morphine Sulphate, 887

N

2,7-Naftalendiol P, 1725
 β -Naftokuinon 4-Natrium Sulfonat P, 1725
 N-(1-Naftil)Etilendiamin Dihidroklorida LP, 1725
 N-(1-Naftil)Etilendiamin Dihidroklorida P, 1725
 N-(Trimetilsilil)-Imidazol P, 1743
 N,N Dimetilanilina P, 1703
 N,N Dimetiloktilamin P, 1704
 N,N,N',N'-Tetrametiletildiamin P, 1741
 N,N'-Metilenbisakrilamida P, 1724
 N,N-Dietilanilina P, 1700
 N,N-Dimetilasetaida P, 1704
 N,N-Dimetiloktilamina P, 1704
 N-Asetil-L-Tirosin Etil Ester P, 1692
 Nadolol Tablet, 890
 Nadolol, 889
 Nafazolin Hidroklorida, 891
 Nafazolin Nitrat, 892
 Naftalen P, 1725
 1-Naftol P, 1725
 1-Naftol LP, 1725
 1- Naftol Encer LP, 1725
 2-Naftol P, 1725
 2-Naftol LP, 1725
 2-Naftol LP (A), 1725
 1-Naftolbenzein P, 1725
 1-Naftolbenzein LP, 1725
 P-Naftolbenzein P, 1726
 P-Naftolbenzein LP, 1726
 1,3-Naftalendiol P, 1725
 Naftol Dikalium Disulfonat P, 1725
 1-Naftolbenzein P, 1747
 P-Naftolbenzein P, 1747
 Naftoresorsinol P, 1726
 Nalidixic Acid Tablet, 160
 Nalidixic Acid, 159
 Nalokson Hidroklorida, 893
 Naloxone Hydrochloride, 893
 Nandrolon Dekanoat, 894
 Nandrolon Fenpropionat, 896
 Nandrolone Decanoate Injection, 895
 Nandrolone Decanoate, 894
 Nandrolone Phenpropionate Injection, 897
 Nandrolone Phenpropionate, 896
 Naphazoline Hydrochloride, 891
 Naphazoline Nitrate, 892
 Naproksen Natrium, 899
 Naproksen, 898
 Naproxen Sodium Tablet, 900
 Naproxen Sodium, 899
 Naproxen, 898

- N-Asetil-L-Tirosin Etil Ester P, 1692
Natrium Dietilditiokarbamat P, 1727
Natrium 1-Heksansulfonat P, 1728
Natrium 1-Heptansulfonat P, 1728
Natrium 1-Oktansulfonat P, 1729
Natrium 1-Pentansulfonat P, 1729
Natrium 2,6-Diklorofenol-Indofenol P, 1727
Natrium Amilum Glikolat P, 1726
Natrium Aminosalisilat, 903
Natrium Amonium Fosfat P, 1726
Natrium Asetat Anhidrat P, 1726
Natrium Asetat LP, 1726
Natrium Asetat P, 1726
Natrium Askorbat, 905
Natrium Azida P, 1726
Natrium Benzoat, 905
Natrium Bifenil P, 1726
Natrium Bikarbonat P, 1727
Natrium Bikarbonat, 906
Natrium Bisulfit P, 1727
Natrium Bitartrat LP, 1727
Natrium Bitartrat P, 1727
Natrium Borat P, 1727
Natrium Bromida P, 1727
Natrium Desoksikolat P, 1727
Natrium Dihidrogen Fosfat P, 1727
Natrium Ditionit P, 1727
Natrium Dodesil Sulfat P, 1727
Natrium Fluorida P, 1727
Natrium Fluorida, 910
Natrium Fosfat Dibasa Anhidrat P, 1727
Natrium Fosfat Dibasa Dodekahidrat P, 1727
Natrium Fosfat Dibasa LP, 1727
Natrium Fosfat Dibasa P, 1727
Natrium Fosfat Monobasa Dihidrat P, 1727
Natrium Fosfat Monobasa P, 1727
Natrium Glikokolat P, 1727
Natrium Hidroksida 1 N LV, 1757
Natrium Hidroksida Etanol 0,1 N LV, 1757
Natrium Hidroksida LP, 1728
Natrium Hidroksida P, 1728
Natrium Hidroksida, 911
Natrium Hidrosulfit P, 1728
Natrium Hipobromit LP, 1728
Natrium Hipoklorit 3,5% LP, 1729
Natrium Hipoklorit P, Larutan, 1728
Natrium Indigotindisulfonat LP, 1729
Natrium Indigotindisulfonat P, 1729
Natrium Iodida P, 1729
Natrium Karbonat Anhidrat P, 1729
Natrium Karbonat Dekahidrat P, 1729
Natrium Karbonat LP, 1729
Natrium Karbonat Monohidrat P, 1729
Natrium Karbonat P, 1729
Natrium Klorida P, 1729
Natrium Klorida, 917
Natrium Kobaltinitrit LP, 1729
Natrium Kobaltinitrit P, 1729
Natrium Kromotropat P, 1729
Natrium Lauril Sulfat P, 1729-
Natrium Lauril Sulfat, 920
Natrium Merah Metil P, 1729
Natrium Metabisulfit P, 1729
Natrium Metabisulfit, 921
Natrium Metoksida Toluen 0,1 N LV, 1757
Natrium Molibdat P, 1729
Natrium Nitrat P, 1729
Natrium Nitrit 0,1 M LV, 1757
Natrium Nitrit LP, 1729
Natrium Nitrit P, 1729
Natrium Nitroferisianida LP, 1729
Natrium Nitroferisianida P, 1729
Natrium Nitroprusida LP, 1729
Natrium Nitroprusida P, 1729
Natrium Nitroprusida untuk Injeksi, 923
Natrium Nitroprusida, 922
Natrium Oksalat P, 1729
Natrium Oktal Sulfat P, 1729
Natrium P, 1726
Natrium Perklorat LP, 1729
Natrium Perklorat P, 1729
Natrium Pirofosfat P, 1729
Natrium Piruvat P, 1730
Natrium Salisilat P, 1730
Natrium Salisilat, 926
Natrium Selenit P, 1730
Natrium Sianida P, 1730
Natrium Sitrat Dihidrat P, 1730
Natrium Sitrat P, 1730
Natrium Sitrat, 926
Natrium Subkarbonat, 1730
Natrium Subkarbonat, 906
Natrium Sulfat Anhidrat P, 1730
Natrium Sulfat Dekahidrat P, 1731
Natrium Sulfat P, 1730
Natrium Sulfida LP, 1731
Natrium Sulfida P, 1731
Natrium Sulfit Anhidrat P, 1731
Natrium Sulfit P, 1731
Natrium Tetraborat P, 1731
Natrium Tetraborat, 927
Natrium Tetrafenilborat P, 1731
Natrium Tetrafenilboron 0,02 M LV, 1758
Natrium Tioglikolat P, 1731
Natrium Tiogliserat P, 1731
Natrium Tiosulfat 0,1 N LV, 1758
Natrium Tiosulfat P, 1731
Natrium Tiosulfat, 927
Natrium Tungstat P, 1731
N-Butil Klorida P, 1698
N-Butilamin P, 1697
N-Dibutil Eter P, 1700
N-Dotriakontana P, 1705
Neomisin Sulfat, 928
Neomisin Untuk Injeksi, 929
Neomycin For Injection, 929
Neomycin Sulfate, 928
Neostigmin Bromida, 929
Neostigmin Metilsulfat, 931
Neostigmine Bromide Tablet, 930
Neostigmine Bromide, 929
Neostigmine Methylsulfate Injections, 931
Neostigmine Methylsulfate, 931
Nessler, Pereaksi, 1731
Neutral Insulin Injection, 571
Nevirapin, 932
Nevirapine Oral Suspension, 933
Nevirapine Tablet, 936
Nevirapine, 932
N-Heksana P, 1712
N-Heptan P, 1712
N-Heptan Untuk Kromatografi P, 1712
Niacinamide, 946
Niasin P, 1731
Niasinamida, 946
Nicotiny Alcohol Tartrate, 947
Nifedipin, 938
Nifedipine Capsule, 939
Nifedipine Extended-Release Tablet, 941
Nifedipine, 938
Nikel(II) Sulfat Heptahidrat P, 1731
Niketamida, 945
Niketamide, 945
Nikotinamida, 946
Nikotinil Alkohol Tartrat, 947
Nimodipin, 948
Nimodipine, 948
Ninhidrin LP, 1731
Ninhidrin P, 1731
Nipazol, 1072
Nistatin, 949
Nitrate Acid, 160
Nitrazepam Tablet, 953
Nitrazepam, 952
Nitrobenzen P, 1731
4-(P-Nitrobenzil)Piridin P, 1732
5-Nitro-1,10-Fenantrolin P, 1732
Nitrofenantrrolin LP, 1732
4-Nitrofenil Dinatrium Ortofosfat P, 1732
Nitrofenil Fosfat LP, 1732
Nitrofurantoin Capsule, 955
Nitrofurantoin, 954
Nitrogen Bebas Oksigen P, 1732
Nitrogen P, 1732
Nitroglicerol Encer, 958
Nitroglycerin Injection, 960
Nitroglycerin Tablet, 960
Nitrometan P, 1732
Nitroso R, Garam P, 1732
N-Oktanol P, 1732
N-Oktal Alkohol P, 1732
Non Absorbable Surgical Suture, 216
Nonan-5-on P, 1732
Norethindrone Tablet, 962
Norethindrone, 961
Noretindron, 961
Noretisteron, 961
Norgestrel, 963
Normal Immunoglobulin, 560
Nortriptilin Hidroklorida, 964
Nortriptyline Hydrochloride, 964
Noscapine, 965
Noskapin, 965
N-Propil Alkohol P, 1736
N-Trikosan P, 1743
Nystatin Cream, 950
Nystatin Lotion, 950

