MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1347/2024
TENTANG
SUPLEMEN III FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa untuk menjamin keamanan, khasiat, dan mutu bahan obat dan/atau obat telah ditetapkan Farmakope Indonesia Edisi VI yang dilengkapi dengan suplemennya;

b. bahwa Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1904/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan kebutuhan hukum mengenai penerapan ambang batas;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi VI;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 105, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 68871);

2. Peraturan Pemerintah Nomor 5 Tahun 2021 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor

KEMENTERIAN KESEHATAN

15, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6617);

3. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 135, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6952);
4. Peraturan Presiden Nomor 18 Tahun 2021 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 83);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 5 Tahun 2022 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 156);
6. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/626/2020 tentang Farmakope Indonesia Edisi VI;
7. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1111/2022 tentang Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI;
8. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1904/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG SUPLEMEN III FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI.

KESATU : Menetapkan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi VI sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

KEDUA : Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi VI sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU merupakan standar mutu yang harus dipenuhi oleh pelaku usaha dalam proses pembuatan bahan obat dan/atau obat yang beredar di Indonesia.

KEMENTERIAN KESEHATAN

KETIGA : Pelaku usaha sebagaimana dimaksud dalam DIKTUM KEDUA bertanggung jawab memastikan bahan obat dan obat memenuhi standar mutu sesuai dengan Farmakope Indonesia Edisi VI yang telah dilengkapi dengan suplemennya.

KEEMPAT : Pemenuhan Farmakope Indonesia Edisi VI dan suplemennya untuk bahan tambahan obat dapat dilakukan melalui:

a. pengujian seluruh parameter; atau
b. kajian risiko mutu bahan tambahan obat.

KELIMA : Kajian risiko mutu bahan tambahan obat sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEEMPAT huruf b dilakukan sesuai dengan ketentuan yang ditetapkan oleh Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

KEENAM : Pelaku usaha yang memproduksi sediaan cair oral yang menggunakan pelarut yang tercantum dalam Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1904/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI harus melakukan pengujian cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral sesuai dengan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi VI.

KETUJUH : Pada saat Keputusan Menteri ini mulai berlaku:

a. sediaan cair oral yang telah memenuhi ambang batas sebesar 30% TDI (*Tolerable Daily Intake*) etilen glikol dan dietilen glikol yaitu 0,15 mg/kg BB per hari sebagaimana ditetapkan dalam Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1904/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI dinyatakan tetap memenuhi standar mutu; dan
b. pemenuhan seluruh standar mutu sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA dilaksanakan paling lambat 12 (dua belas) bulan sejak Keputusan Menteri ini mulai berlaku.

KEDELAPAN : Pada saat Keputusan Menteri ini mulai berlaku:

a. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1903/2023 tentang Penerapan Farmakope Indonesia Edisi VI dan Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI; dan

KEMENTERIAN KESEHATAN

b. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1904/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI, sepanjang mengatur mengenai ambang batas sebesar 30% TDI (*Tolerable Daily Intake*) etilen glikol dan dietilen glikol yaitu 0,15 mg/kg BB per hari dan waktu penerapan ambang batas sebesar 30% TDI (*Tolerable Daily Intake*) pada sediaan sirup,

dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

KESEMBILAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 26 Agustus 2024

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

KEMENTERIAN KESEHATAN

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1347/2024
TENTANG
SUPLEMEN III FARMAKOPE INDONESIA
EDISI VI

"*SHADING*" YANG MENUNJUKKAN PERUBAHAN PADA FARMAKOPE

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

Jika terdapat perubahan pada suatu parameter maka pada awal parameter yang diubah dituliskan kata ***Perubahan***. Jika terdapat penambahan parameter, dituliskan ***Tambahkan persyaratan***. Untuk parameter yang dihilangkan pada awal parameter dituliskan ***Hilangkan persyaratan***.
Contoh:
Perubahan
Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

KETENTUAN UMUM

DAFTAR MONOGRAFI

1. Tablet Akarbosa
2. Tablet Alumina Dan Magnesia
3. Amikasin
4. Injeksi Amikasin Sulfat
5. Aminofilin
6. Injeksi Aminofilin
7. Tablet Aminofilin
8. Amoksisilin
9. Tablet Amoksisilin
10. Ampisilin Natrium
11. Asam Benzoat
12. Asam Hidroklorida
13. Asam Sitrat Monohidrat
14. Asam Traneksamat
15. Tablet Asam Traneksamat
16. Injeksi Atrakurium Besilat
17. Atropin Sulfat
18. Injeksi Atropin Sulfat
19. Tetes Mata Atropin Sulfat
20. Azitromisin
21. Tablet Azitromisin
22. Azitromisin Untuk Injeksi
23. Basitrasin Zink
24. Benzil Alkohol
25. Gel Benzoil Peroksida
26. Tablet Besi(II) Fumarat & Asam Folat
27. Krim Betametason Valerat
28. Fluoksetin Hidroklorida
29. Kapsul Fluoksetin
30. Fosfomisin Natrium Untuk Injeksi
31. Gentamisin Sulfat
32. Glibenklamida
33. Gliklazida
34. Tablet Glimepirida

KEMENTERIAN KESEHATAN

35. Haloperidol
36. Tablet Haloperidol
37. Ibuprofen
38. Isosorbid Dinitrat Encer
39. Tablet Diklofenak Kalium
40. Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat
41. Karboksimetilselulosa Natrium
42. Krim Ketokonazol
43. Ketoprofen
44. Ketorolak Trometamin
45. Injeksi Ketorolak Trometamin
46. Tablet Klomifen Sitrat
47. Tablet Klonazepam
48. Klonidin Hidroklorida
49. Kloramfenikol
50. Natrium Lauril Sulfat
51. Tablet Nikotinamida
52. Injeksi Ondansetron
53. Larutan Oral Ondansetron

DAFTAR LAMPIRAN

<291> Uji Identifikasi Umum

<482> Cemaran Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Cair Oral

<931> Kromatografi

DAFTAR PEREAKSI DAN LARUTAN PEREAKSI

Natrium Fosfat Monobasa Anhidrat P

Natrium Fosfat Monobasa Monohidrat P

KEMENTERIAN KESEHATAN

DAFTAR PERUBAHAN

KETENTUAN UMUM DENGAN PERUBAHAN

MONOGRAFI DENGAN PERUBAHAN

1. Tablet Akarbosa

   Baku pembanding

   Identifikasi

   Disolusi

   Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

   Keseragaman sediaan (Tambahkan persyaratan)

   Syarat lain (Hilangkan persyaratan)

   Penetapan kadar

   Wadah dan penyimpanan

2. Tablet Alumina Dan Magnesia

   Penetapan kadar aluminium hidroksida

   Penetapan kadar magnesium hidroksida

   Penandaan

3. Amikasin

   Nama kimia

   Baku pembanding

   Identifikasi

   Penetapan kadar

4. Injeksi Amikasin Sulfat

   Definisi

   Baku pembanding

   Identifikasi

   Endotoksin bakteri

   Penetapan kadar

5. Aminofilin

   Baku pembanding

   Identifikasi

   Air

   Kandungan etilendiamina

   Cemaran organik (Tambahkan Persyaratan)

   Penetapan kadar

   Wadah dan penyimpanan

KEMENTERIAN KESEHATAN

6. Injeksi Aminofilin

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Kandungan etilendiamina

Cemaran organik (Tambahkan Persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

7. Tablet Aminofilin

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Keseragamann sediaan

Kandungan etilendiamina

Cemaran organik (Tambahkan Persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Penandaan

8. Amoksisilin

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Endotoksin bakteri

Sterilitas

Cemaran organik

Penetapan kadar

Penandaan

9. Tablet Amoksisilin

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Penetapan kadar

Uji penghitungan mikroba dan Uji mikroba spesifik (Tambahkan persyaratan)

Penandaan

KEMENTERIAN KESEHATAN

10. Ampisilin Natrium

    Baku pembanding

    Identifikasi

    pH

    Dimetilanilin

    Metilen klorida

    Penetapan kadar

11. Asam Benzoat

    Identifikasi

    Penetapan suhu beku

    Air

    Logam berat (Hilangkan persyaratan)

12. Asam Hidroklorida

    Identifikasi

    Bromida atau iodida, Brom atau klor bebas, Sulfat dan Sulfit

    Arsen (Hilangkan persyaratan)

    Logam berat (Hilangkan persyaratan)

13. Asam Sitrat Monohidrat

    Baku pembanding

    Logam berat (Hilangkan persyaratan)

    Sulfat

    Asam oksalat

    Sterilitas

    Kejernihan larutan

    Warna larutan

    Zat mudah terarangkan

14. Asam Traneksamat

    Bobot molekul

    Definisi

    Baku pembanding

    Identifikasi

    Logam berat (Hilangkan persyaratan)

    Klorida dan sulfat

    Cemaran organik

    Penetapan kadar

15. Tablet Asam Traneksamat

KEMENTERIAN KESEHATAN

Baku pembanding

Disolusi

Cemaran organik

Penetapan kadar

16. Injeksi Atrakurium Besilat

Definisi

Baku pembanding

Cemaran organik

Penetapan kadar

17. Atropin Sulfat

Rumus bangun (Tambahkan)

Bobot molekul

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Suhu lebur (Hilangkan persyaratan)

Rotasi optik

Keasaman (Hilangkan persyaratan)

Alkaloida lain (Hilangkan persyaratan)

Cemaran senyawa organik mudah menguap (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

18. Injeksi Atropin Sulfat

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

19. Tetes Mata Atropin Sulfat

Baku pembanding

Identifikasi

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penuimpanan

20. Azitromisin

Bobot molekul

KEMENTERIAN KESEHATAN

pH

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

Penandaan

21. Tablet Azitromisin

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Cemaran organik

22. Azitromisin Untuk Injeksi

Baku pembanding

Identifikasi

Endotoksin bakteri

Sterilitas

pH (Tambahkan persyaratan)

Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin

Aminoazitromisin, Analog Formamido, Analog Metilformamido, dan 3'-De(Dimetilamino)-3'-Oksoazitromisin (Tambahkan persyaratan)

Cemaran organik (Hilangkan persyaratan)

23. Basitrasin Zink

Rumus bangun (Tambahkan)

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

pH

Sterilitas

Komposisi basitrasin

Kandungan zink

Wadah dan penyimpanan

24. Benzil Alkohol

Nama kimia

Definisi

Pemerian

Baku pembanding (Tambahkan persyaratan)

Identifikasi

Kejernihan larutan (Tambahkan persyaratan)

KEMENTERIAN KESEHATAN

Warna larutan (Tambahkan persyaratan)

Indeks bias

Sisa pemijaran (Hilangkan persyaratan)

Keasaman

Sisa pemijaran (Hilangkan persyaratan)

Cemaran Organik, Benzaldehida dan Senyawa sejenis lain (Tambahkan persyaratan)

Senyawa terhalogenisasi dan halida (Hilangkan persyaratan)

Benzaldehida (Hilangkan persyaratan)

Bilangan peroksida (Tambahkan persyaratan)

Residu penguapan (Tambahkan persyaratan)

Cemaran senyawa organik mudah menguap (Hilangkan persyaratan)

Penetapan kadar

Penandaan (Tambahkan persyaratan)

25. Gel Benzoil Peroksida

Definisi

Cemaran organik

Penetapan kadar

26. Tablet Besi(II) Fumarat & Asam Folat

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar besi (II) fumarat

Penandaan

27. Krim Betametason Valerat

Baku pembanding

Uji penghitungan mikroba dan Uji mikroba spesifik

Cemaran organik

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

28. Fluoksetin Hidroklorida

Nama kimia

Baku pembanding

Identifikasi

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

KEMENTERIAN KESEHATAN

29. Kapsul Fluoksetin

Baku pembanding

Disolusi

Cemaran organik

Penandaan

30. Fosfomisin Natrium Untuk Injeksi

Baku pembanding

Identifikasi

pH

Kejernihan larutan

Air

Endotoksin bakteri

Sterilitas

Penetapan kadar

31. Gentamisin Sulfat

Struktur kimia

Baku pembanding

Rotasi jenis

pH

Sterilitas

Endotoksin bakteri

Metanol

Kandungan gentamisin

Penetapan kadar

Penandaan

32. Glibenklamida

Bobot molekul

Baku pembanding

Identifikasi

Susut pengeringan

Cemaran organik

Penetapan kadar

33. Gliklazida

Nama kimia

Baku pembanding

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Susut pengeringan

KEMENTERIAN KESEHATAN

Cemaran organik

Cemaran B gliklazida

34. Tablet Glimepirida

Identifikasi

Uji Disolusi

Cemaran organik

Penetapan kadar

Penandaan

35. Haloperidol

Nama kimia

Pemerian

Baku pembanding

Identifikasi

Senyawa sejenis A Haloperidol (Hilangkan persyaratan)

Cemaran senyawa organik mudah menguap (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

36. Tablet Haloperidol

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Keseragaman sediaan

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

37. Ibuprofen

Baku pembanding

Identifikasi

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Senyawa sejenis C ibuprofen

Penetapan kadar

38. Isosorbid Dinitrat Encer

Deskripsi

Baku pembanding

Identifikasi

KEMENTERIAN KESEHATAN

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

39. Tablet Diklofenak Kalium

Identifikasi

Disolusi

Susut pengeringan (Hilangkan persyaratan)

Kalium (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

40. Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat

Deskripsi

Baku pembanding

Sisa pemijaran

Klorida

Sulfat

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Fluorida

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

41. Karboksimetilselulosa Natrium

Pemerian

Kelarutan

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Penetapan kekentalan

Penetapan kadar

42. Krim Ketokonazol

Baku pembanding

Identifikasi

Cemaran organik

Penetapan kadar

43. Ketoprofen

Nama kimia

Baku pembanding

Susut pengeringan

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

KEMENTERIAN KESEHATAN

Cemaran organik

Kemurnian kromatografi (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik mudah menguap (Hilangkan persyaratan)

Wadah dan penyimpanan

44. Ketorolak Trometamin

Nama kimia

Baku pembanding

Identifikasi

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran senyawa organik mudah menguap (Hilangkan persyaratan)

Kemurnian kromatografi (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

45. Injeksi Ketorolak Trometamin

Baku pembanding

Identifikasi

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

46. Tablet Klomifen Sitrat

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

47. Tablet Klonazepam

Baku pembanding

Identifikasi

Perubahan

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

48. Klonidin Hidroklorida

Deskripsi

Baku pembanding

Identifikasi

Kemurnian kromatografi (Hilangkan persyaratan)

KEMENTERIAN KESEHATAN

Cemaran organik (Tambahan persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

49. Kloramfenikol

Baku pembanding

Rotasi optik

Sterilitas

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Penandaan

50. Natrium Lauril Sulfat

Deskripsi

Baku pembanding

Identifikasi

Kebasaan

Arsen (Hilangkan persyaratan)

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Natrium klorida

Natrium sulfat

Alkohol tidak tersulfatasi

Alkohol total

Kadar natrium alkil sulfat (Tambahkan persyaratan)

51. Tablet Nikotinamida

Baku pembanding

Cemaran organik

52. Injeksi Ondansetron

Baku pembanding

Identifikasi

Endotoksin bakteri

Sterilitas (Tambahkan persyaratan)

Senyawa sejenis D Ondansetron (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

53. Larutan Oral Ondansetron

Identifikasi

Perhitungan mikroba dan uji mikroba spesifik

Senyawa sejenis D Ondansetron

KEMENTERIAN KESEHATAN

Cemaran organik

Penetapan kadar

LAMPIRAN DENGAN PERUBAHAN

<291> Uji Identifikasi Umum

<482> Cemaran Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Cair Oral

<931> Kromatografi

DAFTAR PEREAKSI BARU

Natrium Fosfat Monobasa Anhidrat P

Natrium Fosfat Monobasa Monohidrat P

KEMENTERIAN KESEHATAN

KETENTUAN DAN PERSYARATAN UMUM

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

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

1. JUDUL

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

2. STATUS "RESMI" DAN PENGAKUAN HUKUM

Kata "resmi" yang digunakan dalam Farmakope Indonesia ini atau yang merujuk kepadanya, adalah sinonim dengan "Farmakope Indonesia", atau dengan "FI". Pencantuman FI di belakang judul resmi dari suatu artikel pada etiket adalah suatu tanda bahwa artikel tersebut diakui memenuhi standar FI.

2.1 Teks resmi Farmakope terdiri dari monografi, lampiran dan ketentuan umum.

2.2 Monografi resmi adalah monografi yang tercantum sebagai monografi dalam Farmakope.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Monografi resmi meliputi bahan resmi dan sediaan resmi.

Bahan resmi adalah bahan aktif obat, bahan tambahan farmasi, komponen lain, atau komponen produk jadi yang judul monografinya tidak mencakup indikasi sifat-sifat bentuk produk jadi tersebut.
Sediaan resmi adalah produk jadi, produk setengah jadi (misalnya suatu padatan steril yang harus dibuat menjadi larutan jika hendak digunakan) atau produk dari satu atau lebih bahan resmi atau produk yang diformulasikan untuk digunakan pasien

2.3 Pengakuan hukum Farmakope Indonesia diakui secara hukum di Indonesia. Peraturan perundang-undangan mendukung penerapan Farmakope Indonesia sebagai standar mutu sesuai dengan Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan Pasal 142 ayat (1) bahwa sediaan farmasi berupa obat dan bahan obat harus memenuhi standar dan persyaratan Farmakope Indonesia dan/atau standar lainnya yang diakui.

3. KESESUAIAN DENGAN STANDAR

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

Standar ketentuan umum, monografi, dan lampiran diberlakukan terhadap bahan dan sediaan mulai dari proses produksi hingga kedaluwarsa. Spesifikasi produk ditetapkan dan Cara Pembuatan Obat yang Baik harus diterapkan untuk menjamin kesesuaian bahan dan sediaan dengan standar Farmakope hingga batas waktu kedaluwarsanya dalam kondisi penyimpanan yang sesuai, sehingga

KEMENTERIAN KESEHATAN

setiap bahan resmi dan sediaan resmi yang diuji akan memenuhi kesesuaian dengan standar Farmakope.