Nystatin Ointment, 950
Nystatin Oral Suspension, 951
Nystatin Tablet, 951
Nystatin Vaginal Inserts, 952
Nystatin, 949

O

O-Dianisidina Dihidroklorida P, 1699
O-Diklorobenzen P, 1702
Ofloksasin, 966
Ofloxacin Tablet, 967
Ofloxacin, 966
O-Ftalaldehida P, 1710
Ointment, 56
O-Kresol P, 1720
Oksifenbutazon, 969
Oksigen 93%, 971
Oksigen P, 1732
Oksigen, 970
Oksimetazolin Hidroklorida, 971
Oksitetrasiklin Hidroklorida, 974
Oksitetrasiklin untuk Injeksi, 975
Oksitetrasiklin, 973
Oksitosin, 975
Oksiprenolol Hidroklorida, 977
Oktadesil Silan P, 1732
1-Oktanol P, 1732
Oktosinol 9 P, 1732
Olive Oil, 882
Omeprazol, 978
Omeprazole Delayed-Release Capsule, 980
Omeprazole, 978
Ondansetron Hidroklorida, 983
Ondansetron Hydrochloride, 983
Ondansetron Injection, 985
Ondansetron Tablet, 987
O-Nitroanilin P, 1731
Ophthalmic Preparation, 53
Opium Mentah, 988
Opium, 988
Oral Rehydration Salts, 484
Ortofenantrolin LP, 1732
Ortofenantrolin P, 1732
Osmium Tetroksida P, 1733
Osmolalitas dan Osmolaritas, 1544
O-Tolidin P, 1742
O-Toluidina P, 1743
O-Xilena P, 1745
Oxprenolol Hydrochloride, 977
Oxygen 93%, 971
Oxygen, 970
Oxymetazoline Hydrochloride Nasal Solution, 972
Oxymetazoline Hydrochloride, 971
Oxymetazoline Hydrochloride, 972
Oxyphenbutazone, 969
Oxytetracycline for Injections, 975
Oxytetracycline Hydrochloride, 974
Oxytetracycline, 973
Oxytocin Injection, 977
Oxytocin, 975

P

Paladium(II) Klorida P, 1733
Paladium, Katalis P, 1733
P-Aminofenol P, 1683
Pancreatin, 990
Pancuronium Bromide Injection, 994
Pancuronium Bromide, 992
Panjang Serat, 1547
Pankreatin, 990
Pankuronium Bromida, 992
Papaverin Hidroklorida, 994
Papaverine Hydrochloride Injection, 995
Papaverine Hydrochloride Tablet, 996
Papaverine Hydrochloride, 994
Paraffin, 996
Parafin Cair P, 1733
Parafin P, 1733
Parafin, 996
Paraformaldehida P, 1733
Paraformaldehida, 997
Paraformaldehide, 997
Parasetamol, 998
Paromomisin Sulfat, 1001
Paromomycin Sulfate, 1001
Pasta, 52
Paste, 52
Pati Beras, 1002
Pati Gandum, 1002
Pati Jagung, 1003
Pati Kentang, 1003
Pati Larut P, 1733
Pati Singkong, 1003
P-Bromoanilin LP, 1697
P-Bromoanilin P, 1697
P-Dimetilaminobenzaldehida LP, 1703
P-Dimetilaminobenzaldehida P, 1703
P-Dimetilaminosinamalaldehida P, 1703
Pectine, 1003
PEG, 1033
Pektin, 1003
Pelarut Impregnasi, 1733
Pelepasan Obat, 1548
Pembakaran dengan Labu Oksigen, 1461
Pembalut Krep Katun, 1004
Pembalut Perekat Elastis, 1005
Pencucian Peralatan Kaca, 1638
Penetapan Aktivitas Vitamin B12, 1384
Penetapan Batas Flokulasi Vaksin dan Toksin Difteri, 1553
Penetapan Bobot Jenis, 1553
Penetapan Bobot Per Mililiter, 1554
Penetapan Golongan Darah ABO Donor, 1386
Penetapan Golongan Rh Donor, 1388
Penetapan Indeks Bias, 1554
Penetapan Jarak Destilasi, 1554
Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur, 1555
Penetapan Kadar Air, 1557
Penetapan Kadar Antibiotik Secara Iodometri, 1463
Penetapan Kadar Barbiturat, 1464

Penetapan Kadar Etanol, 1560
Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik, 1464
Penetapan Kadar Gula Darah, 1465
Penetapan Kadar Kalsiferol, 1466
Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat, 1390
Penetapan Kadar Kobalamin Secara Perunut Radioaktif, 1472
Penetapan Kadar Nitrogen Dalam Produk Darah, 1474
Penetapan Kadar Nitrogen, 1473
Penetapan Kadar Riboflavin, 1475
Penetapan Kadar Sineol, 1476
Penetapan Kadar Steroid Tunggal, 1477
Penetapan Kadar Steroid, 1476
Penetapan Kadar Tiamin, 1477
Penetapan Kadar Vit A, 1461
Penetapan Kadar Zink, 1475
Penetapan Kekentalan, 1562
Penetapan Partikel Logam Dalam Salep Mata, 1563
Penetapan Penisilin G, 1478
Penetapan pH, 1563
Penetapan Potensi Antibiotik Secara Mikrobiologi, 1392
Penetapan Potensi Fraksi Faktor IX, 1401
Penetapan Potensi Fraksi Faktor VIII, 1399
Penetapan Potensi Insulin, 1402
Penetapan Potensi Streptokinase, 1404
Penetapan Rotasi Optik, 1567
Penetapan Sifat Hablur, 1568
Penetapan Sisa Pemijaran, 1426
Penetapan Suhu Beku, 1568
Penetapan Susut Pemijaran, 1569
Penetapan Susut Pengeringan, 1569
Penetapan Volume Injeksi Dalam Wadah, 1570
Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia, 1478
Pengayak dan Derajat Halus Serbuk, 1570
Pengukuran Warna dengan Instrumen, 1639
Penicillin V Tablet, 1006
Penicillin V, 1006
Penimbangan pada Timbangan Analitik, 1641
Penisilin V, 1006
Pentana P, 1733
2,4-Pentanadion P, 1733
Pentapan Bobot Jenis, 1553
Pentoksifilin, 1007
Pentoxifylline, 1007
Penyangga Kromatografi Gas, 1733
Peppermint Oil, 881
Pepsin P, 1733
Pepton Daging P, 1733
Pepton Kering P, 1733
Perak Ammonium Nitrat LP, 1733
Perak Dietilditiokarbamat LP, 1733
Perak Dietilditiokarbamat P, 1733
Perak Nitrat 0,1 N LV, 1758

- Perak Nitrat Amoniakal LP, 1734
 Perak Nitrat P, 1733
 Perak Nitrat, 1008
 Perak Oksida P, 1734
 Peralatan Volumetrik, 1340
 Perangkat Infus Dan Transfusi, 1405
 Pereaksi Deniges, 1734
 Pereaksi Mayer, 1734
 Pereaksi Nessler, 1734
 Pereaksi, Indikator dan Larutan, 1677
 Perfenazin, 1009
 Permeabilitas Uap Air, 1571
 Permeable Non-Woven Surgical
 Synthetic Adhesive Tape, 1032
 Perphenazine Tablet, 1010
 Perphenazine, 1009
 Pertimbangan Tentang Stabilitas
 Dalam Pemberian Obat, 1644
 Pethidine Hydrochloride Injection,
 1012
 Pethidine Hydrochloride, 1011
 Petidin Hidroklorida, 1011
 Petroleum Eter P, 1734
 Phenazopyridin Hydrochloride, 423
 Phenfluramine Hydrochloride Tablet,
 425
 Phenfluramine Hydrochloride, 424
 Phenylmercury(II) Acetate, 429
 Phenylmercury(II) Nitrate, 430
 Pheniramine Maleate, 432
 Phenobarbital Sodium for Injection,
 442
 Phenobarbital Sodium Injection, 442
 Phenobarbital Sodium, 441
 Phenobarbital Tablet, 440
 Phenobarbital, 439
 Phenol Liquid, 445
 Phenol, 444
 Phenolphthaleine, 445
 Phenoterole Hidrobromide, 446
 Phenoxymethyl Penicillin, 1006
 Phentanyle Citrate Injections, 448
 Phentanyle Citrate, 447
 Phenylbutazone Tablet, 427
 Phenylbutazone, 426
 Phenylephrine Hydrochloride, 428
 Phenylpropanolamine Hydrochloride,
 431
 Phenytoin Oral Suspension, 434
 Phenytoin Sodium Capsule, 438
 Phenytoin Sodium Injection, 437
 Phenytoin Sodium, 435
 Phenytoin, 433
 Phosphate Acid, 155
 Phytomenadione Injections, 451
 Phytomenadione Tablet, 451
 Phytomenadione, 450
 Pilocarpine Hydrochloride Eyes Drops,
 1013
 Pilocarpine Hydrochloride, 1012
 Pilocarpine Nitrate Eyes Drops, 1014
 Pilocarpine Nitrate, 1013
 Pilokarpin Hidroklorida, 1012
 Pilokarpin Nitrat, 1013
 Pindolol, 1014
 Piperazin Adipat, 1016
 Piperazin Fosfat, 1017
 Piperazin Sitrat, 1018
 Piperazin, 1016
 Piperazine Adipate, 1016
 Piperazine Citrate Syrup, 1019
 Piperazine Citrate Tablet, 1020
 Piperazine Citrate, 1018
 Piperazine Phosphate Tablet, 1018
 Piperazine Phosphate, 1017
 Piperazine, 1016
 Piracetam, 1023
 Pirantel Pamoat, 1020
 Pirasetam, 1023
 Pirazinamid, 1024
 Pirazinamide Tablet, 1024
 Piridilazonaftol, Pan P, 1734
 1-(2-Piridilazo)-2-Naftol P, 1734
 Piridin Anhidrat P, 1734
 Piridin P, 1734
 Piridoksal Hidroklorida P, 1734
 Piridoksamin Dihidroklorida P, 1735
 Piridoksin Hidroklorida P, 1735
 Piridoksin Hidroklorida, 1025
 Piridostigmin Bromida, 1027
 Pirilamin Maleat, 833
 Pirimetamin, 1028
 Pirogalol Basa LP, 1735
 Pirogalol P, 1735
 Piroksikam, 1029
 Pirol P, 1735
 Piroxicam Capsule, 1030
 Piroxicam Tablet, 1031
 Piroxicam, 1029
 P-Kloroanilin P, 1720
 P-Kloroasetanilida P, 1720
 P-Klorofenol P, 1720
 Plasma Protein Fraction, 475
 Plasma Reduced Blood, 273
 Plasma Sedikit Platelet P, 1735
 Plasma Segar Beku Untuk Infus, 1031
 Plasma Segar Beku, 1031
 Plaster of Paris Bandage, 495
 Platina(IV) Klorida LP, 1735
 Platina(IV) Klorida P, 1735
 Platinum Kobalt LP, 1735
 Plester Bedah Zink Oksida, 1032
 Plester Sintetik Permeabel Tidak
 Ditenun, 1032
 Plester, 52
 Plester, 52
 P-Metilaminofenol Sulfat P, 1724
 P-Naftolbenzein LP, 1726
 P-Naftolbenzein P, 1726
 P-Naftolbenzein P, 1747
 P-Natrium Periodat P, 1729
 P-Nitroanilin Diazotasi LP, 1731
 P-Nitroanilin P, 1731
 P-Nitrobenzendiazonium
 Tetrafluoroborat P, 1731
 Podophylli Root, 1103
 Polarografi, 1572
 Polietilen Glikol 1000 P, 1735
 Polietilen Glikol 200 P, 1735
 Polietilen Glikol 400 P, 1735
 Polietilen Glikol 400, 1035
 Polietilen Glikol 600 P, 1735
 Polietilen Glikol 6000 P, 1735
 Polietilen Glikol, 1033
 Polimiksin B Sulfat, 1036
 Polimiksin B untuk Injeksi, 1037
 Poliomyelitis Vaccine, Live (Oral),
 1302
 Polisorbat 20 P, 1735
 Polisorbat 20, 1038
 Polisorbat 60, 1038
 Polisorbat 80 P, 1735
 Polisorbat 80, 1038
 Polivinil Alkohol P, 1735
 Polyethylene Glycol 400, 1035
 Polyethylene Glycol, 1033
 Polymyxin B for Injection, 1037
 Polymyxine B Sulphate, 1036
 Polysorbate 20, 1038
 Polysorbate 60, 1038
 Polysorbate 80, 1038
 Potassium Chloride, 594
 Potassium Guaiacolsulfonate, 595
 Potassium Iodide, 593
 Potassium Permanganate, 595
 Potato Starch, 1003
 Powdered Opium, 989
 Powder, 54
 Povidon Iodum, 1039
 Povidon Iodum, 1039
 Povidone Iodine Topical Solution,
 1040
 Povidone Iodine, 1039
 Praktek Laboratorium Mikrobiologi
 yang Baik, 1649
 Pravastatin Natrium, 1040
 Pravastatin Sodium Tablet, 1042
 Pravastatin Sodium, 1040
 Prazikuantel, 1044
 Prazikuantel Tablet, 1045
 Prazikuantel, 1044
 Prazosin Hidroklorida, 1046
 Prazosin Hydrochloride Tablet, 1047
 Prazosin Hydrochloride, 1046
 Prednisolon Acetate Ophthalmic
 Suspension, 1051
 Prednisolon Asetat, 1050
 Prednisolon, 1048
 Prednisolone Acetate, 1050
 Prednisolone Cream, 1049
 Prednisolone Tablet, 1049
 Prednisolone, 1048
 Prednison, 1052
 Prednisone Tablet, 1053
 Prednisone, 1052
 Primakuin Fosfat, 1054
 Primaquine Phosphate Tablet, 1054
 Primaquine Phosphate, 1054
 Probenecid Tablet, 1056
 Probenecid, 1055
 Probenesid, 1055
 Procainamide Hydrochloride, 1061
 Procaine Hydrochloride Injection,
 1059
 Procaine Hydrochloride, 1058
 Procaini Penicillinum G Sterile, 1059
 Progesteron, 1057
 Progesterone, 1057