Beberapa pengujian, seperti Disolusi dan Keseragaman Sediaan, memerlukan banyak sediaan uji sehubungan dengan skema pengambilan keputusan. Pengujian ini, walaupun menggunakan banyak sediaan uji, sebenarnya merupakan satu penetapan, prosedur ini tidak dapat disamakan dengan rencana pengambilan contoh secara statistik. Pendekatan prosedur statistik dimaksudkan untuk membuat kesimpulan terhadap jumlah kelompok satuan yang lebih besar, tetapi dalam semua kasus, pernyataan memenuhi kesesuaian dengan Farmakope ditetapkan hanya pada unit yang diuji. Pengulangan, replikasi, pengabaian hasil pencilan data secara statistik ataupun ekstrapolasi hasil terhadap kelompok uji yang lebih luas, seperti halnya frekuensi yang sesuai untuk pengujian bets tidak dinyatakan secara spesifik dalam Farmakope, melainkan diputuskan berdasarkan tujuan pengujian. Frekuensi pengujian dan sampling ditetapkan sesuai pilihan atau tujuan pengujian kesesuaian dan kegunaan lain oleh pengguna Farmakope.

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

3.2 Pengunaan Standar Obat Jadi, Bahan Aktif Obat dan Bahan Tambahan

Standar dan persyaratan Farmakope Indonesia berlaku untuk obat jadi yang beredar di Indonesia dan bahan aktif obat dan bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan obat di Indonesia.

Untuk obat jadi yang masuk ke dalam wilayah Indonesia, pemenuhan standar bahan aktif obat dan bahan tambahan sesuai dengan standar Farmakope Indonesia atau Farmakope lain. Dalam hal standar bahan aktif obat, bahan tambahan dan/atau obat jadi tidak tertera pada Farmakope Indonesia atau Farmakope lain, maka dapat mengacu pada standar lainnya.

Pemenuhan terhadap spesifikasi Farmakope pada monografi bahan tambahan selain dilakukan melalui pengujian seluruh parameter, dapat dilakukan melalui pengkajian risiko mutu bahan tambahan. Pengkajian risiko mutu bahan tambahan dilaksanakan berdasarkan pedoman kajian risiko yang ditetapkan

KEMENTERIAN KESEHATAN

oleh otoritas yang berwenang dalam pengawasan obat dan makanan dalam rangka pengendalian mutu bahan tambahan.

Evaluasi terhadap pengkajian risiko mutu bahan tambahan dilaksanakan oleh otoritas yang berwenang dalam pengawasan obat dan makanan dalam rangka pengendalian mutu bahan tambahan

Hasil pengkajian risiko dan mitigasinya, diklasifikasikan sebagai berikut:

a. *Tingkat risiko tinggi:* Bahan tambahan yang berdasarkan kajian risiko termasuk dalam tingkat risiko tinggi maka harus dilakukan pengujian seluruh parameter sesuai dengan monografi pada Farmakope;
b. *Tingkat risiko sedang:* Bahan tambahan yang berdasarkan kajian risiko termasuk dalam tingkat risiko sedang maka dilakukan pengujian parameter identifikasi, cemaran dan uji spesifik;
c. *Tingkat risiko rendah:* Bahan tambahan yang berdasarkan kajian risiko termasuk dalam tingkat risiko rendah dilakukan paling sedikit uji identifikasi dan cemaran serta memastikan kehandalan hasil pengujian produsen bahan tambahan melalui pengkajian hasil pengujian secara periodik.

3.3 Pengujian Mikrobiologi Sediaan Nonsteril dan Bahan Baku untuk Penggunaan Farmasi

Pelaksanaan pengujian mikrobiologi pada bahan baku non steril untuk penggunaan farmasi dilakukan sesuai dengan monografi. Apabila tidak terdapat pengujian mikrobiologi pada monografi, lakukan sesuai dengan pedoman kajian risiko yang ditetapkan oleh otoritas yang berwenang dalam pengawasan obat dan makanan.

4. MONOGRAFI DAN LAMPIRAN

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

4.1.1 Penggunaan prosedur uji Tiap monografi dapat mencantumkan beberapa parameter uji, prosedur dan atau kriteria keberterimaan, yang mencerminkan variasi bahan dari tiap industri. Semua parameter pengujian harus dilakukan kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Misalnya tersedia beberapa alternatif untuk bentuk polimorf yang berbeda, cemaran, bentuk hidrat dan disolusi. Monografi menyatakan pengujian, prosedur dan atau kriteria keberterimaan yang digunakan, dan penandaan yang dipersyaratkan.

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

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

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

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

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

5. KOMPONEN MONOGRAFI

5.1 Rumus molekul Pencantuman rumus molekul untuk bahan aktif, pada suatu monografi, dimaksudkan untuk memperlihatkan kadar secara kimia,

KEMENTERIAN KESEHATAN

seperti disebutkan dalam nama kimia yang lengkap dan mempunyai kemurnian mutlak (100%).

5.2 Bahan tambahan Bahan tambahan adalah suatu bahan, bukan berupa zat aktif, yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran obat *(drug delivery system)* untuk: 1) membantu dalam memproses sistem pengantaran obat selama pembuatan obat tersebut; 2) melindungi, mendukung atau meningkatkan stabilitas obat, ketersediaan hayati *(bioavailability),* atau akseptabilitas pasien; 3) membantu identifikasi produk; atau 4) meningkatkan atribut lain yang berkaitan dengan keamanan dan efektifitas obat selama penyimpanan atau penggunaan.

Bahan tambahan tidak boleh digunakan untuk sediaan resmi jika: 1) melebihi jumlah minimum yang dibutuhkan untuk menyebabkan efek yang diharapkan; 2) keberadaannya mengganggu ketersediaan hayati dan efek terapi; 3) mengandung cemaran melebihi batas keamanan dari yang disebutkan dalam sediaan resmi; dan/atau 4) mengganggu penetapan kadar dan uji-uji lain yang dimaksudkan untuk penentuan kesesuaian dengan Farmakope.

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

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

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

Bahan pewarna dapat ditambahkan dalam sediaan resmi kecuali sediaan parenteral dan sediaan untuk mata. Bahan tambahan atau eksipien lain yang

KEMENTERIAN KESEHATAN

sesuai untuk sediaan parenteral, seperti tertera pada *Bahan Tambahan* dalam *Injeksi*.

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

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

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

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

5.4 Identifikasi Uji di bawah judul *Identifikasi* pada monografi dimaksudkan sebagai suatu cara untuk membuktikan bahwa zat mempunyai identitas yang sesuai dengan yang tertera pada etiket.
Uji identifikasi dalam suatu monografi dapat terdiri dari satu atau lebih prosedur. Ketika uji identifikasi dilakukan, semua persyaratan dari prosedur spesifik harus terpenuhi. Kegagalan suatu bahan untuk memenuhi persyaratan uji *Identifikasi* (misalnya tidak sesuai dengan semua persyaratan prosedur spesifik yang merupakan bagian dari uji) menunjukkan adanya ketidaksesuaian dengan etiket dan/atau palsu.

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

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

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

5.6 Senyawa asing dan cemaran Pengujian terhadap adanya senyawa asing dan cemaran dimaksudkan untuk membatasi senyawa tersebut sampai pada jumlah yang tidak mempengaruhi bahan pada kondisi penggunaan biasa. Pengujian yang tidak tertera pada monografi dan kriteria keberterimaan yang sesuai untuk mendeteksi dan mengendalikan cemaran yang merupakan hasil perubahan dari metode pembuatan atau berasal dari sumber eksternal harus dilaksanakan sebagai uji tambahan dari yang dinyatakan dalam masing-masing monografi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

5.6.1 Cemaran lain Jika monografi memuat penetapan kadar atau uji cemaran organik berdasarkan kromatografi selain uji sisa pelarut, dan prosedur monografi tidak dapat mendeteksi identitas dan jumlah cemaran dalam bahan yang diketahui, maka harus dinyatakan sebagai *Cemaran lain*.
Cemaran lain yang tidak tercantum pada etiket bahan resmi adalah varian standar jika jumlahnya 0,1% atau lebih besar. Total *Cemaran lain* ditambah cemaran yang dapat diidentifikasi dengan metode pada monografi tidak lebih dari 2,0% (seperti yang tertera pada *Cemaran Umum* <481>), kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

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

- Produk fermentasi dan turunan semi-sintesisnya
- Radiofarmaka
- Produk biologi
- Produk turunan-bioteknologi
- Peptida
- Produk herbal
- Bahan mentah yang berasal dari tanaman atau hewan

Bahan yang diketahui bersifat toksik tidak boleh dinyatakan sebagai cemaran organik.

5.6.2 Sisa pelarut Semua monografi pada Farmakope harus memenuhi ketentuan sisa pelarut meskipun tidak terdapat pengujian tersebut pada masing-masing monografi. Jika pelarut digunakan selama produksi, pelarut harus memenuhi persyaratan mutu tertentu. Selain itu, toksisitas dan batas sisa pelarut harus diperhatikan dan dibatasi sesuai dengan prinsip yang tertera pada lampiran Farmakope Indonesia atau Farmakope lain dalam hal tidak terdapat dalam lampiran Farmakope Indonesia, atau menggunakan metode lain yang sesuai.

5.6.3 Cemaran *"Elemental"* Cemaran *"elemental"* dalam sediaan dikendalikan sesuai dengan prinsip yang tertera pada lampiran Farmakope Indonesia atau Farmakope lain dalam hal tidak terdapat dalam lampiran Farmakope Indonesia, atau menggunakan metode lain yang sesuai.

KEMENTERIAN KESEHATAN

5.6.4 Cemaran Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Cair Oral Beberapa poliol yang digunakan untuk kosolven pada sediaan cair oral seperti larutan sorbitol, larutan sorbitol sorbitan, larutan sorbitol tanpa hablur, propilen glikol, larutan maltitol, polietilen glikol, atau gliserin, mengandung etilen glikol dan dietilen glikol yang bersifat toksik terhadap organ tubuh, terutama pada ginjal. Oleh karena itu, harus dilakukan pengujian cemaran seperti tertera pada *Cemaran Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Cair Oral <482>* dan tidak melebihi batas yang ditetapkan.

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

5.8 Baku Pembanding FI Baku Pembanding FI adalah senyawa yang telah disetujui keabsahan penggunaannya sebagai pembanding dalam pengujian dan penetapan kadar berdasarkan FI (seperti tertera pada *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* <11>). Jika suatu pengujian atau penetapan kadar monografi perlu menggunakan baku pembanding dan bukan Baku Pembanding FI, maka dapat digunakan baku pembanding lain yang memenuhi semua persyaratan dalam monografi.
Penggunaan baku pembanding mengacu pada petunjuk yang tertera pada sertifikat analisis.

6. PENGUJIAN DAN PROSEDUR

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

6.3 Metode dan prosedur alternatif Metode atau prosedur alternatif adalah metode atau prosedur selain yang tercantum pada Farmakope Indonesia. Metode atau prosedur alternatif dapat dikembangkan jika memberikan hasil pengujian yang setara dan/atau alat yang minimal setara atau lebih baik terhadap metode atau prosedur Farmakope Indonesia dengan pertimbangan kasus per kasus dan harus divalidasi sesuai *Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381>*. Pengembangan metode atau prosedur alternatif dapat dilakukan untuk salah satu tujuan namun tidak terbatas pada penyederhanaan penyiapan sampel, peningkatan presisi dan akurasi, percepatan waktu pengoperasian, atau lebih mudah disesuaikan terhadap otomatisasi dan pengembangan obat jadi yang akan keluar wilayah Indonesia dan diedarkan di dalam wilayah Indonesia. Pengembangan metode atau prosedur alternatif tersebut, dapat mengacu pada metode dan prosedur yang lebih unggul dan/atau terkini pada Farmakope lain yang diakui secara internasional. Apabila metode atau prosedur alternatif memberikan hasil yang berbeda dengan metode Farmakope Indonesia, maka yang dianggap benar adalah hasil yang menggunakan prosedur Farmakope Indonesia.

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

Prosedur pengujian dapat menggunakan bahan yang belum dikeringkan atau dipijarkan dan hasilnya diperhitungkan terhadap bahan yang dikeringkan, dipijarkan atau anhidrat, menggunakan faktor yang diperoleh dari hasil *Penetapan Susut Pengeringan*, *Sisa Pemijaran* atau *Kadar Air* seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika kandungan air atau senyawa mudah menguap mempengaruhi prosedur, maka lakukan pengeringan bahan sebelum penetapan seperti tertera pada masing-masing monografi.
Istilah “menggunakan zat yang telah dikeringkan” dan tidak ada penjelasan cara pengeringannya, maka digunakan cara seperti tertera pada *Penetapan Susut Pengeringan* <731> atau metode Gravimetri dalam *Penetapan Kadar Air* <1031>. Apabila dinyatakan “keringkan dalam hampa udara (pengurangan tekanan) di atas pengering”, maka dapat digunakan desikator hampa, piston pengering hampa atau pengering hampa lain yang sesuai.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Pemijaran sampai bobot tetap Kecuali dinyatakan lain "Pemijaran sampai bobot tetap" pemijaran harus dilanjutkan pada suhu 800±25° hingga hasil dua penimbangan berturut-turut berbeda tidak lebih dari 0,50 mg tiap g zat yang digunakan; penimbangan kedua dilakukan setelah pemijaran kembali pada waktu yang sesuai.

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

6.5 Penyiapan larutan

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

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

Pernyataan "(1 dalam 10)" mempunyai arti 1 bagian volume cairan atau 1 bagian bobot zat padat yang harus diencerkan atau dilarutkan dalam sejumlah pengencer atau pelarut yang sesuai untuk membuat bagian atau volume akhir 10. Misalnya larutan 1 dalam 10 dibuat dengan mengencerkan 1 mL cairan atau melarutkan 1 g zat padat dalam pelarut hingga 10 mL larutan.

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

6.5.3 Penyesuaian larutan Jika kadar tertentu dinyatakan dalam prosedur, larutan dengan normalitas atau molaritas lain dapat digunakan, asalkan perubahan kadar larutan tersebut tidak meningkatkan kesalahan pengukuran. Perubahan penimbangan dan volume zat/larutan uji dan baku pembanding dapat dilakukan namun tetap memperhatikan akurasi. Kecuali dinyatakan lain, perubahan kadar analit dalam pembuatan larutan, harus dalam kisaran sepuluh persen (10%) dari nilai yang ditentukan. Dalam hal prosedur

KEMENTERIAN KESEHATAN

disesuaikan dengan rentang kerja instrument, kadar larutan dapat berbeda lebih dari sepuluh persen (10%) dari nilai yang dinyatakan disertai dengan penyesuaian pada perhitungan. Perubahan yang dilakukan harus berada dalam rentang kerja instrument yang divalidasi. Jika pengaturan pH dengan penambahan asam atau basa yang konsentrasinya tidak disebutkan, gunakan kadar asam atau basa yang sesuai.

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

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

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

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

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

6.7 Pereaksi Prosedur Farmakope yang valid tergantung antara lain dari kualitas pereaksi yang digunakan. Spesifikasi pereaksi tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*. Jika spesifikasi pereaksi tidak tercantum, pereaksi yang digunakan harus mempunyai mutu yang sesuai untuk tujuan pengujian. Bahan-bahan yang ada dalam *Pereaksi, Indikator dan Larutan*, termasuk

KEMENTERIAN KESEHATAN

indikator dan larutan pereaksi, tidak boleh digunakan untuk tujuan terapi, sehingga dalam etiketnya harus tercantum istilah “pereaksi” atau “kelas pereaksi”.

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

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

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

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

6.8.3 Instrumen Penggunaan instrumen tertentu dalam monografi dapat digantikan instrumen lain dengan prinsip dasar pengoperasian yang sama dan mempunyai sensitivitas dan ketelitian yang setara atau lebih. Karakteristik ini harus disesuaikan.

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

Pipa Yang dimaksud “diameter” adalah diameter luar.

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

7. HASIL UJI

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

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

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

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

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

7.2 Aturan pembulatan Nilai yang diamati atau yang dihitung harus dibulatkan ke angka desimal yang telah disepakati batasnya. Angka-angka tersebut tidak boleh dibulatkan sampai perhitungan akhir untuk nilai yang dilaporkan. Perhitungan antara (misalnya kemiringan untuk linieritas) dapat dibulatkan untuk tujuan pelaporan, tetapi nilai asli (yang tidak dibulatkan) harus

KEMENTERIAN KESEHATAN

digunakan untuk perhitungan tambahan lainnya. Kriteria penerimaan adalah nilai yang sudah ditetapkan dan tidak dibulatkan.

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

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

8. ISTILAH DAN DEFINISI

8.1 Singkatan

BPFI : Baku Pembanding Farmakope Indonesia

LK : Larutan Kolorimetri

LP : Larutan Pereaksi

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

P : Pereaksi

KEMENTERIAN KESEHATAN

8.2 Lebih kurang Pernyataan "Lebih kurang" menunjukkan kuantitas dalam rentang 10%. Jika pengukuran dinyatakan dengan "diukur saksama" atau "ditimbang saksama" ikuti pernyataan dalam *Peralatan Volumetri* <21> dan *Timbangan dan Anak Timbangan* <41>.

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

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

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

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

8.8 Logaritma Yang dimaksud adalah bilangan dasar 10.

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

8.11 Bau Pernyataan “tidak berbau”, “praktis tidak berbau”, “berbau khas lemah” atau lainnya, ditetapkan dengan pengamatan setelah bahan terkena udara selama 15 menit. Bau yang disebutkan hanya bersifat deskriptif dari bahan yang bersangkutan.