Prokain Hidroklorida, 1058
Prokain Penisilin G Steril, 1059
Prokainamida Hidroklorida P, 1736
Prokainamida Hidroklorida, 1061
Prometazin Hidroklorida, 1062
Prometazin Teoklat, 1066
Promethazine Hydrochloride Injection, 1063
Promethazine Hydrochloride Syrup, 1064
Promethazine Hydrochloride Tablet, 1064
Promethazine Hydrochloride, 1062
Promethazine Teoclate, 1066
Propana-1,2-Diol P, 1736
2-Propanil P, 1736
Propantelin Bromida, 1069
Propantheline Bromide, 1069
Propilen Glikol P, 1736
Propilen Glikol, 1070
Propiliodon, 1071
Propilparaben P, 1736
Propilparaben, 1072
Propiltiourasil, 1073
Propofol, 1074
Propranolol Hidroklorida, 1067
Propranolol Hydrochloride Injection, 1068
Propranolol Hydrochloride Tablet, 1068
Propranolol Hydrochloride, 1067
Propylene Glycol, 1070
Propylidone, 1071
Propylparaben, 1072
Propylthiouracil Tablet, 1073
Propylthiouracil, 1073
Prosedur Disolusi : Pengembangan dan Validasi, 1654
Protamin Sulfat, 1077
Protamine Sulfate Injection, 1078
Protamine Sulfate, 1077
Pseudoefedrin Hidroklorida, -1078
Pseudoephedrine Hydrochloride, 1078
P-Tolualdehida P, 1743
P-Toluenasulfonil-L-Arginina Metil Ester Hidroklorida P, 1743
Pulvis Agar, 63
Purified Water, 63
Pyrantel Pamoate Oral Suspension, 1022
Pyrantel Pamoate, 1020
Pyrazinamide, 1024
Pyridostigmine Bromide, 1027
Pyridoxine Hydrochloride Tablet, 1026
Pyridoxine Hydrochloride, 1025
Pyrimethamine, 1028
Pyrazinamide Table, 1024

Q

Quinidine Sulphate Tablet, 744
Quinidine Sulphate, 743
Quinine Ethylcarbonate, 745

Quinine Hydrochloride, 747
Quinine Sulphate Tablet, 749
Quinine Sulfate, 748

R

Rabies Immunoglobulin, 561
Rabies Vaccine, 1304
Radioaktivitas, 1575
Raksa P, 1736
Raksa(I) Nitrat LP, 1736
Raksa(I) Nitrat P, 1736
Raksa(II) Asetat LP, 1736
Raksa(II) Asetat P, 1736
Raksa(II) Bromida-Etanol LP, 1736
Raksa(II) Iodida LP, 1736
Raksa(II) Iodida Merah P, 1736
Raksa(II) Iodida P, 1736
Raksa(II) Kalium Iodida Alkalis LP, 1736
Raksa(II) Kalium Iodida LP, 1736
Raksa(II) Klorida LP, 1736
Raksa(II) Klorida P, 1736
Raksa(II) Nitrat 0,02 M LV, 1758
Raksa(II) Nitrat LP, 1736
Raksa(II) Nitrat P, 1736
Raksa(II) Oksida Kuning P, 1736
Raksa(II) Oksida P, 1736
Raksa(II) Sulfat P, 1736
Raksa(II) Sulfat LP, 1736
Raksa(II) Tiosianat P, 1736
Raksa(II)-Imidazol LP, 1736
Ramipril, 1079
Ranitidin Hidroklorida, 1081
Ranitidine Hydrochloride Tablet, 1082
Ranitidine Hydrochloride, 1081
Ranitidine Injection, 1084
Rauwolfiae Radix, 66
Repaglinide Tablet, 1085
Reserpin, 1086
Reserpine Tablet, 1087
Reserpine, 1086
Resin Guiakum P, 1737
Resin Kolestiramin untuk Suspensi Oral, 732
Resin Penukar Ion P, 1737
Resorcinol, 1089
Resorsinol LP (A), 1737
Resorsinol LP, 1737
Resorsinol P, 1737
Resorsinol, 1089
Retinoic Acid Cream, 163
Retinoic Acid Gel, 162
Retinoic Acid, 161
Retinol, 71
Rhodamin B P, 1737
Ribavirin, 1090
Riboflavin Natrium Fosfat, 1092
Riboflavin P, 1737
Riboflavin Phosphate Sodium, 1092
Riboflavin, 1091
Rice Starch, 1002
Rifampisin untuk Injeksi, 1097
Rifampisin, 1094

Rifamycin and Isoniazid Capsule, 1098
Rifamycin Capsule, 1095
Rifamycin for Injection, 1097
Rifamycin Oral Suspension, 1096
Rifamycin, 1094
Rifamycin, Isoniazid and Pyrazinamide Tablet, 1100
Rifamycin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Hydrochloride Tablet, 1102
Rimpang Podofili, 1103
Ringer Injection, 1104
Ringer Lactate Injection, 1105
Risedronat Natrium, 1106
Risedronate Sodium Tablet, 1109
Risedronate Sodium, 1106
Risperidon, 1111
Risperidone Tablet, 1112
Risperidone, 1111
Ritonavir, 1114
Rivanol, 397
Rose Bengal Sodium ¹³¹I Injection, 1116
Rumus dan Bobot Molekul, 1769

S

S1a; S1ab; S1c, S1ns; S2; S3; S4; S5; S6; S7; S8; S9; S10; S11 P, 1737
Saccharin Sodium, 1119
Saccharin, 1117
Saccharose, 1120
Sakarín Natrium, 1119
Sakarín, 1117
Sakarosa P, 1737
Sakarosa, 1120
Salbutamol Sulfat, 1122
Salbutamol Tablet, 1121
Salbutamol, 1120
Salep Amfoterisin B, 105
Salep Asam Benzoat dan Salisilat, 152
Salep Asiklovir, 181
Salep Betametason Dipropionat, 237
Salep Betametason Valerat, 242
Salep Eritromisin, 385
Salep Gentamisin Sulfat, 493
Salep Hidrokortison, 534
Salep Mata Gentamisin Sulfat, 493
Salep Mata Idoksiridin, 556
Salep Mata Kloramfenikol, 687
Salep Mata Tetrasiklin Hidroklorida, 1261
Salep Mata Tobramisin, 1277
Salep Nistatin, 950
Salep, 56
Salicylamide, 1123
Salicylic Acid, 163
Salin LP, 1737
Salin pH 7,4 Didapar Fosfat, 1737
Salisilamida, 1123
Schweitzer, Pereaksi, 1737
Scopolamin Hydrobromide Tablet, 1209

- Scopolamine Hydrobromide Injection, 1208
- Scopolamine Hydrobromide, 1207
- Sediaan Obat Mata, 53
- Sefadroksil untuk Suspensi Oral, 1127
- Sefadroksil, 1124
- Sefaklor untuk Suspensi Oral, 1130
- Sefaklor, 1127
- Sefaleksin Hidroklorida, 1135
- Sefaleksin untuk Suspensi Oral, 1134
- Sefaleksin, 1131
- Sefamandol Nafat untuk Injeksi, 1137
- Sefamandol Nafat, 1136
- Sefazolin Natrium Steril, 1140
- Sefazolin Natrium, 1139
- Sefazolin, 1138
- Sefepim Hidroklorida, 1141
- Sefepim untuk Injeksi, 1143
- Sefiksim untuk Suspensi Oral, 1147
- Sefiksim, 1145
- Sefoperazon Natrium, 1147
- Sefotaksim Natrium, 1148
- Sefotaksim untuk Injeksi, 1150
- Sefotiam Hidroklorida, 1152
- Sefotiam untuk Injeksi, 1153
- Sefradin untuk Injeksi, 1156
- Sefradin untuk Suspensi Oral, 1157
- Sefradin, 1154
- Seftazidim untuk Injeksi, 1159
- Seftazidim, 1158
- Seftizoksim Natrium, 1162
- Seftizoksim untuk Injeksi, 1163
- Seftriakson Natrium, 1164
- Seftriakson untuk Injeksi, 1166
- Sefuroksim Aksetil, 1167
- Sefuroksim Natrium, 1169
- Sefuroksim untuk Injeksi, 1170
- Sel Darah Merah Pekat, 1171
- Selenium P, 1737
- Selenium Sulfida, 1171
- Selenium Sulfide, 1171
- Selulosa P, 1737
- Serbuk Agar, 63
- Serbuk Daun Digitalis, 318
- Serbuk Gom Akasia, 511
- Serbuk Gom Arab, 511
- Serbuk Opium, 989
- Serbuk, 54
- Serium(III) Nitrat LP, 1737
- Serium(III) Nitrat P, 1737
- Serium(IV) Amonium Nitrat 0,05 N LV, 1759
- Serium(IV) Amonium Nitrat LP, 1737
- Serium(IV) Amonium Nitrat P, 1737
- Serium(IV) Amonium Sulfat P, 1737
- Serium(IV) Sulfat 0,1 N LV, 1759
- Serium(IV) Sulfat P, 1737
- Setil Alkohol, 1172
- Setilpiridinium Klorida 0,005 M LV, 1759
- Setilpiridinium Klorida P, 1738
- Setilpiridinium Klorida, 1173
- Setiltrimetilamonium Bromida P, 1738
- Setrimida P, 1738
- Setrimida, 1174
- Sianogen Bromida LP, 1738
- Sianogen Bromida P, 1738
- Sianokobalamin, 1174
- Siklofosfamida untuk Injeksi, 1182
- Siklofosfamida, 1178
- Sikloheksan P, 1738
- Sikloserin, 1182
- Siklosporin, 1184
- Silika Gel Oktadesilsilanisasi Untuk Kromatografi P, 1738
- Silika Gel P, 1738
- Silikon Karbida P, 1738
- Silostazol, 1189
- Silver Nitrate, 1008
- Simethicone, 1193
- Simetidin, 1191
- Simetikon, 1193
- Simvastatine Tablet, 1195
- Simvastatin, 1194
- Simvastatine, 1194
- Sineol P, 1738
- Siprofloksasin Hidroklorida, 1196
- Siproheptadin Hidroklorida, 1199
- Sirup Asam Valproat, 169
- Sirup Dekstrometorfan Hidrobromida, 295
- Sirup Difenhidramin Hidroklorida, 316
- Sirup Klorpromazin Hidroklorida, 713
- Sirup Piperazin Sitrat, 1019
- Sirup Prometazin Hidroklorida, 1064
- Sisplatin untuk Injeksi, 1203
- Sisplatin, 1200
- Sistein Hidroklorida, 1204
- Sitarabin untuk Injeksi, 1207
- Sitarabin, 1205
- Skopolamin Hidrobromida, 1207
- Sodium Aminosalisilat, 903
- Sodium Ascorbate, 905
- Sodium Benzoate, 905
- Sodium Bicarbonate Injection, 909
- Sodium Bicarbonate Tablet, 909
- Sodium Bicarbonate, 906
- Sodium Chloride Composition Injection, 918
- Sodium Chloride Injection, 918
- Sodium Chloride, 917
- Sodium Chromate ⁵¹Cr Injection, 919
- Sodium Citrate, 926
- Sodium Fluoride, 910
- Sodium Hydroxide, 911
- Sodium Iodide ¹²³I Capsule, 912
- Sodium Iodide ¹²³I Solution, 913
- Sodium Iodide ¹³¹I Capsule, 913
- Sodium Iodide ¹³¹I Solution, 914
- Sodium Lauryl Sulfate, 920
- Sodium Metabisulfite, 921
- Sodium Nitroprusside for Injection, 923
- Sodium Nitroprusside, 922
- Sodium Pertechnate ^{99m}Tc Injection, 924
- Sodium Phosphate ³²P Injections, 911
- Sodium Salicylate, 926
- Sodium Tetraborate, 927
- Sodium Thiosulfate Injections, 928
- Sodium Thiosulfate, 927
- Solution, 51
- Sorbic Acid, 165
- Sorbitol P, 1739
- Sorbitol, 1210
- Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya, 1585
- Spektrometri Massa, 1592
- Spiramisin, 1211
- Spiramycin, 1211
- Spironolactone Tablet, 1213
- Spironolactone, 1212
- Spironolaktone, 1212
- Spon Gelatin, 1214
- Stanozolol, 1215
- Stavudin Untuk Larutan Oral, 1219
- Stavudin, 1216
- Stavudine Capsule, 1218
- Stavudine for Oral Solution, 1219
- Stavudine, 1216
- Sterile Water for Injections, 64
- Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Pada Suatu Sediaan, 1661
- Streptokinase, 1220
- Streptomisin Sulfat untuk Injeksi, 1223
- Streptomisin Sulfat, 1221
- Streptomycin Injection, 1223
- Streptomycin Sulfate for Injection, 1223
- Streptomycin Sulfate, 1221
- Striknin Nitrat, 1224
- Striknin Sulfat P, 1739
- Stronsium Nitrat P, 1739
- Strychnine Nitrate, 1224
- Sufentanil Citrate Injection, 1226
- Sufentanil Citrate, 1225
- Sufentanil Sitrat, 1225
- Sukrosa P, 1739
- Sulbactam Sodium, 1227
- Sulbaktam Natrium, 1227
- Sulfacetamida Sodium Ophthalmic Solution, 1241
- Sulfacetamide Sodium, 1240
- Sulfacetamide, 1239
- Sulfadiazin P, 1739
- Sulfadiazin, 1228
- Sulfadiazine, 1228
- Sulfadimidin, 1229
- Sulfadimidine, 1229
- Sulfadoksin, 1230
- Sulfadoxine and Pyrimethamine Tablet, 1231
- Sulfadoxine, 1230
- Sulfamerazin, 1232
- Sulfamerazine, 1232
- Sulfametazin, 1229
- Sulfamethizole, 1233
- Sulfamethoxazole and Trimethoprim Injection, 1235
- Sulfamethoxazole and Trimethoprim Oral Suspension, 1236
- Sulfametizol, 1233
- Sulfametoksazol, 1234
- Sulfametoksazole and Trimethoprim Tablet, 1238
- Sulfametoksazole, 1234
- Sulfanilamida P, 1739
- Sulfanilat- α -Naftilamin LP, 1739

Sulfanilat-1-Naftilamin LP, 1739
Sulfasetamida Natrium, 1240
Sulfasetamida, 1239
Sulfur Precipitated, 215
Sulfuric Acid, 165
Sumatriptan Succinate, 1243
Sumatriptan Suksinat, 1243
Sumatriptan, 1241
Supositoria Bisakodil, 245
Supositoria, 55
Suppositoria, 55
Suspensi Medroksiprogesteron Asetat untuk Injeksi, 818
Suspensi Oral Alumina dan Magnesia Karbonat, 89
Suspensi Oral Alumina dan Magnesia, 88
Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat, 92
Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat, 93
Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon, 95
Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat, 386
Suspensi Oral Fenitoin, 434
Suspensi Oral Ibuprofen, 552
Suspensi Oral Karbamazepin, 616
Suspensi Oral Kloramfenikol Palmitat, 691
Suspensi Oral Mebendazol, 813
Suspensi Oral Meloksikam, 825
Suspensi Oral Nevirapin, 933
Suspensi Oral Nistatin, 951
Suspensi Oral Parasetamol, 1000
Suspensi Oral Pirantel Pamoat, 1022
Suspensi Oral Rifampisin, 1096
Suspensi Oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim, 1236
Suspensi Steril Kortison Asetat, 740
Suspensi, 56
Suspension, 56