8.12 Persen Digunakan tanpa kualifikasi berarti:

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

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

8.13 Persentase kadar Persentase kadar dinyatakan sebagai berikut:

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

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

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

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

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

8.20 Air

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

Air dalam prosedur Farmakope Kecuali dinyatakan lain, harus digunakan "Air Murni". Definisi untuk air yang lainnya tercantum dalam *Pereaksi.*

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

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

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

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

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

Unit	Simbol	Keterangan
Panjang		
meter	m	
sentimeter	cm	
millimeter	mm	
mikrometer	µm	Sebelumnya mengacu sebagai mikron
nanometer	nm	Sebelumnya digunakan simbol mµ (milimikron)
Ångström	Å	Setara dengan 0,1 nm.
Bobot		
kilogram	kg	

KEMENTERIAN KESEHATAN

Unit	Simbol	Keterangan
gram	g	
milligram	mg	
mikrogram	µg	mikrogram juga menggunakan penandaan “mcg” pada pembuatan resep. sedangkan “gamma” atau “γ”, sering dipakai sebagai penandaan mikrogram dalam pustaka biokimia.
nanogram	ng	
pikogram	pg	
dalton	Da	Juga mengacu pada unit massa atom yang setara dengan 1/12 kali massa atom karbon bebas 12.
kilodalton	kDa	
Volume		
liter	L	1 L setara dengan 1000cm^3 (sentimeter kubik).
desiliter	dL	
milliliter	mL	1 mL setara dengan 1 cm^3, kadang ditulis sebagai cc.
mikroliter	µL	
Suhu		
Celsius	°C	
Jumlah bahan		
mol	mol	Secara historis disebut sebagai bobot molekul atau bobot atom gram.
millimol	mmol	
mikromol	µmol	
femtomol	fmol	
ekuivalen	Eq	Juga mengacu sebagai bobot gram ekuivalen. Digunakan pada perhitungan kadar dalam unit normalitas.
milli ekuivalen	mEq	
osmol	Osmol	Tekanan osmotik suatu larutan yang berkaitan dengan konsentrasi zat.
milliosmol	mOsmol	
Tekanan		
paskal	Pa	

KEMENTERIAN KESEHATAN

Unit	Simbol	Keterangan
kilopaskal	kPa	
pounds per square inch	psi	
millimeter raksa	mmHg	Setara dengan 133,322 Pa
Unit listrik		
ampere	A	
volt	V	
millivolt	mV	
hertz	Hz	Unit frekuensi
kilohertz	kHz	
megahertz	MHz	
elektron volt	eV	
kilo-elektron volt	keV	
mega-elektron volt	MeV	
Radiasi		
becquerel	Bq	Unit Standar Internasional untuk aktivitas radionuklida
kilobecquerel	kBq	
megabecquerel	MBq	
gigabecquerel	GBq	
curie	Ci	Non Unit Standar Internasional untuk aktivitas radionuklida
millicurie	mCi	
microcurie	µCi	
nanocurie	nCi	
Lainnya		
acceleration due to gravity	g	untuk menyatakan kecepatan sentrifuga
revolusi per menit	rpm	untuk menyatakan kecepatan sentrifuga

Simbol dan faktor yang digunakan sebagai berikut:

Nama	Simbol	Faktor
giga	G	10^9

KEMENTERIAN KESEHATAN

mega	M	10^{6}
kilo	k	10^{3}
desi	d	10^{-1}
senti	c	10^{-2}
mili	m	10^{-3}
mikro	µ	10^{-6}
nano	n	10^{-9}
piko	p	10^{-12}
femto	f	10^{-15}

9. WADAH DAN PENYIMPANAN

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

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

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

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

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

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

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

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

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

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

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

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

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

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

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

9.3.1 Lemari pembeku Menunjukkan ruangan dengan suhu dipertahankan secara termostatik antara -25° dan -10°. Kondisi penyimpanan bahan yang direkomendasikan dibawah suhu -20° harus dikendalikan hingga ±10° dari kondisi penyimpanan yang disarankan.

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

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

9.3.4 Suhu ruang dingin terkendali Adalah suhu yang dipertahankan secara termostatik antara 2° dan 8°. Berdasarkan pengalaman dapat menyimpang antara 2° dan 15° selama penyimpanan, pengangkutan dan distribusi tetapi tidak lebih dari 24 jam hingga rata-rata suhu kinetik tidak lebih dari 8° dan tidak ada lonjakan suhu dibawah 2° atau diatas 15°. Waktu, suhu dan rata-rata suhu kinetik harus didokumentasikan. Lama produk pada suhu antara 2° dan 15° harus didukung data stabilitas atau produsen menyarankan demikian.

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

9.3.6 Suhu Ruang Terkendali Adalah suhu yang dipertahankan secara termostatik antara 15° dan 30°, dengan toleransi penyimpangan antara 30° dan 40° hingga rata-rata suhu kinetik tidak lebih dari 30°. Jika suhu kinetik rata-rata tetap pada rentang yang diperbolehkan, lonjakan suhu hingga 40° diperbolehkan selama tidak lebih dari 24 jam dengan didukung data stabilitas.
Suhu kinetik rata-rata adalah nilai yang digunakan sebagai suhu penyimpanan isotermal yang mensimulasikan pengaruh non-isotermal dari perubahan suhu penyimpanan.
Pada etiket bahan yang harus disimpan di ruang terkendali dapat dicantumkan "disimpan pada suhu ruang terkendali" atau "disimpan pada suhu hingga 30°".

9.3.7 Hangat Adalah kondisi suhu antara 30° dan 40°.

9.3.8 Panas Berlebih Adalah kondisi suhu di atas 40°.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

9.3.10 Tempat Kering Merupakan tempat dengan kelembaban relatif rata-rata tidak lebih dari 40% pada suhu ruang terkendali atau sebanding dengan tekanan penguapan air pada suhu lain. Penentuan dapat dilakukan dengan pengukuran langsung pada ruangan berdasarkan tidak kurang dari 12 pengukuran yang mencakup satu musim, satu tahun, atau sesuai data periode penyimpanan bahan. Kelembaban relatif dapat mencapai 45% dengan kelembaban relatif rata-rata 40%.
Penyimpanan dalam wadah yang diinginkan untuk melindungi zat dari uap lembab, termasuk penyimpanan dalam bentuk ruahan, dianjurkan untuk disimpan di tempat kering.

9.4 Penandaan Ditujukan kepada seluruh etiket dan tulisan, cetakan, atau grafik yang terdapat pada wadah langsung bahan atau pada kemasan atau bungkus lainnya kecuali wadah pemindahan lainnya. Etiket diartikan sebagai bagian dari penandaan pada wadah langsung.
Wadah pengangkutan yang mengandung zat tunggal, kecuali wadah tersebut juga merupakan wadah langsung atau bagian luar dari kemasan diberi etiket dengan identitas minimum dari produk (kecuali untuk bahan yang dikendalikan) terdiri dari: nomor lot, waktu kedaluwarsa, kondisi penyimpanan dan distribusi.

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

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

Bahan resmi pada kapsul, tablet, atau bentuk sediaan lainnya harus diberi etiket untuk menyatakan jumlah masing-masing zat aktif kecuali satuan dosis larutan oral atau suspensi yang disiapkan dalam bentuk cairan atau perlu direkonstitusi terlebih dahulu dengan sejumlah pelarut. Etiket harus

KEMENTERIAN KESEHATAN

menyatakan jumlah zat aktif yang ditentukan pada *Volume terpindahkan* <1261>. Sediaan resmi yang tidak dalam bentuk satuan dosis harus diberi etiket yang menyatakan jumlah masing-masing zat aktif dalam tiap mililiter, tiap gram atau dalam persen masing-masing zat aktif (seperti tertera pada *Kadar dalam Persen*), kecuali cairan oral atau padatan untuk rekonstitusi, dapat diberi etiket tiap 5 mililiter cairan rekonstitusi. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, kekuatan atau jumlah zat aktif harus dinyatakan dalam satuan metrik (seperti tertera pada *Unit potensi biologi*).

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

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

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

9.4.4 Penandaan sediaan parenteral dan sediaan lain Ketentuan penandaan sediaan parenteral dan sediaan lain sesuai dengan standar informasi obat yang ditetapkan oleh otoritas yang berwenang dalam pengawasan obat dan makanan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

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

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

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

Jika pada bahan resmi dipersyaratkan waktu kedaluwarsa, bahan tersebut harus diracik sebelum waktu kedaluwarsa yang tertera pada etiket tersebut.
Waktu boleh digunakan adalah batas waktu setelah tanggal tersebut sediaan tidak boleh digunakan lagi. Untuk bahan yang harus dikonstitusi terlebih dahulu, waktu kedaluwarsa untuk sediaan yang telah dikonstitusi harus dinyatakan pada etiket.

Untuk semua bentuk sediaan, dalam menentukan masa simpan yang sesuai oleh pasien, setelah penyerahan oleh penyedia obat harus diperhitungkan faktor-faktor tambahan seperti sifat bahan, wadah dari pabrik dan waktu kedaluwarsa, karakeristik kemasan, jangka waktu terapi dan kondisi penyimpanan oleh pasien yang sangat mungkin tidak memenuhi syarat. Penyedia obat harus mencantumkan "waktu boleh digunakan" dalam etiket wadah dosis ganda, untuk membatasi penggunaan oleh pasien.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

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

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

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET AKARBOSA

Acarbose Tablets

Tablet Akarbosa mengandung akarbosa, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Akarbosa BPFI;* tetapkan kadar air secara titrimetrik pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin, bersifat higroskopis. *Campuran Kesesuaian Sistem Akarbosa BPFI [Catatan Mengandung campuran Akarbose dan Cemaran A, B, C, D, E, F dan G.]*

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum pada daerah bilangan gelombang 3500–3200, 2950–2890, 1653–1633, dan 1070–1000 cm^{-1}.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan persentase akarbosa, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat campuran larutan *kalium fosfat monobasa P* 0,6 mg per mL dan larutan *kalium fosfat dibasa P* 0,35 mg per mL, atur pH hingga 6,8. Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (5:95).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Akarbosa BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang seperti tertera pada *Tabel,* menyesuaikan dengan kandungan akarbosa pada tablet.

Tabel

Kandungan Akarbosa yang tertera pada etiket (mg)	Kadar *Larutan baku* (mg per mL)
100	0,1
50	0,05
25	0,025

Larutan uji Alikot, saring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm × 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* yang sesuai, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* yang sesuai dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase akarbosa, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times \left(\frac{1}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Akarbosa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* yang sesuai; *L* adalah kandungan akarbosa dalam mg seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume media disolusi dalam mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{25}H_{43}NO_{18}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku 1 Pipet 1 mL *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar,* masukkan dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet 10 mL *Larutan baku 1,* masukkan dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan tinggi puncak cemaran A terhadap kedalaman lembah antara cemaran A dan puncak akarbosa tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan akarbosa tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* untuk puncak akarbosa tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku 1* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak akarbosa dari *Larutan baku 1*; *Cs* adalah kadar *Akarbosa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 1*; C_U adalah kadar akarbosa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Cemaran D	0,5	1,3	1,2
Cemaran B	0,8	1,6	0,5

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Cemaran A	0,9	1,0	1,6
Cemaran C	1,2	1,0	1,0
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

Tambahkan persyaratan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahkan persyaratan

Penghitungan mikroba dan Uji mikroba spesifik <52> dan <53> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^3 koloni per g, Angka Kapang dan Khamir tidak lebih dari 10^2 koloni per g. Uji terhadap *Eschericia coli* memberikan hasil negatif.

Hilangkan persyaratan

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*.

Perubahan

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

Dapar Buat campuran larutan *kalium fosfat monobasa P* 0,6 mg per mL dan larutan *kalium fosfat dibasa P* 0,35 mg per mL dalam air. Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (75:25). Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Campuran Kesesuaian Sistem Akarbosa BPFI* dengan kadar 20 mg per mL dalam air.

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

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg akarbosa, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga 50-70% volume labu, sonikasi hingga larut dan tambahkan air sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Kadar larutan lebih kurang 10 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L8,* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* Perbandingan tinggi puncak cemaran A terhadap kedalaman lembah antara puncak cemaran A dan puncak akarbosa tidak kurang dari 1,2; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak akarbosa tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase akarbosa, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, dalam tablet dengan rumus:

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

r_U dan rs berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* Cs adalah kadar *Akarbosa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar akarbosa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIA

Alumina and Magnesia Tablets

Tablet Alumina dan Magnesia mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada 700 mg tablet yang diserbukhaluskan tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi

KEMENTERIAN KESEHATAN

kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Bilas endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam *asam hidroklorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan *cairan lambung buatan LP*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk Alumina dan Magnesia.

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

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

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

Perubahan

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan lakukan pembakuan larutan *dinatrium edetat 0,05 M* seperti tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 1200 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 150 mL, tambahkan 20 mL air, aduk dan tambahkan secara perlahan 30 mL *asam hidroklorida 3 N*. Larutkan, jika perlu dengan pemanasan secara perlahan, dinginkan. Saring dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas penyaring dengan air, masukkan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air hingga tanda.

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan uji* ke dalam gelas piala 250 mL, encerkan dengan 20,0 mL air, tambahkan secara berurutan sambil terus diaduk 25,0 mL

KEMENTERIAN KESEHATAN

Titran dinatrium edetat dan 20 mL *dapar asam asetat-amonium asetat LP.* Panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP*, campur. Titrasi kelebihan dinatrium edetat dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko, dengan mengganti *Larutan uji* dengan 10 mL air, jika perlu lakukan koreksi.

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

Perubahan

Penetapan kadar magnesium hidroksida

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

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

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

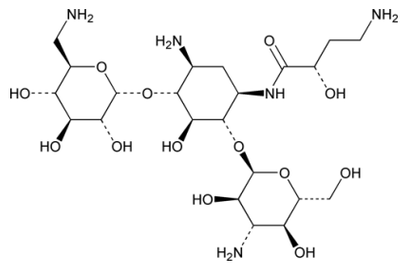
Perubahan

Penandaan Tablet yang dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, dapat mencantumkan kandungan aluminium hidroksida berdasarkan kesetaraan dalam aluminium hidroksida gel kering. Tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg $Al(OH)_3$.

KEMENTERIAN KESEHATAN

AMIKASIN

Amikacin



Perubahan

O-3-Amino-3-deoksi-α-D-glukopiranosil(1→4)-O-[6-amino-6-deoksi-α-D-glukopiranosil(1→6)]-N³-(4-amino-L-2-hidroksibutiril)-2-deoksi-L-streptamina

[37517-28-5]

$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ BM 585,60

Amikasin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Perubahan

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada tempat sejuk.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* atau menggunakan reflektansi total teratenuasi *(RTA)*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amikasin BPFI.*

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

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +105°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 9,5 dan 11,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* tidak lebih dari 8,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Perubahan

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

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida* 134 mM dengan cara sebagai berikut: Masukkan sejumlah volume air deionisasi ke dalam wadah plastik yang sesuai, sonikasi, awaudarakan dan aliri dengan gas *helium P*. Tambahkan larutan *natrium hidroksida P* 50% b/b, sambil diaduk. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan: Larutan dibuat segar. Fase gerak dapat mengabsorbsi karbon dioksida dan membentuk karbonat yang dapat merubah waktu retensi dari Amikasin. Gunakan larutan natrium hidroksida rendah karbonat 50% b/b].*

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Amikasin BPFI* dan *Kanamisin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,02 dan 0,008 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amikasin BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, yaitu elektroda kerja emas dan elektroda pembanding perak-perak klorida, dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L47,* dengan ukuran partikel 7,5 µm *[Catatan Gunakan kolom pelindung berisi bahan pengisi L47]*. Detektor elektrokimia digunakan dengan cara amperometrik terpadu. Potensial diprogram sebagai berikut:

KEMENTERIAN KESEHATAN

Langkah	Waktu (detik)	Potensial (V)	Integrasi
1	0,00	+0,04	-
2	0,30	+0,04	Awal
3	0,50	+0,04	Akhir
4	0,51	+0,80	-
5	0,70	+0,80	-
6	0,71	-0,80	-
7	0,90	-0,80	-

Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak kanamisin dan puncak amikasin tidak kurang dari 3 *[Catatan Waktu retensi relatif kanamisin dan amikasin berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg amikasin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama amikasin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *Cs* adalah kadar *Amikasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar amikasin dalam mg per mL *larutan uji* terhadap zat yang ditimbang; *P* adalah potensi *Amikasin BPFI* dalam mg per mg amikasin; *F* adalah faktor konversi 1000 µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

INJEKSI AMIKASIN SULFAT

Amikacin Sulphate Injection

Perubahan

Injeksi Amikasin Sulfat adalah larutan steril amikasin sulfat dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril amikasin dalam *Air untuk Injeksi* yang dibuat dengan bantuan asam sulfat, mengandung setara dengan amikasin $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

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

Perubahan

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,33 unit *Endotoksin FI* per mg amikasin.

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

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Perubahan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida* 134 mM dengan cara sebagai berikut: Masukkan sejumlah volume air deionisasi ke dalam wadah plastik yang sesuai, sonikasi, awaudarakan dan aliri dengan gas *helium P*. Tambahkan larutan *natrium hidroksida P* 50% b/b, sambil diaduk. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan: Larutan dibuat segar. Fase gerak dapat mengabsorbsi karbon dioksida dan membentuk karbonat yang dapat merubah waktu retensi dari Amikasin. Gunakan larutan natrium hidroksida rendah karbonat 50% b/b]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Amikasin BPFI* dan *Kanamisin Sulfat BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,02 dan 0,008 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amikasin BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air hingga kadar amikasin lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, yaitu elektroda kerja emas dan elektroda pembanding perak-perak klorida, dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L47,* dengan ukuran partikel 7,5 µm *[Catatan Gunakan kolom pelindung berisi bahan pengisi L47].* Detektor elektrokimia digunakan dengan cara amperometrik terpadu. Potensial diprogram sebagai berikut:

Langkah	Waktu (detik)	Potensial (V)	Integrasi
1	0,00	+0,04	-
2	0,30	+0,04	Awal
3	0,50	+0,04	Akhir
4	0,51	+0,80	-
5	0,70	+0,80	-
6	0,71	-0,80	-
7	0,90	-0,80	-

Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak kanamisin dan puncak amikasin tidak kurang dari 3 *[Catatan Waktu retensi relatif kanamisin dan amikasin berturut-*

KEMENTERIAN KESEHATAN

turut lebih kurang 0,8 dan 1,0]. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amikasin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, dalam injeksi dengan rumus:

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

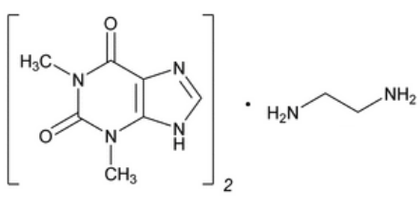
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amikasin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *Cs* adalah kadar *Amikasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar amikasin dalam mg per mL *larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Amikasin BPFI* dalam mg per mg amikasin;

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

AMINOFILIN

Teofilin Etilendiamin

Aminophylline



Senyawa teofilin dengan etilendiamina (2:1)

$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ [317-34-0] BM 420,43

$C_{16}H_{24}N_{10}O_4.2H_2O$ [5897-66-5] BM 456,46

Aminofilin adalah senyawa anhidrat atau mengandung tidak lebih dari 2 molekul hidrat. Mengandung tidak kurang dari 84,0% dan tidak lebih dari 87,4% teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Pemerian Butir atau serbuk putih atau agak kekuningan; bau amonia lemah, rasa pahit. Jika dibiarkan di udara terbuka, perlahan-lahan kehilangan etilenadiamina dan menyerap karbon dioksida dengan melepaskan teofilin. Larutan bersifat basa terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Tidak larut dalam etanol dan dalam eter. Larutan 1 g dalam 25 mL air menghasilkan larutan jernih; larutan 1 g dalam 5 mL air menghablur jika didiamkan dan larut kembali jika ditambah sedikit etilenadiamina.

Perubahan

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari teofilin. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kafein BPFI;* $C_8H_{10}N_3N_4O_2$; 194,19. *Senyawa Sejenis B Teofilin;* $C_6H_6N_4O_2$; 166,14; *Senyawa Sejenis C Teofilin;* $C_7H_{10}N_4O_3$; 198,18; *Senyawa Sejenis D Teofilin;* $C_6H_{10}N_4O.HCl.H_2O$; 208,65; *Senyawa Sejenis F Teofilin;* $C_9H_{12}N_4O_3$; 224,22.

Perubahan

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 20 mL air, tambahkan sambil diaduk 1 mL asam hidroklorida 3 N. Saring dan simpan filtrat. Bilas endapan dengan sedikit air dingin dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* atau menggunakan *Attenuated Total Reflectance (ATR)*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Teofilin BPFI.*

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

C. Pada filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* tambahkan 0,5 mL *benzensulfonil klorida P* dan basakan dengan 5 mL natrium hidroksida 1 N, kocok selama 10 menit, asamkan dengan 5 mL asam hidroklorida 3 N, dinginkan, kumpulkan endapan etilendiamina disulfonamida, bilas dengan air, hablurkan kembali dari air, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan melebur antara 164° dan 171°.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,75% (anhidrat) dan tidak lebih dari 7,9% (hidrat): lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat dalam 50 mL campuran *kloroform P* dan *metanol anhidrat P* (50:50).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Perubahan

Kandungan etilenadiamina Antara 157 dan 175 mg etilendiamina, $C_2H_8N_2$, per g teofilin, $C_7H_8N_4O_2$ yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 30 mL air, tambahkan *jingga metil LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV*.

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan 3,005 mg $C_2H_8N_2$

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Kafein BPFI, Teofilin BPFI, Senyawa Sejenis B Teofilin BPFI, Senyawa Sejenis C Teofilin BPFI, Senyawa Sejenis D Teofilin BPFI, dan Senyawa Sejenis F Teofilin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar *Kafein BPFI, Teofilin BPFI, Senyawa Sejenis B Teofilin BPFI, Senyawa Sejenis C Teofilin BPFI, Senyawa Sejenis D Teofilin BPFI,* dan *Senyawa Sejenis F Teofilin BPFI* berturut-turut lebih kurang 1,0 µg per mL

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak teofilin dan senyawa sejenis F teofilin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons

KEMENTERIAN KESEHATAN

puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang masing-masing puncak tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif cemaran seperti tertera pada Tabel]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kafein, senyawa sejenis B teofilin, senyawa sejenis C teofilin, senyawa sejenis D teofilin, dan senyawa sejenis F teofilin dalam aminofilin dengan rumus:

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

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kafein, senyawa sejenis B teofilin, senyawa sejenis C teofilin, senyawa sejenis D teofilin, atau senyawa sejenis F teofilin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *Cs* adalah kadar *Kafein BPFI, Senyawa Sejenis B Teofilin BPFI, Senyawa Sejenis C Teofilin BPFI, Senyawa Sejenis D Teofilin BPFI,* dan *Senyawa Sejenis F Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar aminofilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot zat yang ditimbang.

Hitung persentase asam dimetil urat, teobromin dan cemaran lain tidak spesifik dalam aminofilin dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak asam dimetil urat, teobromin atau cemaran lain tidak spesifik dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Teofilin BPFI* dalam *Larutan baku*; *Cs* adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar aminofilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot zat yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis C Teofilin	0,36	-	0,10
Senyawa Sejenis B Teofilin	0,63	-	0,10
Senyawa Sejenis D Teofilin	0,69	-	0,10

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Asam Dimetil Urat	0,76	0,55	0,10
Teobromin	0,82	1,0	0,10
Teofilin	1,0	-	-
Senyawa Sejenis F Teofilin	1,09	-	0,10
Kafein	1,2	-	0,10
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,3

Abaikan puncak dengan respons kurang dari 0,05%.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *amonium asetat* 10 mM~~ol~~ dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 770,8 mg *amonium asetat P* masukkan ke dalam labu tentukur 1-L, larutkan dalam air hingga 80% volume labu. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P,* dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2-µm.

Larutan B Gunakan *metanol P,* saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku cemaran Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis F Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 21 mg *Teofilin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL tambahkan 15 mL air, sonikasi hingga larut. Tambahkan 1 mL *Larutan baku cemaran* dan encerkan dengan air sampai tanda. Kadar *Teofilin BPFI* dan *Senyawa Sejenis F Teofilin BPFI* berturut-turut lebih kurang 0,8 mg per mL dan 1 µg per mL

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,17 mg per mL, sonikasi jika perlu.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	98	2
7	50	50
7,3	10	90
8,3	10	90
8,31	98	2
12	98	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur* resolusi, *R*, antara puncak teofilin dan senyawa sejenis F teofilin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam aminofilin dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak teofilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* C_S adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar aminofilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan zat yang ditimbang.

Perubahan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Penandaan Pada etiket cantumkan anhidrat atau hidrat dan kandungan teofilin anhidrat.

INJEKSI AMINOFILIN

Aminophylline Injection

Perubahan

Injeksi Aminofilin adalah larutan steril aminofilin dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril teofilin dalam *Air untuk injeksi* yang dibuat dengan penambahan etilenadiamina. Tiap mL mengandung aminofilin, $C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi aminofilin boleh mengandung etilenadiamina berlebih tetapi tidak boleh ditambah zat lain untuk pengaturan pH. *[Catatan Injeksi tidak boleh digunakan jika telah terlihat hablur yang memisah].*

Perubahan

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari teofilin; Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis D Teofilin BPFI;* $C_6H_{10}N_4O.HCl.H_2O$; 208,65. *Senyawa Sejenis F Teofilin BPFI;* $C_9H_{12}N_4O_3$; 224,22. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin dengan air hingga lebih kurang 20 mL, tambahkan 1 mL asam hidroklorida 3 N atau secukupnya sambil terus diaduk hingga teofilin mengendap sempurna, saring. Ke dalam filtrat, tambahkan 0,5 mL *benzensulfonil klorida P* dan basakan dengan 5 mL natrium hidroksida 1 N. Kocok secara mekanik selama 10 menit, asamkan dengan penambahan 5 mL asam hidroklorida 3N, dinginkan, kumpulkan endapan etilendiamina disulfonamida, bilas dengan air, hablurkan kembali dari air, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan melebur antara 164° dan 171°.

KEMENTERIAN KESEHATAN

B. Bilas endapan teofilin yang diperoleh dari *Identifikasi A* dengan sedikit air dingin dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida* P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Teofilin BPFI.*

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit *Endotoksin FI* per mg aminofilin.

pH <1071> Antara 8,6 dan 9,0.

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Perubahan

Kandungan etilendiamina Antara 166 dan 192 mg etilendiamina, $C_2H_8N_2$ per g teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, yang diperoleh pada *Penetapan kadar.* Lakukan penetapan sebagai berikut: Pipet sejumlah volume sediaan setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin, jika perlu encerkan dengan air hingga 30 mL. Tambahkan *jingga metil LP,* titrasi dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV.*

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan 3,005 mg $C_2H_8N_2$

Tambahkan persyaratan

Cemaran Organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku cemaran, dan *Larutan kesesuaian sistem.* Lakukan sesuai dengan *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama masing-masing *Teofilin BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Teofilin BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,0 µg per mL

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Pipet sejumlah sediaan setara dengan lebih kurang 25 mg aminofilin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung aminofilin anhidrat lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak teofilin dan senyawa sejenis F teofilin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif masing-masing puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif cemaran seperti tertera pada Tabel]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis D teofilin, dalam sediaan dengan rumus:

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

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis D teofilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Senyawa Sejenis D Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar aminofilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Hitung persentase cemaran lain tidak spesifik, dalam sediaan dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak cemaran lain tidak spesifik dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Teofilin BPFI* dalam *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar aminofilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis C Teofilin*	0,36	-

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis B Teofilin*	0,63	-
Senyawa Sejenis D Teofilin	0,69	0,2
Asam Dimetil Urat*	0,76	-
Teobromin*	0,82	-
Teofilin	1,0	-
Senyawa Sejenis F Teofilin*	1,09	-
Kafein*	1,20	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	0,5

Abaikan puncak dengan respons kurang dari 0,05%.

*Merupakan cemaran proses untuk tujuan identifikasi, tidak untuk dimasukan dalam perhitungan total cemaran.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan amonium asetat 10 mM dengan cara sebagai berikut. Timbang saksama lebih kurang 770,8 mg *amonium asetat P* masukkan ke dalam labu tentukur 1-L, larutkan dalam air hingga 80% volume labu. Atur pH sampai 5,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P,* encerkan dengan air sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2-µm.

Larutan B Gunakan *metanol P,* saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku cemaran Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis F Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 21 mg *Teofilin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL tambahkan 15 mL air, sonikasi hingga larut. Tambahkan 1 mL *Larutan baku cemaran* dan encerkan dengan air sampai tanda. Kadar *Teofilin BPFI* dan *Senyawa Sejenis F Teofilin BPFI* berturut-turut lebih kurang 0,8 mg per mL dan 1 µg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,17 mg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan uji Pipet sejumlah larutan sediaan yang mengandung setara lebih kurang 8,5 mg teofilin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung teofilin anhidrat lebih kurang 0,17 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	98	2
7	50	50
7,3	10	90
8,3	10	90
8,31	98	2
12	98	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur* resolusi, *R*, antara puncak teofilin dan senyawa sejenis F teofilin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam sediaan dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal yang tidak mengandung karbon dioksida, dari kaca Tipe I, terlindung dari cahaya, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan kandungan teofilin anhidrat.

TABLET AMINOFILIN

Aminophylline Tablet

Perubahan

Tablet Aminofilin mengandung aminofilin setara dengan teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Tablet Aminofilin yang disimpan dalam wadah tertutup rapat, bila dibuka akan memberikan bau amoniak yang kuat. Ini disebabkan terbentuknya uap dari etilendiamin.]*

Perubahan

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; Merupakan bentuk anhidrat dari teofilin. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis D Teofilin;* $C_6H_{10}N_4O.HCl.H_2O$; 208,65; *Senyawa Sejenis F Teofilin;* $C_9H_{12}N_4O_3$.; 224,22

Perubahan

Identifikasi

A. Maserasi sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin dengan 25 mL air, saring. Filtrat menunjukkan reaksi basa terhadap *lakmus P*. Pada filtrat tambahkan 1 mL asam hidroklorida 3 N, aduk dan dinginkan jika perlu, hingga terbentuk endapan teofilin. Saring dan simpan filtrat untuk *Identifikasi C*. Bilas endapan hablur teofilin dengan sedikit air yang didinginkan dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Teofilin BPFI.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

C. Gunakan filtrat yang diperoleh dari *Uji identifikasi A*. Kedalam filtrat, tambahkan 0,5 mL *benzensulfonil klorida P* dan basakan dengan 5 mL natrium hidroksida 1 N. Kocok dengan pengocok mekanik selama 10 menit, asamkan dengan penambahan 5 mL asam hidroklorida 3N, dinginkan, kumpulkan endapan etilendiamina disulfonamida, bilas dengan air, hablurkan kembali dari air, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan melebur antara 164° dan 171°.

Perubahan

Disolusi <1231>

Untuk tablet tidak bersalut atau salut selaput

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Buat larutan *Teofilin BPFI* dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang setara dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Ambil sejumlah alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_8N_4O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm. Hitung persentase teofilin, $C_7H_8N_4O_2$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 200 mL air, kocok hingga hancur sempurna. Tambahkan air sampai tanda. Saring dan buang 20 mL filtrat pertama. Gunakan filtrat sebagai larutan uji.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sel 1-cm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm. Gunakan air sebagai blangko. Hitung persentase, teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dalam tablet dengan rumus:

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

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam µg per mL; C_U adalah kadar teofilin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Kandungan etilendiamin Antara 140 mg dan 190 mg etilendiamin, $C_2H_8N_2$ per g teofilin, $C_7H_8N_4O_2$ yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama sejumlah serbuk tablet seperti diperoleh dari *Penetapan kadar* setara dengan lebih kurang 350 mg aminofilin anhidrat, masukkan ke dalam labu Erlemeyer 100-mL, tambahkan 20 mL air, dan hangatkan hingga suhu 50° dengan pengocokan secara berkala selama 30 menit. Dinginkan, saring. Masukkan filtrat ke dalam Erlenmeyer 250-mL dan bilas dengan air hingga air pembilas bereaksi netral terhadap *lakmus P*. Kumpulkan filtrat dan air pembilas, tambahkan indikator *jingga metil LP* dan titrasi dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV*.

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan 3,005 mg $C_2H_8N_2$

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku cemaran, dan *Larutan kesesuaian sistem.* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Teofilin BPFI* larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,0 µg per mL

Larutan uji Serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg aminofilin anhindrat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Tambahkan 5 mL air, sonikasi selama 30 menit.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Encerkan dengan air sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,22 µm, buang 2-3 mL filtrat pertama. Larutan ini mengandung aminofilin anhidrat lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur* resolusi, *R*, antara puncak teofilin dan senyawa sejenis F teofilin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang masing-masing puncak tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis D teofilin, dalam tablet dengan rumus:

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

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis D teofilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis D Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar aminofilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Hitung persentase cemaran lain tidak spesifik, dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak cemaran lain tidak spesifik dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Teofilin BPFI* dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar aminofilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis C Teofilin*	0,36	-
Senyawa Sejenis B Teofilin*	0,63	-

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis D Teofilin	0,69	0,2
Asam Dimetil Urat*	0,76	-
Teobromin*	0,82	-
Teofilin	1,0	-
Senyawa Sejenis F Teofilin*	1,09	-
Kafein*	1,20	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	0,5

Abaikan puncak dengan respons kurang dari 0,05%

*Merupakan cemaran proses untuk tujuan identifikasi, tidak untuk dimasukan dalam perhitungan total cemaran.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *amonium asetat* 10 mM dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 770,8 mg *amonium asetat P* masukkan ke dalam labu tentukur 1-L, larutkan dengan air hingga 80% volume labu. Atur pH sampai 5,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P,* dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2-µm.

Larutan B Gunakan *metanol P,* saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku cemaran Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis F Aminofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 21 mg *Teofilin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL tambahkan 15 mL air, sonikasi hingga larut. Tambahkan 1 mL *Larutan baku cemaran* dan encerkan dengan air sampai tanda. Kadar *Teofilin BPFI* dan *Senyawa Sejenis F Teofilin BPFI* berturut-turut lebih kurang 0,8 mg per mL dan 1 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,17 mg per mL, jika perlu sonikasi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 34 mg teofilin anhindrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 20 mL air dan aduk selama satu menit. Tambahkan 140 mL air dan sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,17 mg per mL, saring melalui penyaring dengan porositas 0,22 µm. Buang dua sampai tiga mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,4 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	98	2
7	50	50
7,3	10	90
8,3	10	90
8,31	98	2
12	98	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak teofilin dan senyawa sejenis F teofilin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak teofilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U

adalah kadar teofilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

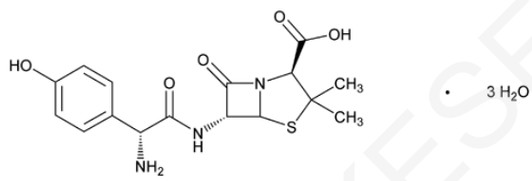
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

Perubahan

Penandaan Pada etiket tertera jumlah teofilin anhidrat.

AMOKSISILIN

Amoxicillin



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

$C_{16}H_{19}N_3O_5S.3H_2O$ BM 419,45

Anhidrat [26787-78-0] BM 365,41

Perubahan

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

Pemerian Serbuk hablur; putih; praktis tidak berbau.

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

Perubahan

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; merupakan bentuk trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Amoksisilin BPFI;* $C_8H_{12}N_2O_3S$; 216,26. *Senyawa Sejenis D Amoksisilin BPFI;* $C_{16}H_{21}N_3O_6S$; 383,42. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari*

KEMENTERIAN KESEHATAN

kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Perubahan

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera amoksisilin steril, atau jika pada etiket tertera amoksisilin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi: tidak lebih dari 0,25 unit *Endotoksin FI* per mg amoksisilin.

Perubahan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket tertera amoksisilin steril, lakukan penetapan dengan *Inokulasi langsung ke dalam Media* seperti tertera pada *Uji sterilitas sediaan,* sebagai ganti menggunakan *Media Cair Tioglikolat* yang mengandung larutan *polisorbat 80* (5 mg per mL) dan sejumlah penisilinase steril secukupnya untuk menginaktivasi amoksisilin pada masing-masing tabung, gunakan "*Soybean-Casein Digest Medium*" mengandung larutan *polisorbat 80* (5 mg per mL) dan sejumlah penisilinase steril yang cukup untuk menginaktivasi amoksisilin pada masing-masing tabung dan kocok labu sampai larut sempurna sebelum disaring.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

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

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

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Cemaran Organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 2,72 g per L, atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N* atau larutan *asam fosfat P* 20%, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P,* saring dan awaudarakan.

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per mL.

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

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

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

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A amoksisilin dan senyawa sejenis D amoksisilin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,*

KEMENTERIAN KESEHATAN

rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%. *[Catatan Waktu retensi relatif cemaran seperti tertera pada Tabel].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Amoksisilin BPFI* dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar amoksisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan F adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis I amoksisilin (D-hidroksifenilglisin)	0,32	1,0
Senyawa sejenis D amoksisilin (Amoksisilin cincin terbuka)	0,53	1,0
	0,68	1,0
Senyawa sejenis A amoksisilin (asam 6-aminopenisilanat)	0,78	0,5
Senyawa sejenis B amoksisilin (L-amoksisilin)	0,87	-
Amoksisilin	1,0	-
Senyawa sejenis G amoksisilin (D-hidroksifenil-glisilamoksilin)	2,9	1,0
Senyawa sejenis E amoksisilin (derivat amoksisilin peniloik)	4,5	1,0
Senyawa sejenis M (*N*-(penisilan-6-il) cincin terbuka amoksilinamida)	6,0	1,0
Senyawa sejenis F amoksisilin (Fenilpirazinediol)	6,3	-
Senyawa sejenis C (Produk penyusunan ulang amoksisilin)	6,4	1,0
Senyawa sejenis E amoksisilin (derivat amoksisilin peniloik)	6,7	1,0

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis J amoksisilin (cincin terbuka dimer amoksisilin)	8,8	1,0
Senyawa sejenis L amoksisilin(*N*-(penisilan-6-il) amoksisilinamida)	9,0	1,0
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0
Total cemaran	-	5,0

Abaikan respons puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,03% respons puncak amoksisilin dalam *Larutan baku.*

Perubahan

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

Pengencer Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 6,8 g per L, atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan larutan *kalium hidroksida P* 45%.