T

Tabel Alkoholometrik, 1765
Tabel Bobot Molekul, 1769
Tabel Kesetaraan Termometrik, 1784
Tabel Larutan Isotonik, 1787
Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazid, 575
Tablet Aloksiprin, 82
Tablet Alopurinol, 83
Tablet Alprazolam, 85
Tablet Alprenolol Hidroklorida, 87
Tablet Alumina dan Magnesia, 89
Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat, 90
Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat, 92
Tablet Amfetamin Sulfat, 103
Tablet Amilorida Hidroklorida, 109
Tablet Aminofilin, 112
Tablet Amitriptilin Hidroklorida, 115

Tablet Amodiakuin Hidroklorida, 119
Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat, 125
Tablet Amoksisilin, 121
Tablet Ampisilin, 130
Tablet Antalgin, 844
Tablet Asam Alendronat, 138
Tablet Asam Aminokaproat, 141
Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar, 146
Tablet Asam Asetilsalisilat, 145
Tablet Asam Askorbat, 150
Tablet Asam Folat, 154
Tablet Asam Mefenamat, 158
Tablet Asam Nalidiksate, 160
Tablet Asebutolol Hidroklorida, 172
Tablet Asetazolamida, 174
Tablet Asetosal Didapar, 146
Tablet Asetosal, 145
Tablet Asiklovir, 182
Tablet Astemizol, 184
Tablet Atenolol, 186
Tablet Atropin Sulfat, 192
Tablet Azatioprin, 195
Tablet Azitromisin, 200
Tablet Besi(II) Fumarat, 229
Tablet Betametason, 234
Tablet Bisoprolol Fumarat, 250
Tablet Bromokriptin Mesilat, 256
Tablet Busipiron Hidroklorida, 265
Tablet Busulfan, 266
Tablet Dapson, 271
Tablet Deksametason, 279
Tablet Deksklorfeniramin Maleat, 287
Tablet Diazepam, 305
Tablet Didrogesteron, 311
Tablet Dietilkarbamazin Sitrat, 313
Tablet Difenhidramin Teoklat, 339
Tablet Digitalis, 319
Tablet Digitoksin, 321
Tablet Digoksin, 323
Tablet Diklofenak Kalium, 328
Tablet Diltiazem Hidroklorida, 338
Tablet Dimenhidrinat, 339
Tablet Dipiridamol, 344
Tablet Doksisisiklin Hikat, 356
Tablet Efedrin Hidroklorida, 363
Tablet Efervesen Asam Asetilsalisilat, 148
Tablet Ekstrak Beladona, 213
Tablet Enalapril Maleat, 368
Tablet Ergometrin Maleat, 377
Tablet Ergonovin Maleat, 377
Tablet Ergotamin Tartrat dan Kafein, 381
Tablet Ergotamin Tartrat, 380
Tablet Eritromisin Etilsuksinat, 387
Tablet Eritromisin Stearat, 388
Tablet Eritromisin, 385
Tablet Estrogen Terkonjugasi, 394
Tablet Etambutol Hidroklorida, 398
Tablet Famotidin, 414
Tablet Feksofenadin Hidroklorida, 419
Tablet Fenfluramin Hidroklorida, 425
Tablet Fenilbutason, 427
Tablet Fenobarbital, 440

Tablet Fitonadion, 451
Tablet Flufenazin Hidroklorida, 456
Tablet Fluoksetin, 463
Tablet Furosemida, 479
Tablet Gemfibrosil, 490
Tablet Glibenklamida, 498
Tablet Gliklazida, 500
Tablet Glimepirida, 503
Tablet Glipizida, 506
Tablet Griseofulvin, 515
Tablet Guaifenesin, 517
Tablet Haloperidol, 519
Tablet Hidroklorotiazid, 531
Tablet Ibuprofen, 554
Tablet Irbesartan, 574
Tablet Irbesartan dan Hidroklotiazid, 575
Tablet Isoniazid, 579
Tablet Isosorbid Dinitrat, 581
Tablet Isosorbid Mononitrat, 586
Tablet Kalsium Laktat, 605
Tablet Kaptopril, 613
Tablet Karbamazepin, 617
Tablet Karisoprodol, 625
Tablet Karvedilol, 628
Tablet Ketokonazol, 637
Tablet Ketorolak Trometamin, 642
Tablet Klaritromisin, 647
Tablet Klemastin Fumarat, 656
Tablet Klorifen Sitrat, 671
Tablet Klonazepam, 674
Tablet Klonidin Hidroklorida, 678
Tablet Klopidogetrel, 680
Tablet Klorambusil, 683
Tablet Klordiazepoksida Hidroklorida, 696
Tablet Klordiazepoksida, 693
Tablet Klorfeniramin Maleat, 700
Tablet Klorokuin Fosfat, 709
Tablet Klorpromazin Hidroklorida, 715
Tablet Klorpropamida, 716
Tablet Klortalidon, 718
Tablet Klorzoksazon, 720
Tablet Kodein Fosfat, 726
Tablet Kolkhisin, 735
Tablet Kotrimoksazol, 741
Tablet Kuinidin Sulfat, 744
Tablet Kuinin Sulfat, 749
Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat, 94
Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Simetikon, 97
Tablet Lepas Lambat Isosorbid Dinitrat, 581
Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat, 588
Tablet Lepas Lambat Klaritromisin, 648
Tablet Lepas Lambat Nifedipin, 941
Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat, 148
Tablet Lepas Tunda Bisakodil, 245
Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium, 331
Tablet Leukovorin Kalsium, 765
Tablet Levamisol Hidroklorida, 767