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

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

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar amoksisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *P* adalah potensi *Amoksisilin BPFI* dalam µg per mg.

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

Perubahan

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan injeksi, pada etiket tertera steril atau harus mengikuti proses selanjutnya dalam pembuatan sediaan injeksi. Pada penandaan lain harus dicantumkan hanya digunakan dalam pembuatan obat non parenteral.

TABLET AMOKSISILIN

Amoxicillin Tablet

Perubahan

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

Perubahan

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; merupakan bentuk trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Perubahan

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

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

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

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 5,0-asetonitril P* (39:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,045 mg per mL. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µL dan kolom pelindung 2 mm x 2 cm berisi bahan pengisi *L2*. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit, pertahankan suhu kolom pada 40° ± 1°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogam dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

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

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times 900 \times D \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* *L* adalah jumlah amoksisilin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *900* adalah volume dalam mL *Media disolusi*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *P* adalah potensi *Amoksisilin BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Untuk tablet kunyah Lakukan *Prosedur* seperti di atas.

Untuk tablet kunyah yang mengandung 200 mg atau 400 mg

Waktu : 20 menit

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

Untuk tablet kunyah yang mengandung 125 mg atau 250 mg

Waktu : 90 menit

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

Perubahan

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

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 6,8 g per L, atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan larutan *kalium hidroksida P* 45%.

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

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

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan

KEMENTERIAN KESEHATAN

ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amoksisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Amoksisilin BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Tambahkan persyaratan

Uji penghitungan mikroba <52> dan **Uji mikroba spesifik** <53> Angka Lempeng Total 10^3 koloni per g, dan Angka Kapang Khamir tidak lebih dari 10^2 koloni per g.

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

Perubahan

Penandaan Etiket tablet kunyah menyatakan bahwa harus dikunyah sebelum ditelan.

AMPISILIN NATRIUM

Ampicillin Sodium

Mononatrium D-(-)-6-(2-amino-2-fenilasetamido)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0] heptan-2-karboksilat [69-52-3]

$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ BM 371,39

Ampisilin Natrium mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 845 µg dan tidak lebih dari 988 µg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, per mg, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih, tidak berbau atau praktis tidak berbau, higroskopik.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam larutan natrium hidroklorida isotonik dan dalam larutan dekstrosa.

Perubahan

Baku pembanding *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin. Sebelum digunakan, lakukan pengeringan sampai bobot tetap pada vakum diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Ampisilin Natrium BPFI*; $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$; 371,39; *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat. *[Catatan Kecuali untuk Ampisilin Natrium dalam bentuk beku-kering, tidak perlu memenuhi persyaratan ini.]*

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera ampisilin natrium steril, atau jika pada etiket tertera ampisilin natrium harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin FI* per mg ampisilin.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan dengan larutan yang mengandung ampisilin 10,0 mg per mL.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 2,0%.

Sterilitas <71> Jika pada penandaan tertera ampisilin natrium steril, memenuhi syarat.

Perubahan

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

Perubahan

Metilen klorida Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *dioksan P* dalam *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 2,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *metilen klorida P,* larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 166,7 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 10% *G39* dengan partikel penyangga *S1A* yang tidak tersilanisasi. Pertahankan suhu kolom, suhu injektor dan suhu detektor berturut-turut pada suhu lebih kurang 65°, 100° dan 260°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa, dengan laju alir lebih kurang 60 mL per menit. Suntikkan *Larutan baku* ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak metilen klorida dan puncak dioksan tidak kurang dari 4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. *[Catatan: Waktu retensi relatif metilen klorida dan dioksan berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak metilen klorida dan dioksan. Hitung persentase metilen klorida dalam zat yang digunakan dengan rumus:

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metilen klorida terhadap respons puncak dioksan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan Baku;* C_S adalah kadar metilen klorida dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ampisilin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Pengencer Buat campuran air-*kalium fosfat monobasa 1 M-asam asetat 1 N* (989:10:1).

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-kalium fosfat monobasa 1 M-asam asetat 1 N* (909: 80: 10:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL, jika perlu kocok dan sonikasi untuk melarutkan. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah kafein, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan uji [Catatan Ampisilin natrium bersifat higroskopis, timbang segera untuk meminimalisasi paparan dari udara. Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar setara dengan lebih kurang 1 mg per mL ampisilin anhidrat. *[Catatan: Gunakan larutan segera setelah dibuat].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, prakolom 4 mm x 5 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 sampai 10 µm dan kolom 4 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 sampai 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kafein dengan puncak ampisilin tidak kurang dari 2,0. *[Catatan: Waktu retensi relatif ampisilin dan kafein berturut-turut 0,5 dan 1,0].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,4; faktor

KEMENTERIAN KESEHATAN

kapasitas, *k'*, tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam tiap mg zat uji dengan rumus:

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

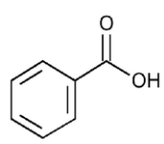
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ampisilin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi *Ampisilin BPFI* dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

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

ASAM BENZOAT

Benzoic Acid



Asam benzoat [65-85-0]

$C_7H_6O_2$ BM 122,12

Asam Benzoat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_7H_6O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur bentuk jarum atau sisik; putih; sedikit berbau, umumnya bau benzaldehid atau benzoin. Agak mudah menguap pada suhu hangat. Mudah menguap dalam uap air.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Perubahan

Identifikasi

A. Buat larutan jenuh asam benzoat dalam air dan lakukan dua kali penyaringan. Pada filtrat, tambahkan *besi(III) klorida LP*: terbentuk endapan warna salmon (merah muda-jingga).

B. Asamkan 10 mL filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan 1 mL asam sulfat 7 N, campur dan dinginkan: dalam 10 menit akan terbentuk endapan putih yang larut dalam eter.

Perubahan

Penetapan suhu beku <1101> Antara 121° dan 123°.

Perubahan

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,7%; lakukan penetapan menggunakan 1 bagian zat dalam 2 bagian campuran *piridina P* dan *metanol P.*

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

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 25 mL *aseton P*, tambahkan 2 mL air dan 1,2 mL *tioasetamida-gliserin basa LP*. Tambahkan 2 mL *Dapar Asetat pH 3,5* dan diamkan selama 5 menit: terjadi warna yang tidak lebih gelap dari warna larutan pembanding yang dibuat dari campuran 2,0 mL *Larutan baku timbal* dalam 25 mL *aseton P* yang diperlakukan yang sama.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 mL *asam sulfat LP:* warna larutan tidak lebih intensif dari warna *Larutan padanan Q.*

Zat mudah teroksidasi Larutkan lebih kurang 1,0 g zat dalam larutan panas yang dibuat dengan menambahkan 1,5 mL *asam sulfat P* ke dalam 100 mL air dan panaskan sampai mendidih. Tambahkan *kalium permanganat 0,1 N* tetes demi tetes sampai warna merah muda tidak hilang selama 30 detik. Titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV* hingga warna merah muda tidak hilang

KEMENTERIAN KESEHATAN

selama 15 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL *kalium permanganat 0,1 N LV.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 mL *etanol encer P* yang telah dinetralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N.* Tambahkan indikator *fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga berwarna merah muda.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 12,21 mg $C_7H_6O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM HIDROKLORIDA
Hydrochloric Acid

Asam hidroklorida [7647-01-0]
HCl BM 36,46

Asam hidroklorida mengandung tidak kurang dari 36,5% b/b dan tidak lebih dari 38,0% b/b HCl.

Pemerian Cairan tidak berwarna; berasap; bau merangsang. Jika diencerkan dengan 2 bagian volume air, asap hilang. Bobot jenis lebih kurang 1,18.

Perubahan
Identifikasi Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 80 bpj; lakukan penetapan menggunakan 20 mL zat, tambahkan 2 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan sisa tidak lebih dari 2 mg.

Perubahan
Bromida atau iodida, Brom atau klor bebas, Sulfat dan Sulfit Encerkan dengan 2 bagian volume air untuk melakukan uji berikut:

KEMENTERIAN KESEHATAN

Bromida atau iodida Pada 10 mL enceran, tambahkan 1 mL *kloroform P*, tambahkan dengan hati-hati, tetes demi tetes, *klor LP* yang telah diencerkan dengan air volume sama sambil digoyang kuat-kuat: lapisan kloroform tidak berwarna kuning, jingga atau ungu.

Brom atau klor bebas Pada 10 mL enceran tambahkan 1 mL *kalium iodida LP* dan 1 mL *kloroform P*, goyang dengan kuat: lapisan *kloroform P* tidak berwarna ungu paling tidak selama 1 menit.

Sulfat Pada campuran 3 mL enceran dan 5 mL air, tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan atau endapan dalam waktu 1 jam.

Sulfit Pada larutan yang telah digunakan untuk *uji Sulfat*, tambahkan 2 tetes *iodum 0,1 N:* tidak terbentuk kekeruhan atau hilangnya warna iodum.

Hilangkan persyaratan

Arsen <321>*Metode I* Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: pada 2,5 mL (3g) zat, tambahkan 2,5 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air hingga 55mL; larutan memenuhi *Uji batas arsen* tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur*.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Uapkan 3,4 mL (4g) zat di atas tangas`uap hingga kering, tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N,* kemudian encerkan dengan air hingga 25 mL.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 mL zat, di dalam labu bersumbat kaca berisi lebih kurang 20 mL air, yang telah ditara. Encerkan dengan lebih kurang 25 mL air, titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP.*

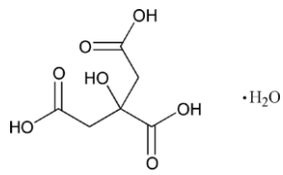
Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 36,46 mg HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

ASAM SITRAT MONOHIDRAT

Citric Acid Monohydrate



Asam sitrat monohidrat

$C_6H_8O_7.H_2O$ [5949-29-1] BM 210,14

Asam Sitrat Monohidrat mengandung satu molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus; putih. Mengembang di udara kering.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Asam sitrat BPFI*; zat ini adalah bentuk anhidrat dari asam sitrat, simpan dalam wadah tertutup rapat pada tempat kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Sitrat BPFI*.

Air <1031> *Metode I* Antara 7,5% dan 9,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj.

Perubahan

Sulfat Tidak lebih dari 0,015%.

Larutan baku sulfat A Buat larutan kalium sulfat 1,81 mg per mL dalam larutan *etanol P* 30%. Segera sebelum digunakan, pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan larutan *etanol P* 30% sampai tanda. Larutan ini mengandung 10 µg per mL sulfat.

Larutan baku sulfat B Buat larutan kalium sulfat 1,81 mg per mL dalam air. Segera sebelum digunakan, pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung 10 µg per mL sulfat.

Larutan uji persediaan Buat larutan asam sitrat monohidrat dengan kadar 66,7 mg per mL.

Larutan uji Pada 4,5 mL *Larutan baku sulfat A* tambahkan 3 mL larutan *barium klorida P* (1 dalam 4), kocok dan diamkan selama 1 menit. Pada 2,5 mL suspensi yang terbentuk, tambahkan 15 mL *Larutan uji persediaan* dan 0,5 mL asam asetat 5 N, campur.

Larutan baku Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*, kecuali *Larutan uji persediaan* diganti dengan 15 mL *Larutan baku sulfat B*. Setelah didiamkan selama 5 menit kekeruhan yang terbentuk dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Aluminium (jika pada etiket tertera untuk dialisis) Tidak lebih dari 0,2 bpj.

Larutan baku aluminium Timbang 352 mg aluminium kalium sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan sedikit air, goyang hingga larut. Tambahkan 10 mL *asam sulfat encer LP* dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar asetat pH 6,0 Timbang 50 g amonium asetat, larutkan dalam 150 mL air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*. Encerkan dengan air sampai 250 mL.

Larutan uji Timbang 20,0 g zat, larutkan dalam 100 mL air dan tambahkan 10 mL *Dapar asetat pH 6,0.* Ekstraksi larutan ini tiga kali, tiap kali dengan 20, 20, dan 10 mL larutan *8-hidroksikuinolin 0,5%* dalam *kloroform P*. Gabungkan

KEMENTERIAN KESEHATAN

ekstrak kloroform dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan baku Campur 2,0 mL *Larutan baku aluminium*, 10 mL *Dapar asetat pH 6,0,* dan 98 mL air. Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*.

Blangko Campur 10 mL *Dapar asetat pH 6,0* dan 100 mL air. Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur intensitas fluorosensi pada panjang gelombang eksitasi 392 nm dan panjang gelombang emisi 518 nm: fluorosensi dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Perubahan

Asam oksalat Tidak lebih dari 0,036%.

Larutan uji persediaan Timbang 800 mg zat, larutkan dalam 4 mL air.

Larutan uji Pada *Larutan uji persediaan* tambahkan 3 mL *asam hidroklorida P* dan 1 g zink granul. Didihkan selama 1 menit lalu diamkan selama 2 menit. Pindahkan beningan ke dalam tabung reaksi yang berisi 0,25 mL larutan fenilhidrazin hidroklorida (1 dalam 100) dan panaskan hingga mendidih. Segera dinginkan dan pindahkan ke dalam gelas ukur. Tambahkan *asam hidroklorida P* dengan volume sama dan 0,25 mL larutan kalium besi(III) sianida (1 dalam 20). Kocok dan diamkan selama 30 menit.

Larutan baku Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*, kecuali *Larutan uji persediaan* diganti dengan 4 mL larutan asam oksalat 100 µg per mL, setara dengan *asam oksalat anhidrat* 71,4 µg per mL. *[Catatan Lakukan bersamaan dengan Larutan uji]*

Intensitas warna merah muda yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Sesuai dengan persyaratan yang terdapat pada monografi bentuk sediaan dimana asam sitrat monohidrat digunakan. Jika pada penandaan disebutkan asam sitrat monohidrat digunakan untuk diproses selanjutnya dalam pembuatan injeksi, maka gunakan persyaratan pada bentuk sediaan tersebut.

Perubahan

Sterilitas <71> Jika pada penandaan tertera asam sitrat monohidrat steril, memenuhi syarat sesuai monografi bentuk sediaan yang mengandung asam sitrat monohidrat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Kejernihan larutan Larutan uji menunjukkan kejernihan yang sama dengan air atau opalesensinya tidak lebih dari Suspensi baku A. *[Catatan: Larutan uji dibandingkan dengan suspensi baku A yang telah dipaparkan sinar matahari selama 5 menit setelah pembuatan suspensi baku A]*

Larutan hidrazina sulfat Buat larutan *hidrazina sulfat* 10 mg per mL dalam air, diamkan selama 4 – 6 jam sebelum digunakan.

Larutan metenamin Timbang 2,5 g metenamin dan masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 100 mL bersumbat kaca. Tambahkan 25,0 mL air, tutup, dan campur hingga larut.

Suspensi opalesen primer Pindahkan 25,0 mL *larutan hidrazina sulfat* ke dalam *Larutan metenamin* dalam labu Erlenmeyer 100 mL bersumbat kaca, campur dan diamkan selama 24 jam *[Catatan Larutan ini stabil selama 2 bulan, pastikan disimpan dalam wadah gelas yang bebas cacat pada permukaannya. Suspensi tidak boleh melekat pada dinding wadah dan kocok sampai tercampur dengan baik sebelum digunakan].*

Baku opalesen Encerkan 15 mL *Suspensi opalesen primer* dengan air hingga 1000 mL *[Catatan Gunakan larutan sebelum 24 jam].*

Suspensi baku A Encerkan 5,0 mL *Baku opalesen* dengan 95 mL air.

Suspensi baku B Encerkan 10,0 mL *Baku opalesen* dengan 90 mL air.

Larutan uji Buat larutan zat 200 mg per mL dalam air.

Prosedur Pindahkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam tabung reaksi yang memiliki persyaratan tidak berwarna, transparan, dari bahan kaca yang bersifat netral dengan dasar rata, dan diameter dalam 15-25 mm agar tercapai kedalaman tabung sekitar 40 mm. Pindahkan dengan jumlah volume yang sama ke tabung reaksi terpisah *Suspensi baku A, Suspensi baku B*, dan air. Bandingkan secara visual *Larutan uji, Suspensi baku A, Suspensi baku B*, dan air. Di bawah paparan cahaya matahari, amati secara vertikal dengan latar belakang hitam sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>. *[Catatan Difusi cahaya pada Suspensi baku A harus terlihat lebih jelas dari air dan difusi cahaya pada Suspensi baku B harus terlihat lebih jelas dari Suspensi baku A].*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Warna larutan

Larutan baku persediaan A Buat campuran *besi(III) klorida LK, kobalt(II) klorida LK, tembaga(II) sulfat LK dan asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) (2,4:0,6:0: 7,0).

Larutan baku persediaan B Buat campuran *besi(III) klorida LK, kobalt(II) klorida LK, tembaga(II) sulfat LK dan asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) (2,4:1,0:0,4:6,2).

Larutan baku persediaan C Buat campuran *besi(III) klorida LK, kobalt(II) klorida LK, tembaga(II) sulfat LK dan asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) (9,6:0,2:0,2:0).

[Catatan Buat Larutan baku segera sebelum digunakan]

Larutan baku A Encerkan 2,5 mL *Larutan baku persediaan A* dengan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) hingga 100 mL.

Larutan baku B Encerkan 2,5 mL *Larutan baku persediaan B* dengan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) hingga 100 mL.

Larutan baku C Encerkan 0,75 mL *Larutan baku persediaan C* dengan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) hingga 100 mL.

Larutan uji Buat seperti pada uji *Kejernihan larutan.*

Prosedur 1 Pindahkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam tabung yang memiliki persyaratan tidak berwarna, transparan, dari bahan kaca yang bersifat netral dengan dasar rata, dan diameter dalam 15-25 mm agar tercapai kedalaman tabung sekitar 40 mm. Pindahkan sejumlah volume sama ke dalam tabung terpisah yang sesuai untuk air. Bandingkan secara visual *Larutan uji* dan air dalam paparan difusi cahaya matahari, amati secara vertikal dengan latar belakang putih seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>: Warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari air. Jika intensitas warna lebih intensif dari air, lakukan *Prosedur 2.*

Prosedur 2 Pindahkan sejumlah volume sama *Larutan baku A, Larutan baku B,* dan *Larutan baku C* ke dalam tabung yang memiliki persyaratan tidak berwarna, transparan, dari bahan kaca yang bersifat netral dengan dasar rata, dan diameter dalam 15-25 mm agar tercapai kedalaman tabung sekitar 40 mm. Bandingkan secara visual *Larutan uji* dari *Prosedur 1* terhadap *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan baku C* dalam paparan difusi cahaya matahari, amati secara vertikal dengan latar belakang putih seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>: Warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku A, B,* dan *C.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Zat mudah terarangkan Masukkan 1,0 g zat yang sudah diserbukkan ke dalam tabung dengan ukuran 22 mm x 175 mm yang telah dibilas dengan 10 mL *asam sulfat P* dan tiriskan selama 10 menit. Tambahkan 10 mL *asam sulfat P,* goyang sampai larut sempurna dan masukkan dalam tangas air pada suhu 90 ± 1° selama 60 ± 0,5 menit, jaga permukaan asam di bawah permukaan air selama pemanasan. Dinginkan tabung dengan air mengalir dan pindahkan larutan asam ke dalam tabung pembanding warna: Warna asam tidak lebih tua dari volume sama *Larutan padanan K* seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> dalam tabung padanan, tabung diamati vertikal dengan latar belakang putih.

Penetapan kadar Timbang saksama 550 mg zat, larutkan dalam 50 mL air. Tambahkan 0,5 mL indikator *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV.*

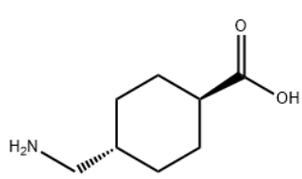
Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 64,03 mg $C_6H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera jika asam sitrat monohidrat digunakan untuk larutan dialisis atau jika diproses selanjutnya dalam pembuatan sediaan injeksi yang mempersyaratkan tingkat endotoksin bakteri. Jika pada etiket dinyatakan steril, harus sudah dilakukan uji sterilitas.

ASAM TRANEKSAMAT

Tranexamic Acid



Asam trans-4-(Aminometil) sikloheksankarboksilat [1197-18-8]

$C_8H_{15}NO_2$ BM 157,21

Perubahan

Asam traneksamat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_8H_{15}NO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam asam asetat glasial; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Asam Traneksamat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Asam Traneksamat BPFI*; ($C_8H_{13}NO_2$); 155,19.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat yang ditimbang saksama.

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

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dalam 20 mL air. 12 mL larutan ini memenuhi uji *Metode II.* Buat *Larutan pembanding* menggunakan *Larutan baku timbal* (1 bpj Pb).

Perubahan

Klorida dan Sulfat <361> Dalam 0,51 g zat menunjukan reaksi Klorida tidak lebih dari 0,1 mL *Asam hidroklorida 0,02 N* (0,014%).

Perubahan

KEMENTERIAN KESEHATAN

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Asam Traneksamat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut 0,2 dan 0,002 mg per mL.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak asam traneksamat dan senyawa sejenis C tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan terhadap "*signal to noise*" tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 3 kali waktu retensi asam traneksamat dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak asam traneksamat dalam *Larutan baku*; *Cs* adalah kadar asam traneksamat dalam *Asam Traneksamat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *Cu* adalah kadar asam traneksamat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Asam Traneksamat	1,0	1,0	-
Senyawa sejenis C asam traneksamat	1,1	200,0	0,1
Asam 4-(aminometil) benzoat	1,3	166,7	0,1
Cis-Asam traneksamat	1,5	0,83	0,2
Asam amin ditraneksamat	2,1	1,0	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,05
Total cemaran	-	-	0,2

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,025%.

Perubahan

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

Dapar Timbang saksama 11 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam 500 mL air dan tambahkan 5 mL *trietilamin P.* Tambahkan 1,4 g *natrium dodesil sulfat P.* Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 600 mL.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Atur suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi asam traneksamat dan ukur respons

KEMENTERIAN KESEHATAN

puncak utama. Hitung persentase asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam traneksamat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Traneksamat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar asam traneksamat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

TABLET ASAM TRANEKSAMAT
Tranexamic Acid Tablets

Tablet Asam Traneksamat mengandung asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan
Baku pembanding *Asam Traneksamat BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Asam Traneksamat BPFI*; ($C_8H_{13}NO_2$); 155,19.

Identifikasi

A. Masukkan satu tablet yang telah diserbukhaluskan setara dengan 75 mg asam traneksamat ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 1 mL air, kocok menggunakan vortex dan sonikasi selama 1 menit. Saring suspensi menggunakan penyaring yang sesuai. Uapkan beningan di dalam oven pada suhu 60° selama 2 jam, aduk perlahan. Uapkan hingga kering pada suhu 60° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Traneksamat BPFI.*

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{15}NO_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Fase gerak Campuran *Larutan A - Asetonitril P* (80:20). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,72 mg per mL, jika perlu sonikasi. Saring larutan menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Larutan uji Saring sejumlah alikot menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Traneksamat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; L adalah jumlah asam traneksamat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; V adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Uji 2 [Catatan Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 2].

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim), awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 90 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{15}NO_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 45 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 4,5 L air. Atur pH hingga 2,2 dengan penambahan *asam ortofosfat P*.

Fase gerak Campuran *Dapar – Asetonitril P* (90:10). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,72 mg per mL.

Larutan uji Gunakan alikot yang telah disaring menggunakan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm × 5 cm berisi bahan pengisi *L9,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 25°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,6 kali waktu retensi asam traneksamat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Traneksamat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; L adalah jumlah asam traneksamat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; V adalah volume *Media disolusi,* 900 mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 3 [Catatan Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 3].

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 90 menit

Dapar Timbang saksama lebih kurang 11 g *natrium fosfat monobasa anhidrat P*, larutkan dalam 500 mL air. Tambahkan 5,0 mL *trietilamin P* dan 1,4 g *natrium dodesil sulfat P*. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan larutan *asam ortofosfat P* 10 %. Encerkan dengan air hingga 600 mL.

Fase gerak Campuran *Dapar – Metanol P* (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,7 mg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, buang 5 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi asam traneksamat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Traneksamat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L*

adalah jumlah asam traneksamat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Asam Traneksamat BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Asam Traneksamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 20 µg per mL dan 2 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 500 mg asam traneksamat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dalam 40 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 20 menit, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Kadar larutan lebih kurang 10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam traneksamat dan senyawa sejenis C asam traneksamat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 5,3 kali waktu retensi asam traneksamat dan ukur

KEMENTERIAN KESEHATAN

semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak asam traneksamat dari *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar asam traneksamat dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji.*

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Asam traneksamat	1,0	-
Senyawa sejenis C asam traneksamat*	1,1	-
Senyawa sejenis D asam traneksamat*	1,2	-
Senyawa sejenis B asam traneksamat	1,6	0,3
Senyawa sejenis A asam traneksamat	2,3	0,2
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

*Berikut adalah cemaran proses yang diawasi pada bahan obat dan tidak dimasukkan ke dalam total cemaran. Dimaksudkan hanya untuk tujuan identifikasi.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang lebih kurang 10,5 g *natrium fosfat monohidrat monobasa P*, larutkan dalam 1000 mL air, tambahkan 8 mL *trietilamin P* dan 2,3 g *natrium dodesil sulfat P*. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* 85%.

Fase gerak Campuran *Larutan A – asetonitril P* (85:15). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,6 mg per mL. Jika perlu sonikasi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 650 mg asam traneksamat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Larutkan dalam 200 mL air, sonikasi selama 20 menit, dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Kadar larutan lebih kurang 2,6 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi asam traneksamat dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$ dalam tablet dengan rumus:

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

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

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

Penandaan Cantumkan *Uji Disolusi* yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji1.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

INJEKSI ATRAKURIUM BESILAT

Atracurium Besylate Injection

Perubahan

Injeksi Atrakurium besilat adalah larutan steril yang mengandung Atrakurium besilat, $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung isomer *trans-trans* setara dengan tidak kurang dari 5,0% dan tidak lebih dari 6,5% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket, mengandung isomer *cis-trans* setara dengan tidak kurang dari 34,5% dan tidak lebih dari 38,5% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket, mengandung isomer *cis-cis* setara dengan tidak kurang dari 55,0% dan tidak lebih dari 60,0% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket. *[Catatan Injeksi tidak stabil pada suhu ruang. Simpan semua sampel dalam lemari pendingin. Penyiapan untuk semua analisis sesegera mungkin atau gunakan injektor dengan pendingin]*.

Perubahan

Baku pembanding *Atrakurium Besilat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku, terlindung dari cahaya. Setelah dibuka, segera timbang untuk menghindari kelembapan yang berlebihan. Buang bagian yang tidak terpakai. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,56 unit Endotoksin FI per mg atrakurium besilat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas* dari produk yang di uji.

pH <1071> Antara 3,00 dan 3,65.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Atrakurium Besilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak isomer *trans-trans* atrakurium dan isomer *cis-trans* atrakurium tidak kurang dari 1,5; resolusi, *R,* antara puncak isomer *cis-trans* atrakurium dan isomer *cis-cis* atrakurium tidak kurang dari 1,5.

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

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar atrakurium dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji; F* adalah faktor respon relatif seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Asam benzensulfonat[a]	0,08	-	-
Senyawa asam	0,22	1,0	6,0
Cemaran G (laudanosin)	0,29	2,0	3,0
Isomer *cis-* dan *trans-* dari senyawa hidroksi	0,44[b] dan 0,50[c]	1,0	6,0[d]

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Isomer *trans-trans* atrakurium	0,8	-	-
Isomer *cis-trans* atrakurium	0,9	-	-
Isomer *cis-cis* atrakurium	1,0	-	-
Isomer *cis-* dan *trans-* dari monoakrilat	1,28[d] dan 1,33[e]	1,0	3,0[f]
Produk degradasi lain yang tidak spesifik	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	15,0

[a] untuk uji identifikasi

[b] isomer *trans-* senyawa hidroksi

[c] isomer *cis-* senyawa hidroksi

[d] isomer *trans-* monoakrilat

[e] isomer *cis-* monoakrilat

[f] cemaran terdiri dari dua isomer yang terpisah; hitung kedua puncak untuk perhitungan cemaran

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Perubahan

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

Dapar Timbang 10,2 g kalium fosfat monobasa P masukkan ke dalam labu tentukur 1000-m, larutakan dalam lebih kurang 950 mL air. Sambil diaduk, atur pH hingga 3,1 dengan penambahan asam fosfat P, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Buat campuran Dapar-asetonitril P-metanol P (75:20:5). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran Dapar-metanol P-asetonitril P (50:30:20). Saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Atrakurium Besilat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar setara dengan lebih kurang 1 mg per mL atrakurium besilat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi basa. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf di program sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
5	80	20
15	40	60
25	40	60
30	0	100
45	0	100
50	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak isomer *trans-trans* dan isomer *cis-trans*, antara puncak isomer *cis-trans* dan isomer *cis-cis* masing-masing tidak kurang dari 1,5. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak isomer *cis-cis* tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif semua puncak seperti tertera pada Tabel dalam Cemaran organik].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak tiga isomer *atrakurium besilat*. Hitung persentase atrakurium besilat, $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak isomer *trans-trans,* isomer *trans-cis* dan isomer *cis-cis* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Atrakurium Besilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar atrakurium besilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

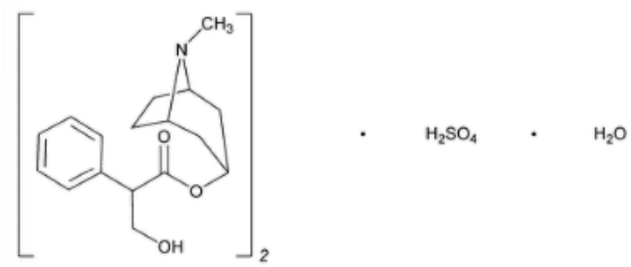
KEMENTERIAN KESEHATAN

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe 1, dalam lemari pendingin, hindarkan pembekuan dan terlindung cahaya.

ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate

Tambahkan



Perubahan

Garam sulfat (2:1) monohidrat 1aH,5aH-tropan-3-a-ol(±)-tropat (ester), [5908-99-6]

$(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$ BM 694,84

Anhidrat [55-48-1] BM 676,82

Perubahan

Atropin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Perhatian Atropin Sulfat perlu penanganan khusus karena sangat "potent"].

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih; tidak berbau; mengembang di udara kering: perlahan-lahan terpengaruh oleh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol, terlebih dalam etanol mendidih; mudah larut dalam gliserin.

Perubahan

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin, bersifat higroskopis. *Senyawa Sejenis A Hiosiamin BPFI;* $(C_{16}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$; 648,77.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* atau menggunakan reflektansi total teratenuasi (RTA), menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atropin Sulfat BPFI.*

B. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

Hilangkan persyaratan

Suhu lebur <1021> *Metode III* tidak lebih rendah dari 187°; lakukan penetapan setelah dikeringkan pada suhu 120° selama 4 jam. *[Catatan Atropin Sulfat anhidrat bersifat higroskopis, setelah dikeringkan segera masukkan ke dalam pipa kapiler dan segera lakukan penetapan suhu lebur].*

Perubahan

Rotasi optik <1081> Rotasi jenis Antara -0,50° dan + 0,05°; lakukan penetapan menggunakan 0,1 g zat per mL. Tetapkan rotasi jenis menggunakan tabung polarimeter panjang 100 mm atau 200 mm pada suhu 20°.

Hilangkan persyaratan

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 20 mL air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV* hingga warna kuning: diperlukan tidak lebih dari 0,30 mL.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 4,0%.

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

Hilangkan persyaratan

Alkaloida lain Larutkan 150 mg zat dalam 10 mL air. Pada 5 mL larutan tambahkan beberapa tetes *platina(IV) klorida LP*: tidak terbentuk endapan. Pada 5 mL sisa larutan, tambahkan 2 mL *amonium hidroksida 6 N*, kocok kuat-kuat: dapat terjadi opalesensi lemah tetapi tidak terjadi kekeruhan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hilangkan persyaratan

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

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari seperti tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan sensitivitas, Larutan baku, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

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

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*; F adalah faktor respon relatif seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Asam tropat	0,56	2,1	0,2
7-Hidroksihiosiamin	0,66	1,0	0,2
Skopolamin	0,72	1,0	0,2
6-Hidroksihiosiamin	0,75	1,0	0,2
Senyawa sejenis A hiosiamin	0,97	1,2	0,3
Atropin	1,0	1,0	-
Litorin	1,13	1,2	0,2
Apoatropin	1,60	2,0	0,2
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

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

Dapar Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P* dan *natrium 1-pentansulfonat P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,8 g per L dan 2,5 g per L. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Larutan A Campuran *Dapar – asetonitril P* (95:5). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Campuran *asetonitril P - Dapar* (80:20). Saring dan awaudarakan.

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

Pengencer Campuran *Dapar – asetonitril P* (80:20).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Hiosiamin BPFI* dan *Atropin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 µg per mL dan 0,5 mg per mL.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,25 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada suhu 50°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	92	8
11	79	21
15	46	54
15,1	92	8
20	92	8

[Catatan "Dwell volume" lebih kurang 0,8 mL]

KEMENTERIAN KESEHATAN

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A hiosiamin dan atropin tidak kurang dari 1,4 dan faktor ikutan atropin antara 0,8 dan 1,8. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan*"signal to noise"*untuk atropin tidak kurang dari 10 . Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung presentase atropin sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.* C_S adalah kadar *Atropin Sulfat BPFI* dalam mg per mL dari *Larutan baku*; C_U adalah kadar atropin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan zat yang ditimbang.

Perubahan

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

INJEKSI ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate Injection

Perubahan

Injeksi Atropin Sulfat adalah larutan steril Atropin Sulfat dalam *Air untuk Injeksi.* Mengandung Atropin Sulfat Monohidrat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

KEMENTERIAN KESEHATAN

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin, bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 55,6 unit Endotoksin FI per mg atropin sulfat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Perubahan

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

Dapar Timbang lebih kurang 4,1 g *natrium asetat anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan lebih kurang 2,9 mL *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Masukkan 5,1 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 50 mL *asetonitril P*, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan natrium hidroksida 5 N. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *asam p-hidroksibenzoat P* dan *Atropin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 µg per mL dan 64 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg atropin sulfat. Masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak asam p-hidroksibenzoat dan atropin tidak kurang dari 2,2. *[Catatan Waktu retensi relatif atropin dan asam p-hidroksibenzoat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, atropin sulfat monohidrat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$ dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{694{,}84}{676{,}82}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Atropin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar atropin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *694,84* dan *676,82* berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan pada suhu ruang terkendali.

TETES MATA ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate Ophthalmic Solution

Tetes Mata Atropin Sulfat adalah larutan steril dari Atropin Sulfat dalam air. Mengandung Atropin Sulfat $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, tidak kurang dari 93,0%

KEMENTERIAN KESEHATAN

dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung bahan stabilisator dan anti mikroba yang sesuai.

Perubahan

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin, bersifat higroskopis.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari seperti tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *asam atropat P* dan *Atropin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,005 mg per mL dan 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara asam atropat dan atropin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram tidak kurang dari 3 kali waktu retensi atropin dan ukur semua respons puncak.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hitung persentase masing-masing cemaran spesifik atau produk degradasi lain dalam tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{694{,}84}{676{,}82}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan cemaran lain tidak spesifik dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak atropin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Atropin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar atropin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *694,84* dan *676,82* berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; *F* adalah faktor respon relatif, seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Asam tropat	0,69	2,0	7,0
Asam atropat	0,87	12,2	1,0
Atropin	1,0	-	-
Apoatropin	2,1	4,3	1,0
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0	1,0
Total cemaran	-	-	7,0

Perubahan

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

Dapar A Buat larutan 6,8 g per liter *natrium asetat P* dalam air. Pada tiap liter tambahkan 3,5 mL *trietilamin P* dan 6,6 mL *asam asetat glasial P*. Jika perlu, atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P.*

Dapar B Buat larutan 6,8 g per liter *natrium asetat P* dalam air. Pada tiap liter tambahkan 4 mL *asam asetat glasial P*. Jika perlu, atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P.*

Fase gerak Buat campuran *Dapar A-metanol P* (85:15). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *Dapar B-metanol P* (85:15).