- Tablet Levonorgestrel dan Etinil Estradiol, 771
- Tablet Levotiroksin Natrium, 774
- Tablet Lisinopril, 784
- Tablet Loperamida Hidroklorida, 787
- Tablet Loratadin, 792
- Tablet Lorazepam, 794
- Tablet Losartan Kalium, 798
- Tablet Lovastatin, 801
- Tablet Luminal, 440
- Tablet Mebendazol, 814
- Tablet Medroksiprogesteron Asetat, 818
- Tablet Meloksikam, 827
- Tablet Merkaptopurin, 836
- Tablet Metadon Hidroklorida, 843
- Tablet Metampiron, 844
- Tablet Metenamin Mandelat, 847
- Tablet Metformin Hidroklorida, 849
- Tablet Metildopa, 852
- Tablet Metilergometrin Maleat, 855
- Tablet Metilergonovin Maleat, 855
- Tablet Metilprednisolon, 859
- Tablet Metoklopramida Hidroklorida, 866
- Tablet Metoprolol Tartrat, 869
- Tablet Metotreksat, 872
- Tablet Metronidazol, 874
- Tablet Nadolol, 890
- Tablet Naproksen Natrium, 900
- Tablet Natrium Aminosalisilat, 904
- Tablet Natrium Bikarbonat, 909
- Tablet Natrium Subkarbonat, 909
- Tablet Neostigmin Bromida, 930
- Tablet Nevirapin, 936
- Tablet Nistatin, 951
- Tablet Nitrazepam, 953
- Tablet Nitroglicerina, 960
- Tablet Noretindron, 962
- Tablet Noretisteron, 962
- Tablet Ofloksasin, 967
- Tablet Ondansetron, 987
- Tablet Papaverin Hidroklorida, 996
- Tablet Parasetamol, 1001
- Tablet Penisilin V, 1006
- Tablet Perfenazin, 1010
- Tablet Piperazin Fosfat, 1018
- Tablet Piperazin Sitrat, 1020
- Tablet Pirazinamida, 1024
- Tablet Piridoksin Hidroklorida, 1026
- Tablet Piroksikam, 1031
- Tablet Pravastatin Natrium, 1042
- Tablet Prazikuantel, 1045
- Tablet Prazosin Hidroklorida, 1047
- Tablet Prednisolon, 1049
- Tablet Prednison, 1053
- Tablet Primakuin Fosfat, 1054
- Tablet Probenesid, 1056
- Tablet Prometazin Hidroklorida, 1064
- Tablet Propiltiourasil, 1073
- Tablet Propranolol Hidroklorida, 1068
- Tablet Ranitidin Hidroklorida, 1082
- Tablet Repaglinida, 1085
- Tablet Reserpin, 1087
- Tablet Rifampisin, Isoniazid, dan Pirazinamida, 1100
- Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida, 1102
- Tablet Risedronat Natrium, 1109
- Tablet Risperidon, 1112
- Tablet Salbutamol, 1121
- Tablet Sefadroksil, 1126
- Tablet Sefalekssin, 1133
- Tablet Sefiksime, 1146
- Tablet Sefradin, 1156
- Tablet Sefuroksim Aksetil, 1168
- Tablet Siklofosfamid, 1180
- Tablet Silostazol, 1190
- Tablet Simetidin, 1192
- Tablet Simvastatin, 1195
- Tablet Siprofloksasin, 1198
- Tablet Siproheptadin Hidroklorida, 1199
- Tablet Skopolamin Hidrobromida, 1209, 548
- Tablet Spironolakton, 1213
- Tablet Sublingual Isosorbid Dinitrat, 583
- Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin, 1231
- Tablet Sulfametoksazol dan Trimetoprim, 741, 1238
- Tablet Tamoksifen Sitrat, 1249
- Tablet Terbutalin Sulfat, 1253
- Tablet Tiamin Hidroklorida, 1267
- Tablet Tolbutamid, 1280
- Tablet Triheksifenidil Hidroklorida, 1289
- Tablet Trimetoprim, 1291
- Tablet Vaginal Klotrimazol, 724
- Tablet Vaginal Nistatin, 952
- Tablet Verapamil Hidroklorida, 1317
- Tablet Vitamin B1, 1267
- Tablet Vitamin C, 150
- Tablet Warfarin Natrium, 1324
- Tablet Zidovudin, 1331
- Tablet, 57
- Tablet, 57
- Tabung Detektor Amonia, 1739
- Tabung Detektor Belerang Dioksida, 1739
- Tabung Detektor Hidrogen Sulfida, 1739
- Tabung Detektor Karbon Monoksida, 1739
- Tabung Detektor Nitrogen Oksida-Nitrogen Dioksida, 1739
- Tabung Detektor Uap Air, 1739
- Talcum, 1247
- Talium ²⁰¹Ti Chloride Injection, 1245
- Talk P, 1739
- Talk, 1247
- Tamoksifen Sitrat, 1247
- Tamoxifen Citrate Tablet, 1249
- Tamoxifen Citrate, 1247
- Tanah Fuller Untuk Kromatografi P, 1739
- Tanah Silika Untuk Kromatografi P, 1739
- Tanin P, 1740
- Tapioca Starch, 1003
- Tartaric Acid, 166
- Tawas, 100
- Tembaga (II) Sulfat 0,02 M LV, 1759
- Tembaga Karbonat P, 1740
- Tembaga(II) Iodida Alkali LP, 1740
- Tembaga(II) Oksida Amoniakal LP (A), 1740
- Tembaga(II) Oksida Amoniakal LP, 1740
- Tembaga(II) Sitrat Alkali LP, 1740
- Tembaga(II) Sulfat Anhidrat P, 1740
- Tembaga(II) Sulfat LK, 1751
- Tembaga(II) Sulfat LP, 1740
- Tembaga(II) Sulfat P, 1740
- Tembaga(II) Tartrat Alkali LP, 1740
- Tembaga, Lembaran P, 1740
- Tenoksikam, 1250
- Tenoxicam, 1250
- Teofilin Etilendiamin, 111
- Teofilin, 1250
- Terbutalin Sulfat, 1251
- Terbutaline Sulfate Tablet, 1253
- Terbutaline Sulfate, 1251
- Termometer, 1341
- Testosteron Enantat, 1253
- Testosteron Propionat, 1254
- Testosterone Enantate, 1253
- Testosterone Propionate, 1254
- Tetanus Antitoxin, 564
- Tetanus Immunoglobulin, 562
- Tetanus Vaccine, Adsorbed, 1305
- Tetes Hidung Oksimetazolin Hidroklorida, 972
- Tetes Hidung Silometazolin Hidroklorida, 1188
- Tetes Mata Atropin Sulfat, 193
- Tetes Mata Gentamisin Sulfat, 494
- Tetes Mata Homatropin Hidrobromida, 550
- Tetes Mata Kloramfenikol, 687
- Tetes Mata Pilokarpin Hidroklorida, 1013
- Tetes Mata Pilokarpin Nitrat, 1014
- Tetes Mata Sulfasetamida Natrium, 1241
- Tetes Mata Suspensi Prednisolon Asetat, 1051
- Tetes Mata Timolol Maleat, 1271
- Tetes Mata Tobramisin, 1278
- Tetes Mata Tropikamid, 1295
- Tetes Telinga Kloramfenikol, 688
- Tetrabutylamonium Hidrogen Sulfat P, 1740
- Tetrabutylamonium Hidroksida 0,1 N LV, 1760
- Tetrabutylamonium Hidroksida P, 1740
- Tetrabutylamonium Iodida P, 1740
- Tetracaine Hydrochloride, 1256
- Tetracaine, 1255
- Tetracycline Hydrochloride Capsule, 1260
- Tetracycline Hydrochloride Ophthalmic Ointment, 1261
- Tetracycline Hydrochloride, 1258
- Tetracycline Phosphate Complex Capsule, 1263

Tetracycline Phosphate Complex, 1261
Tetracycline, 1257
Tetradekana P, 1741
Tetraetilamonium Perklorat P, 1741
Tetrahidrofuran P, 1741
Tetrahidrozolin Hidroklorida, 1255
Tetrahidrozoline Hydrochloride, 1255
Tetrakain Hidroklorida, 1256
Tetrakain, 1255
Tetrametilamonium Hidroksida LP, 1741
Tetrametilamonium Hidroksida P, 1741
Tetrametilamonium Nitrat P, 1741
Tetrasiklin Fosfat Kompleks, 1261
Tetrasiklin Hidroklorida, 1258
Tetrasiklin, 1257
Theophylline, 1250
Thiamine Hydrochloride Injection, 1266
Thiamine Hydrochloride Tablet, 1267
Thiamine Hydrochloride, 1265
Thiamine Mononitrate, 1268
Thiampenicol, 1264
Thimerosal, 1268
Thiopental Sodium for Injection, 1274
Thiopental Sodium, 1273
Thymol, 1270
Tiamfenikol, 1264
Tiamin Hidroklorida P, 1741
Tiamin Hidroklorida, 1265
Tiamin Mononitrat, 1268
Timah P, 1741
Timah(II) Klorida Asam LP, 1741
Timah(II) Klorida LP, 1741
Timah(II) Klorida P, 1741
Timah(II) Klorida Pekat Asam LP, 1741
Timbal Dioksida P, 1741
Timbal Monoksida P, 1741
Timbal(II) Asetat LP, 1742
Timbal(II) Asetat P, 1742
Timbal(II) Nitrat 0,05 M LV, 1760
Timbal(II) Nitrat P, 1742
Timbal(II) Perklorat P, 1742
Timbal(II) Subasetat LP (A), 1742
Timbal(II) Subasetat LP, 1742
Timbal(IV) Oksida P, 1742
Timbangan dan Anak Timbangan, 1342
Timerosal, 1268
Timol, 1270
Timolftalein LP, 1742
Timolftalein P, 1742, 1747
Timolol Maleat Ophtalmic Solution, 1271
Timolol Maleat, 1270
Timolol Maleate, 1270
Tingtur Guaiakum LP, 1742
Tioasetamida LP, 1742
Tioasetamida P, 1742
Tioconazole, 1272
Tiokonazol, 1272
Tiopental Natrium untuk Injeksi, 1274
Tiopental Natrium, 1273
Tiourea P, 1742
Titan Triklorida P, 1742
Titan(III) Klorida 0,1 N LV, 1760

Titan(III) Klorida P, 1742
Titanium Tetraklorida, 1742
Titrimetri, 1480
Tobramisin untuk Injeksi, 1278
Tobramisin, 1275
Tobramycin for Injection, 1278
Tobramycin Injection, 1277
Tobramycin Ophthalmic Ointment, 1277
Tobramycin Ophthalmic Solution, 1278
Tobramycin, 1275
Tocopherol Acetate, 79
Tocopherol, 77
Tolbutamid, 1279
Tolbutamide Tablet, 1280
Tolbutamide, 1279
Toluen P, 1743
Torium Nitrat LP, 1743
Torium Nitrat P, 1743
Tragacanth, 1281
Tragakan, 1281
Tramadol Hidroklorida, 1281
Tramadol Hydrochloride, 1281
Tretinoin Cream, 163
Tretinoin Gel, 162
Tretinoin, 161
Triamcinolone Acetonide, 1286
Triamcinolone, 1285
Triamsinolon Asetonida, 1286
Triamsinolon, 1285
Trietanolamina P, 1743
Trietilamin P, 1743
Trifluoperazin Hidroklorida, 1287
Trifluoperazine Hydrochloride, 1287
Triheksifenidil Hidroklorida, 1288
Trihexiphenidyl Hydrochloride Tablet, 1289
Trihexiphenidyl Hydrochloride, 1288
Triketohidriden Hidrat LP, 1743
Triketohidriden Hidrat P, 1743
Trikloroetana P, 1743
Trikloroetilen P, 1743
Trimethoprim Tablet, 1291
Trimethoprim, 1290
Trimetilklorosilan P, 1743
2,2,4-Trimetilpentan P, 1743
Trimetoprim, 1290
Trinatrium Sitrat Dihidrat P, 1744
Trinitrofenol LP, 1744
Trinitrofenol P, 1744
Trioktilfosfina Oksida P, 1744
Tripelenamin Hidroklorida, 1292
Tripelenamin Hydrochloride, 1292
Triprolidin Hidroklorida, 1293
Triprolidine Hydrochloride, 1293
Tris(Hidroksimetil) Aminometan P, 1744
Tris(Hidroksimetil)Metilamin P, 1744
Trometamina P, 1744
Tropicamide Ophthalmic Solution, 1295
Tropicamide, 1294
Tropikamid, 1294
Tuberculine Purified Protein Derivative, 1295

Tuberkulin PPD, 1295
Tubocurarine Chloride, 1296
Tubokurarin Klorida, 1296
Tutup Elastomerik Untuk Injeksi, 1485
Typhoid Vaccine, 1306

U

Uji Aerosol, 1595
Uji Bahan Tambahan Dalam Vaksin dan Imunoserum, 1490
Uji Batas 4-Epianhidrotetrasiklin, 1427
Uji Batas Aluminium, 1427
Uji Batas Arsen, 1428
Uji Batas Besi, 1429
Uji Batas Dimetilanilin, 1433
Uji Batas Etilen Oksida dan Dioksan, 1430
Uji Batas Kalsium, Kalium dan Natrium, 1432
Uji Batas Klorida dan Sulfat, 1432
Uji Batas Logam Berat, 1433
Uji Batas Mikroba, 1343
Uji Batas Raksa, 1436
Uji Batas Selenium, 1438
Uji Batas Timbal, 1439
Uji Daya Hipotensif, 1405
Uji Daya Serap, 1605
Uji Disolusi, 1605
Uji Efektifitas Pengawet, 1354
Uji Hemolisin, 1411
Uji Histamin, 1411
Uji Identifikasi Umum, 1422
Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologi, 1357
Uji Kinerja Wadah, 1627
Uji Pirogen, 1412
Uji Reaktivitas Biologi Secara In-Vitro, 1413
Uji Reaktivitas Biologi Secara In-Vivo, 1415
Uji Salep Mata, 1612
Uji Sterilitas, 1359
Uji Waktu Hancur, 1613
Uji Zat Mudah Terarangkan, 1440
Undecylenic Acid, 166
Ungu Bromokresol LP, 1744
Ungu Bromokresol P, 1744, 1747
Ungu Metil LP, 1744
Uranil Asetat P, 1744
Urasil P, 1744
Urea P, 1744
Uridin P, 1744

V

Vaccine, 59
Vaksin Basil Calmette-Guerin Beku Kering, 1297
Vaksin Campak, Hidup, 1298
Vaksin Demam Kuning, Hidup, 1298

Vaksin Difteri dan Tetanus Jerap, 1299
Vaksin Difteri, Tetanus dan Pertusis Jerap, 1300
Vaksin Hepatitis B Asal Plasma Manusia, 1301
Vaksin Kolera, 1302
Vaksin Polio Oral, Hidup, 1302
Vaksin Polisakarida Meningokokus, 1303
Vaksin Rabies, 1304
Vaksin Tetanus Jerap, 1305
Vaksin Tifus, 1306
Vaksin, 59
Validasi Prosedur Dalam Farmakope, 1669
Valproic Acid Capsule, 168
Valproic Acid Syrup, 169
Valproic Acid, 167
Valsartan, 1307
Valser, Pereaksi, 1744
Vanadium Pentoksida P, 1744
Vancomycin Hydrochloride, 1309
Vanilin P, 1745
Vanilin, 1309
Vanillin, 1309
Vankomisin Hidroklorida, 1309
Vaselin Kuning, 1311
Vaselin Putih, 1312
Vecuronium Bromide, 1312
Vekuronium Bromida, 1312
Verapamil Hidroklorida, 1314
Verapamil Hydrochloride Injection, 1315
Verapamil Hydrochloride Tablet, 1317
Verapamil Hydrochloride, 1314
Verifikasi Prosedur Dalam Farmakope, 1673
Vinblastin Sulfat, 1318
Vinblastine Sulfate, 1318
Vincristine Sulfate, 1320
Vinkristin Sulfat, 1320
Vioform, 663
Vitamin A, 71
Vitamin B₁₂, 1174
Vitamin C, 149
Vitamin D, 374
Vitamin E Asetat, 79
Vitamin E, 77
Vitamin K1, 450
Volume Terpindahkan, 1614

W

Wadah, 1618
Warfarin Kalium, 1321
Warfarin Natrium, 1322
Warfarin Pottasium, 1321
Warfarin Sodium Tablet, 1324
Warfarin Sodium, 1322
Warna dan Akromisitas, 1631
Wheat Starch, 1002
White Vaseline, 1312
Whole Blood, 272

X

Xilena P, 1745
Xilometazolin Hidroklorida, 1325
Xilosa P, 1745
Xylometazoline Hydrochloride Nasal Solution, 1188
Xylometazoline Hydrochloride, 1325

Y

Yellow Fever Vaccine, Live, 1298
Yellow Vaseline, 1311

Z

Zat Larut Dalam Air, 1633
Zat Larut Dalam Eter, 1633
Zidovudin, 1326
Zidovudine Capsule, 1328
Zidovudine Injection, 1327
Zidovudine Oral Solution, 1329
Zidovudine Tablet, 1331
Zidovudine, 1326
Zinc Chloride, 1332
Zinc Oxide, 1333
Zinc Sulfate, 1333
Zinc Undecylenate, 1334
Zink Aktif P, 1745
Zink Butiran P, 1745
Zink Granul P, 1745
Zink Klorida P, 1745
Zink Klorida, 1332
Zink Oksida, 1333
Zink Oxide Surgical Adhesive Tape, 1032
Zink P, 1745
Zink Sulfat 0,05 M LV, 1761
Zink Sulfat P, 1745
Zink Sulfat, 1333
Zink Undesilenat, 1334