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Larutan mengandung atropin sulfat monohidrat 0,5 mg per mL, buat dengan cara sebagai berikut. Bilas labu tentukur 100-mL menggunakan *Pengencer*. Pipet 33 mL *Pengencer* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL zat menggunakan pipet yang dikalibrasi secara khusus (tc) seperti tertera pada *Peralatan Volumetrik* <21> ke dalam labu. Kocok kuat. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika diperlukan, kocok ulang.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan detektor *"diode array"* dengan rentang 190-400 nm untuk *Identifikasi B*. Kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif seperti ditunjukkan pada Tabel]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram tidak kurang dari 3 kali waktu retensi atropin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Atropin sulfat monohidrat $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, dalam tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{694{,}84}{676{,}82}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Atropin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar atropin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *694,84* dan *676,82* berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat;

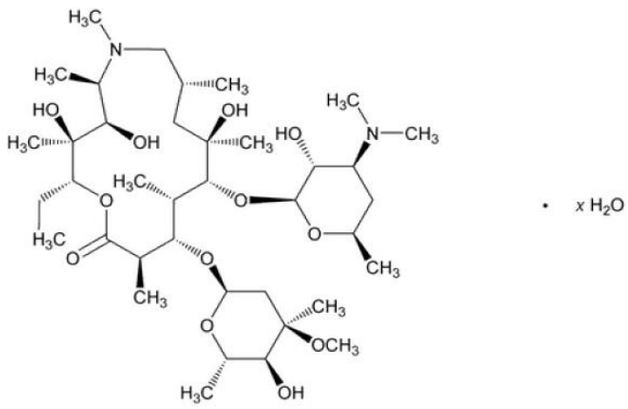
Perubahan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

AZITROMISIN

Azithromycin



Perubahan

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

$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$	[83905-01-5]	BM 749,00
$C_{38}H_{72}N_2O_{12}.H_2O$	[121470-24-4]	BM 767,01
$C_{38}H_{72}N_2O_{12}.2H_2O$	[117772-70-0]	BM 785,03

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

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

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

Baku pembanding *Azitromisin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Desosaminilazitromisin BPFI*; *Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI.*

Identifikasi

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

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

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

Perubahan

pH <1071> Antara 9,0 dan 11,0; Lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji.*

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4,0 mg per mL

Larutan uji Encerkan *Larutan uji persediaan* dengan air hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL

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

Susut pengeringan Jika pada etiket dinyatakan sebagai azitromisin monohidrat dengan kadar air antara 4,0 dan 6,5%; lakukan penetapan dengan cara *Analisis termal* <741>*[Catatan Jumlah zat yang digunakan untuk penetapan dapat disesuaikan dengan kepekaan alat].* Tetapkan persentase zat mudah menguap dengan alat analisis termogravimetri yang sesuai dan telah dikalibrasi menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama. Panaskan antara suhu ruang dan 150° dengan kenaikan suhu 10° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 35 mL per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan titik infleksi dari dua tahap kehilangan bobot pada 70° dan 130°: antara suhu ruang dan titik infleksi pada 70° kehilangan bobot tidak lebih dari 4,5% dan antara titik infleksi antara 70° dan 130° kehilangan bobot antara 1,8 dan 2,6%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan penetapan dengan cara: pada zat yang telah diarangkan, basahkan dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hilangkan persyaratan

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

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dengan kadar 1,8 mg per mL dalam air, atur pH hingga 8,9 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau larutan *asam fosfat P* 10%, saring dan awaudarakan.

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

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

Larutan C Buat larutan *amonium fosfat monobasa P* 1,73 mg per mL, atur pH hingga 10,0±0,05 dengan penambahan *amonia LP.*

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI* dan *Desosaminilazitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan D* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,0165 dan 0,027 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan D* hingga kadar lebih kurang 86 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan D* hingga kadar lebih kurang 8,6 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	50	50
25	45	55
30	40	60
80	25	75

KEMENTERIAN KESEHATAN

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
81	50	50
93	50	50

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,4 dengan rumus:

$$\left(\frac{H_P}{H_V}\right)$$

H_p adalah tinggi puncak desosaminilazitromisin dihitung dari garis dasar; dan H_V adalah kurva terendah yang memisahkan desosaminilazitromisin dan puncak senyawa sejenis F azitromisin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku dan Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F_1 \times \left(\frac{100}{F_2}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg; F_1 adalah faktor konversi dalam 0,001 mg per µg dan F_2 adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Azitromisin-N-oksida	0,29	0,43	0,5

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
3'-(N,N-Didemetil)-3'-N-formilazitromisin	0,37	1,7	0,5
Eritromisin A iminoeter	0,42	1,0	0,5
3'-(N,N-Didemetil)azitromisin(aminoazitromisin)*	0,43	1,0	0,5
Senyawa sejenis F azitromisin	0,51	3,8	0,5
Desosaminilazitromisin	0,54	1,0	0,3
3'-N-{[4-(asetilamino)fenil]sulfonil}-3', 3'-didemetilazitromisin	0,55	12	0,15
N-Demetilazitromisin	0,61	1,0	0,7
Eritromisin A oksima	0,64	1,0	0,5
Azitromisin C (3"-O-demetilazitromisin)	0,73	1,0	0,5
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,76	1,5	0,5
3'-N-{[4-(asetilamino)fenil]sulfonil}-3'-demetilazitromisin	0,79	10	0,5
Azaeritromisin A	0,83	1,0	0,5
Cemaran P Azitromisin**	0,92	1,0	0,2
Azitromisin	1,0	-	-
2-Desetil-2-propilazitromisin	1,23	1,0	0,5
3'-N-Demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisin	1,26	5	0,5
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)	1,31	1,0	1,0
Cemaran yang tidak teridentifikasi	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

[Catatan Abaikan puncak yang tereluasi sebelum azitromisin N-oksida dan sesudah 3-Deoksiazitromisin (Azitromisin B). Abaikan puncak dengan respons puncak kurang dari 0,1 kali respons puncak Azitromisin BPFI dalam Larutan baku (0,1%)].

** Sistem dapat memisahkan dua isomer. Batas yang dinyatakan adalah jumlah maksimum kedua isomer*

*** Cemaran spesifik yang tidak teridentifikasi.*

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *kalium hidroksida P* 10 M.

Larutan B Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 6,7 g per L, atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *Larutan A.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan B* (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan C Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 6,7 g per L, atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Pengencer Campuran *asetonitril P-Larutan C* (60:40).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Azitromisin BPFI* dan *Azaeritromisin A BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* sejumlah 5% volume labu, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung azitromisin dan azaeritromisin A masing-masing lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* sejumlah 2% volume labu, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung azitromisin 0,53 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* sejumlah 2% volume labu, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung azitromisin 0,53 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 3,0. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak azitromisin antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ dalam tiap mg zat dengan rumus:

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang dan *P* adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg azitromisin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Penandaan Pada etiket tertera anhidrat, monohidrat atau dihidrat. Bentuk amorf juga dicantumkan. Jika pada etiket sediaan tertera mengandung azitromisin, maka yang dimaksud adalah azitromisin anhidrat, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$.

TABLET AZITROMISIN

Azithromycin Tablets

Tablet Azitromisin mengandung Azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Azitromisin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI; Desosaminilazitromisin BPFI; N-Demetilazitromisin BPFI.*

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan inframerah *Larutan uji* menggunakan reflektansi total teratenuasi (RTA), menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per mL. Saring menggunakan penyaring yang sesuai, diamkan hingga pelarut menguap.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per mL. Saring menggunakan penyaring yang sesuai, diamkan hingga pelarut menguap.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat* pH 6,0

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

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

Larutan A Buat campuran *kalium fosfat dibas*a *P* 4,4 mg per mL dan *natrium 1-oktansulfonat P* 0,5 mg per mL dan atur pH hingga 8,20 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Gunakan campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan A (*9:3:8). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 17,5 mg per mL, atur pH hingga 8,00 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*. Buat campuran larutan ini-*asetonitril P* (80:20).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar *L*/1000 mg per mL. *L* adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar *L*/2000 mg per mL. *L* adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Pengencer* hingga kadar *L*/2000 mg per mL. *L* adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket diasumsikan terlarut sempurna.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan azitromisin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; L adalah jumlah azitromisin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; V adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; D faktor pengenceran *Larutan uji*, jika ada.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi semua larutan yang mengandung azitromisin dari cahaya. Dinginkan Larutan baku dan Larutan uji segera setelah dibuat dan selama analisis menggunakan autosampler pada suhu 4°. Larutan harus dianalisis tidak lebih dari 24 jam setelah dibuat].*

Larutan A Buat campuran air-*amonium hidroksida P* (2000:1,2). pH larutan ini lebih kurang 10,5. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-metanol P-amonium hidroksida P* (1800:200:1,2). Saring dan awaudarakan.

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

Dapar Buat larutan *amonium fosfat monobasa P* 1,7 g per L, atur pH hingga 10±0,05 dengan penambahan *amonium hidroksida P*.

Pengencer A Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar* (35:30:35). *[Catatan Pengencer A stabil hingga 24 jam setelah pencampuran zat organik dan fase dapar]*

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah *Desoaminilazitromisin BPFI; Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI;* dan *N-Demetilazitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar desoaminilazitromisin; senyawa sejenis F azitromisin dan N-demetilazitromisin masing-masing lebih kurang 0,028 mg per mL.

Larutan identifikasi puncak Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar desoaminilazitromisin; senyawa sejenis F azitromisin dan N-demetilazitromisin masing-masing lebih kurang 0,004 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Aduk dan sonikasi hingga larut.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah volume *Larutan baku* encerkan dengan *Pengencer A*, hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 1430 mg azitromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 75 mL *asetonitril P* dan sonikasi selama tidak kurang dari 15 menit. Kocok secara mekanik selama tidak kurang dari 15 menit. Diamkan larutan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur. Larutan ini mengandung azitromisin lebih kurang 14,3 mg per mL.

Larutan uji Sentrifus alikot *Larutan uji persediaan* selama tidak kurang dari 15 menit. Pipet 7 mL beningan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda. Larutan ini mengandung azitromisin lebih kurang 4 mg per mL.

Blangko Gunakan *Pengencer A.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan suhu "*autosampler*" pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

KEMENTERIAN KESEHATAN

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	54	46
20	54	46
35	10	90
35,1	54	46
50,1	54	46

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak desosaminilazitromisin dan senyawa sejenis F azitromisin tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Blangko, Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F_1 \times \left(\frac{100}{F_2}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Azitromisin BPFI* dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg; F_1 adalah unit faktor konversi dalam 0,001 mg per µg dan F_2 adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel*. Abaikan respons puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Azitromisin *N*-oksida	0,20	0,46	1,0

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
3'-(*N,N*-didemetil)-3'-*N*-formilazitromisin*	0,29 0,30	1,7	1,0
3'-(*N,N*-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)	0,34	0,44	0,5
Senyawa sejenis F azitromisin*	0,40 0,46	5,5	1,0
Desosaminilazitromisin	0,47	1,1	0,5
N-Demetilazitromisin	0,50	0,47	0,7
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,87	1,7	1,0
Azaeritromisin A**	0,94	-	-
Azitromisin	1,0	-	-
2-Desetil-2-propilazitromisin**	1,10	-	-
3'-*N*-demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisin**	1,11	-	-
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)**	1,14	-	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	5,0

Abaikan puncak dengan respons kurang dari 0,1%.

** Sistem dapat memisahkan dua isomer. Batas yang dinyatakan adalah jumlah maksimum kedua isomer*

***Cemaran yang diuji pada sediaan obat, tidak untuk dilaporkan, hanya sebagai informasi. Cemaran ini tidak diperhitungkan dalam batas total cemaran dan cemaran tidak spesifik*

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

Dapar Masukkan 4,6 g *kalium fosfat monobasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam air hingga 900 mL. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N,* encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (65:35). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI larutkan* dan encerkan dengan *Fase gerak hingga* kadar lebih kurang 1 mg per mL. Kocok dan sonikasi untuk melarutkan.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Kocok dan sonikasi untuk melarutkan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

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

AZITROMISIN UNTUK INJEKSI

Azithromycin for Injection

Azitromisin Untuk Injeksi adalah campuran steril serbuk kering Azitromisin dan zat penstabil yang sesuai. Azitromisin untuk injeksi mengandung Azitromisin,

KEMENTERIAN KESEHATAN

$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Azitromisin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Azitromisin N-Oksid BPFI; N-Demetilazitromisin BPFI; Desosaminilazitromisin BPFI,* Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin; *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan inframerah zat menggunakan reflektansi total teratenuasi (RTA), pada bilangan gelombang 3800 hingga 650 cm^{-1}, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang 900, 995, 1165, 1376, 1456, 1725, dan 2936 cm^{-1} yang sama seperti pada *Larutan baku*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI,* encerkan dan larutkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 25 mg per mL. Saring menggunakan penyaring yang sesuai, diamkan hingga pelarut menguap.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, encerkan dan larutkan dengan *asetonitril P* hingga kadar setara dengan 25 mg per mL azitromisin. Saring menggunakan penyaring yang sesuai, diamkan hingga pelarut menguap.

Perubahan

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat.

Perubahan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tambahkan persyaratan

pH <1071> Antara 6,4 dan 6,8, lakukan penetapan menggunakan larutan terekonstitusi sesuai yang tertera pada etiket.

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

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Perubahan

Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin *[Catatan Uji batas Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin bukan untuk menetapkan cemaran aminoazitromisin, analog formamido, analog metilformamido, dan 3'-de(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin. Jika cemaran ini merupakan bagian dari profil cemaran, maka Uji batas Aminoazitromisin, Analog Formamido, Analog Metilformamido, dan 3'-De(Dimetilamino)-3'-Oksoazitromisin perlu dilakukan sebagai tambahan pada Uji batas Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin]*
Masing-masing cemaran spesifik tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *Kalium fosfat dibasa P* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,5 g per L.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (77:23). Atur pH hingga 10,55±0,05 dengan penambahan kalium hidroksida 5 N. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah *Azitromisin N-Oksida BPFI, Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetilazitromisin BPFI* dan *Azitromisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 50; 45; 160 dan 160 µg per mL. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar azitromisin N-oksida, desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin, dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 1; 0,9; 3,2 dan 3,2 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan 0,3 mg per mL azitromisin.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama diatur pada +0,70 ± 0,05 V dan elektroda kedua diatur pada +0,82 ± 0,05 V; dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L49* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu "*autosampler*" pada 5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kormatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak azitromisin dan N-demetilazitromisin berturut-turut tidak lebih dari 2,0 dan 2,6; simpangan baku relatif untuk puncak azitromisin N-oksida, desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azitromisin N-Oksida BPFI, Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetilazitromisin BPFI* atau *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi masing-masing cemaran baku pembanding dalam mg per mg.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Azitromisin N-oksida	0,17	1,0
Desosaminilazitromisin	0,27	0,3
Eritromisin A oksima*	0,35	-
N-Demetilazitromisin	0,50	1,0
Azaeritromisin A*	0,85	-
Azitromisin	1,00	-

KEMENTERIAN KESEHATAN

Abaikan cemaran yang kurang dari 0,05%

**Cemaran yang diuji pada sediaan obat, tidak untuk dilaporkan, hanya sebagai informasi.*

Tambahkan persyaratan

Aminoazitromisin, Analog Formamido, Analog Metilformamido, dan 3′-De(Dimetilamino)-3′-Oksoazitromisin (Jika ada) Masing-masing cemaran spesifik, cemaran tidak spesifik dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *Kalium fosfat dibasa P* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,5 g per L.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (54:46). Atur pH hingga 11,0±0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N.

Pengencer Buat campuran air-*asetonitril P* (54:46).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetilazitromisin BPFI*, *Azitromisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,09; 0,21 dan 0,30 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar Desosaminilazitromisin, N-Demetilazitromisin, Azitromisin berturut-turut lebih kurang 1,8; 4,2 dan 6,0 µg per mL.

Larutan uji Rekonstitusi 3 vial secara terpisah seperti yang tertera pada etiket. Campurkan isi semua vial yang telah direkonstitusi. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar setara dengan 0,6 mg per mL azitromisin. Suntikkan larutan segera setelah dibuat.

Blangko Gunakan *Pengencer*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama diatur pada +0,70 ± 0,05 V dan elektroda kedua diatur pada +0,82 ± 0,05 V; dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm, serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°, suhu "*autosampler*" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti

KEMENTERIAN KESEHATAN

tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak desosaminilazitromisin dan N-demetilazitromisin tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan untuk puncak azitromisin tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. *[Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Abaikan puncak yang sesuai *Blangko*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam Injeksi dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Azitromisin BPFI* dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Eritromisin A iminoeter*	0,2	-
3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)+3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin (analog formamido)	0,25	1,0
Azitromisin F*	0,30	-
Desosaminilazitromisin**	0,31	-
3'-*N*-demetil-3'-*N*-formilazitromisin (analog metilformamido)	0,32	1,0
N-Demetilazitromisin**	0,35	-
Eritromisin A oksima*	0,42	-
Azaeritromisin A*	0,63	-
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,72	1,0
3'-*N*-demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisin*	0,85	-
Azitromisin	1,00	-
Azitromisin B (3-Deoksiazitromisin)*	1,64	-

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran***	-	3,0

**Cemaran yang diuji pada sediaan obat, tidak untuk dilaporkan, hanya sebagai informasi.*

***Cemaran diuji menggunakan Uji Batas Azitromisin N-Oksida, Desosaminilazitromisin, dan N-Demetilazitromisin dan hanya sebagai informasi.*

****Total cemaran termasuk Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin.*

Hilangkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran spesifik, cemaran tidak spesifik dan jumlah seluruh cemaran tidak melebihi batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar kalium fosfat 0,02 Larutkan 3,48 g *Kalium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 mL, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Buat campuran *Dapar kalium fosfat 0,02 M -asetonitril P* (54:46). Atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 10 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-*asetonitril P* (54:46).

Blangko Gunakan *Pengencer.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetil-azitromisin BPFI*, *Azitromisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,09; 0,21 dan 0,30 mg per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar *Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetilazitromisin BPFI*, *Azitromisin BPFI* berturut-turut lebih kurang 1,8; 4,2 dan 0,6 µg per mL.

Larutan uji Secara terpisah rekonstitusi 3 vial, seperti yang tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi dan jika perlu secara bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar azitromisin 0,6 mg per mL, berdasarkan yang tertera pada etiket. Larutan ini harus segera disuntikkan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama yang diatur pada +0,70 ± 0,05 V dan elektroda kedua yang diatur pada +0,82 ± 0,05 V dan arus latar belakang dioptimasi hingga 95 ± 25 nA; dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm, serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°, suhu "*autosampler*" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif seperti ditunjukkan pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak desosaminilazitromisin dan N-demetilazitromisin tidak lebih dari 1,5; faktor ikutan untuk puncak desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin tidak lebih dari 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis untuk puncak azitromisin; dan simpangan baku relatif untuk puncak desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase dari Desosaminilazitromisin dalam Injeksi Azitromisin dengan rumus:

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

P adalah potensi, dalam mg per mg, *Desosaminilazitromisin BPFI*; C_S adalah kadar *Desosaminilazitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak desosaminilazitromisin *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase dari N-demetilazitromisin dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

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

P adalah potensi *N-Demetilazitromisin BPFI* dalam mg per mg; C_S adalah kadar *N-Demetilazitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada

KEMENTERIAN KESEHATAN

etiket; r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak N-demetilazitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis lain, termasuk cemaran yang tidak diketahui dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100\left(\frac{P}{1000}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

P/1000 adalah potensi *Azitromisin BPFI* dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* dan r_S adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan baku*. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan setiap puncak yang setara dengan puncak *Blangko*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)+3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin	0,25	1,0
Desosaminilazitromisin	0,31	0,3
3'-*N*-demetil-3'-*N*-formilazitromisin	0,32	1,0
N-Demetilazitromisin	0,35	1,0
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,72	1,0
Azitromisin	1,00	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,20
Total cemaran	-	3,0

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Dapar kalium fosfat Larutkan lebih kurang 6,7 g *Kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45µm.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Fase gerak Buat campuran *Dapar kalium fosfat - asetonitril P* (52:48), atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 10 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (52:48).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Azaeritromisin A BPFI* dan *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* hingga 52% volume labu dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* hingga 52% volume labu danencerkan hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Rekonstitusi 3 vial secara terpisah, seperti yang tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar azitromisin lebih kurang 1 mg per mL, sesuai yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "*autosampler*" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi puncak azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,68 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100\left(\frac{P}{1000}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

P/1000 adalah potensi azitromisin, dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI;* C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

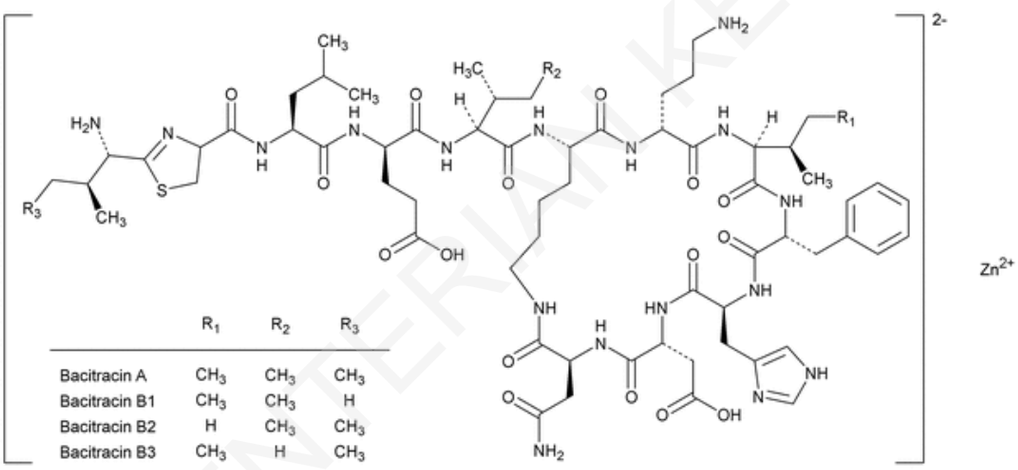
Wadah dan penyimpanan Simpan dalam *wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi* dan simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

BASITRASIN ZINK

Bacitracin Zinc

Tambahkan



Kompleks basitrasin zink [1405-89-6]

Perubahan

Basitrasin Zink adalah kompleks basitrasin zink, yang terdiri dari campuran polipeptida antimikrobial dengan komponen utama basitrasin A, B1, B2 dan B3. Potensi tidak kurang dari 65 unit basitrasin per mg dihitung terhadap zat kering. Mengandung tidak kurang dari 4,0% dan tidak lebih dari 6,0% Zn, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih hingga cokelat muda; tidak berbau atau berbau lemah; higroskopis.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Perubahan

Baku pembanding *Basitrasin Zink BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam lemari pembeku, dalam wadah tertutup rapat, dan terlindung dari cahaya. Bersifat higroskopis.

Perubahan

Identifikasi

A. Memenuhi syarat uji *Komposisi Basitrasin.*

B. Memenuhi syarat uji *Kandungan Zink*.

Perubahan

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan jenuh dalam air yang mengandung lebih kurang 100 mg per mL.

Susut pengeringan <1112> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Perubahan

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

Perubahan

Komposisi Basitrasin Memenuhi persyaratan sesuai yang tertera pada *Tabel 2*; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang sejumlah *kalium fosfat dibasa P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 34,8 g per L.

Larutan B Timbang sejumlah *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 27,2 g per L.

Larutan C Buat campuran *Larutan B-Larutan A* (9:2), pH campuran lebih kurang 6.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan D Buat larutan *dinatrium edetat 0,1 mM* dalam campuran *Larutan C*-air (1:3)

Larutan E Buat campuran *metanol P-asetonitril P* (27:2)

Fase gerak Buat campuran *Larutan E-Larutan D* (63:37). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 40 g *natrium edetat P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan natrium hidroksida 8 N.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Basitrasin zink BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

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

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Basitrasin zink BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Panaskan diatas tangas uap yang mendidih selama 30 menit. Diamkan hingga suhu ruang.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm digunakan untuk analisis kuantitatif dan 300 nm digunakan hanya untuk identifikasi puncak basitrasin F. Kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1 "end-capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Atur panjang gelombang detektor pada 300 nm, lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi puncak,* ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* identifikasi letak puncak basitrasin F yang merupakan cemaran menggunakan waktu retensi relatif yang tertera pada *Tabel 1*. Atur panjang gelombang pada 254 nm, lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* identifikasi puncak komponen aktif basitrasin (basitrasin A, B1, B2 dan B3), puncak senyawa peptida yang tereluasi awal (tereluasi sebelum puncak basitrasin B1) dan cemaran basitrasin F menggunakan waktu retensi relatif yang tertera pada *Tabel 1*. Hitung perbandingan puncak terhadap lembah dengan rumus:

$$\left(\frac{H_P}{H_L}\right)$$

KEMENTERIAN KESEHATAN

H_P adalah tinggi dari garis dasar ke puncak basitrasin B1 dan H_L adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak basitrasin B1 dan puncak basitrasin B2. Perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Pengencer, Larutan uji* dan *Larutan ambang pelaporan* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tiga kali waktu retensi basitrasin A. Rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak *Larutan uji.* Lakukan identifikasi puncak berdasarkan waktu retensi relatif seperti pada *Tabel 1*. *[Catatan Abaikan puncak yang terdapat pada Pengencer. Abaikan respons puncak pada Larutan uji yang lebih kecil dari respons puncak basitrasin A pada Larutan ambang pelaporan].* Hitung persentase basitrasin A dalam zat dengan rumus:

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

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

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

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

r_A,r_{B1},r_{B2} dan r_{B3} berturut-turut adalah respons puncak basitrasin A, B1, B2 dan B3 dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respons puncak di atas batas ambang pelaporan dari *Larutan uji*.

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

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

r_p adalah jumlah semua respons puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dari *Larutan uji*. r_T adalah jumlah semua respons puncak di atas batas ambang pelaporan dari *Larutan uji*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hitung persentase basitrasin F dalam zat dengan rumus:

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

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

Tabel 1

Nama	Sifat komponen	Waktu Retensi Relatif
Basitrasin C1	Senyawa peptida yang tereluasi awal	0,5
Basitrasin C2		0,6
Basitrasin C3		0,6
Basitrasin B1	Basitrasin aktif	0,7
Basitrasin B2		0,7
Basitrasin B3		0,8
Basitrasin A		1,0
Basitrasin F	Cemaran	2,4

Tabel 2

Nama	Kriteria keberterimaan (%)
Kandungan Basitrasin A	Tidak kurang dari 40,0
Kandungan Basitrasin aktif	Tidak kurang dari 70,0
Batas senyawa peptida yang tereluasi awal	Tidak lebih dari 20,0
Batas Basitrasin F	Tidak lebih dari 6,0

Perubahan

Kandungan zink *[Catatan Larutan baku dan Larutan uji diencerkan secara kuantitatif dengan asam hidroklorida 1 mM, jika perlu buat kadar larutan hingga diperoleh kurva linier sesuai dengan batas kerja alat. Lakukan penetapan secara Spektrofotometri Serapan Atom seperti pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>]*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *zink oksida* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Asam hidroklorida 1 N* sejumlah 32% volume akhir, hangatkan hingga larut, dinginkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 10 mg zink per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Pipet dan encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001 N* sampai tanda. Buat seri *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 0,5; 1,5 dan 2,5 µg zink per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 2 mg basitrasin zink per mL.

Larutan uji Pipet dan encerkan sejumlah *Larutan uji persediaan,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001 N* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0,02 mg basitrasin zink per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 213,8 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi lampu *"hollow cathode"* zink dan nyala udara *asetilena P*, gunakan *asam hidroklorida 0,001 N* sebagai blangko. Buat kurva serapan larutan baku terhadap kadar zink dalam µg per mL, tarik garis lurus yang paling baik melalui ketiga titik larutan baku tersebut. Dari kurva yang diperoleh tentukan kadar zink dalam µg per mL dari *Larutan uji*. Hitung persentase zink dalam zat, dengan rumus:

$$C \times D \times \left(\frac{V}{W}\right) \times F \times 100$$

C adalah kadar zink dalam µg per mL *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran untuk larutan uji 100 mL per mL; *V* adalah volume *Larutan uji persediaan* dalam mL; *W* adalah bobot zat uji dalam mg pada *Larutan uji persediaan; F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan suhu dibawah 25°.

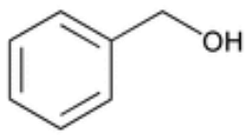
Penandaan Cantumkan keterangan yang menunjukkan hanya digunakan untuk obat nonparenteral. Jika dikemas untuk pemakaian resep, tidak steril dan potensi tidak dijamin lebih dari 60 hari setelah dibuka, cantumkan jumlah basitrasin dalam unit per mg. Jika digunakan untuk sediaan steril, pada etiket

KEMENTERIAN KESEHATAN

dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk penggunaan sediaan steril.

BENZIL ALKOHOL

Benzyl Alcohol



Fenilmetanol [100-51-6]

C_7H_8O BM 108,14

Perubahan

Benzil Alkohol mengandung fenilmetanol, C_7H_8O, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%

Perubahan

Pemerian Cairan menyerupai minyak tidak berwarna; bau aromatik lemah; rasa membakar tajam. Mendidih pada suhu 206° tanpa peruraian. Netral terhadap lakmus. Bobot jenis Antara 1,042 dan 1,047.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol 50%; bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan kloroform.

Tambahkan persyaratan

Baku pembanding *Benzil Alkohol BPFI;* Setelah dibuka, simpan bagian yang tidak digunakan di bawah gas inert dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat tidak dikeringkan yang diteteskan pada lempeng *natrium klorida P,* atau *kalium bromida P;* mikrokristalin film atau kaca tipis yang diendapkan dari larutan atau didinginkan dari lelehan, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Benzil Alkohol BPFI.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tambahkan persyaratan

Kejernihan larutan Menunjukkan kejernihan yang sama dengan air atau tidak lebih keruh dibandingkan dengan *Suspensi padanan 1. [Catatan Larutan uji dibandingkan dengan suspensi padanan 1 yang telah terpapar sinar matahari selama 5 menit setelah pembuatan suspensi padanan 1]*

Larutan hidrazin Timbang lebih kurang 1,0 g *hidrazin sulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, campur. Diamkan selama 4-6 jam sebelum digunakan.

Larutan metenamin Timbang lebih kurang 2,5 g *metenamin P*, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca 100-mL, tambahkan 25,0 mL air, tutup, campur hingga larut.

Suspensi opalesen primer [Catatan Suspensi stabil selama 2 bulan setelah pembuatan, simpan dalam wadah kaca dengan permukaan yang halus. Suspensi tidak boleh melekat pada permukaan gelas, kocok sebelum digunakan]. Pipet 25 mL *Larutan hidrazin*, tambahkan ke *Larutan metenamin* yang telah dibuat sebelumnya ke dalam labu bersumbat kaca 100-mL. Campur, diamkan selama 24 jam.

Baku opalesen [Catatan Gunakan suspensi dalam waktu 24 jam] Pipet 15 mL *Suspensi opalesen primer* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Suspensi padanan 1 Pipet 5,0 mL *Baku opalesen* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Suspensi padanan 2 Pipet 10,0 mL *Baku opalesen* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, ke dalam labu yang sesuai, larutkan dengan 60 mL air.

Prosedur Pipet sejumlah *Larutan uji* ke dalam tabung reaksi kaca tidak berwarna, transparan, netral dengan dasar tabung rata dan diameter dalam 15-25 mm, untuk memperoleh kedalaman 40 mm. Dengan cara yang sama masukkan sejumlah *Suspensi padanan 1, Suspensi padanan 2* dan air, ke dalam tabung reaksi terpisah. Bandingkan kejernihan *Larutan uji, Suspensi padanan 1, Suspensi padanan 2* dan air, pada sinar matahari diatas dasar hitam, dilihat dari atas. *[Catatan Difusi cahaya harus sedemikian rupa sehingga Suspensi padanan 1 dengan mudah dapat dibedakan dari air, dan Suspensi padanan 2 dengan mudah dapat dibedakan dari Suspensi padanan 1.]*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tambahkan persyaratan

Warna larutan menunjukkan warna yang sama dengan air.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Kejernihan larutan.*

Prosedur Pipet sejumlah *Larutan uji* ke dalam tabung reaksi kaca tidak berwarna, transparan, netral dengan dasar tabung rata dan diameter dalam 15-25 mm, untuk memperoleh kedalaman 40 mm. Dengan cara yang sama masukkan sejumlah air ke dalam tabung reaksi terpisah. Bandingkan warna *Larutan uji* dengan air, pada sinar matahari diatas dasar putih, dilihat dari atas.

Hilangkan persyaratan

Bobot jenis <981> Antara 1,042 dan 1,047.

Perubahan

Indeks bias <1001> Antara 1,538 dan 1,541; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Hilangkan persyaratan

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 25 mL dalam krus yang sesuai dan pijarkan hingga bobot tetap.

Perubahan

Keasaman Pada 10 mL zat, tambakan 10 mL *etanol P* dan 1 mL *Larutan fenolftalein* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*; diperlukan tidak lebih dari 1,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N* untuk mengubah warna indikator menjadi merah muda.

Hilangkan persyaratan

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1 mg zat; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 2,0 g zat sampai kering di atas tangas air dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam. Dinginkan dalam desikator dan timbang.

Tambahkan persyaratan

Cemaran Organik, Benzaldehida dan Senyawa sejenis lain Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan zat

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 100 mg *etilbenzena P* larutkan dalam 10,0 mL *Larutan uji*. Pipet 2,0 mL larutan masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Larutan uji* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama lebih kurang 2 g *disikloheksil P* larutkan dalam 10,0 mL *Larutan uji*. Pipet 2,0 mL larutan masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Larutan uji* sampai tanda.

Larutan pembanding A [Catatan Untuk penggunaan nonparenteral] Timbang saksama lebih kurang 750 mg *benzaldehid P* dan 500 mg *sikloheksilmetanol P* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan uji* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL yang berisi campuran 2,0 mL *Larutan baku A* dan 3,0 mL *Larutan baku B*, encerkan dengan *Larutan uji* sampai tanda.

Larutan pembanding B [Catatan Untuk penggunaan parenteral] Timbang saksama lebih kurang 250 mg *benzaldehid P* dan 500 mg *sikloheksilmetanol P* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan uji* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL yang berisi campuran 2,0 mL *Larutan baku A* dan 2,0 mL *Larutan baku B*, encerkan dengan *Larutan uji* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom 0,32 mm x 30 m berisi bahan pengisi *G16,* dengan ketebalan 0,5 µm. Gunakan gas *helium P* kualitas kromatografi sebagai gas pembawa dengan kecepatan linier 25 cm per detik pada suhu 50°. Pertahankan suhu injektor pada 200° dan suhu detektor pada 310°. Suhu kolom diprogram sebagai berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir (°)	Waktu dipertahankan pada suhu akhir (menit)
50	5	220	35

Lakukan kromatrografi terhadap *Larutan pembanding A* untuk penggunaan nonparenteral, lakukan kromatrografi terhadap *Larutan pembanding B* untuk penggunaan parenteral. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak benzaldehida dan sikloheksilmetanol, tidak kurang dari 3,0; atur sensitivitas detektor sehingga tinggi puncak etilbenzen tidak kurang dari 30% skala penuh pembacaan. *[Catatan Waktu retensi benzil alkohol lebih kurang 26 menit. Waktu retensi relatif*

KEMENTERIAN KESEHATAN

etilbenzen, disikloheksil, benzaldehid, sikloheksilmetanol dan benzil alkohol berturut-turut lebih kurang 0,28; 0,59; 0,68; 0,71, dan 1,0]

Prosedur untuk penggunaan nonparenteral

Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,1 µL tanpa "*air plug*") *Larutan pembanding A* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah luas puncak masing-masing cemaran dengan membandingkan respons puncak cemaran dengan respons puncak *Larutan pembanding A*.

Jika terdapat puncak dengan waktu retensi yang sama dengan waktu retensi etilbenzen dan disikloheksil dari *Larutan uji*, gunakan respons puncak tersebut untuk mengkoreksi respons puncak etilbenzen dan disikloheksil pada *Larutan pembanding A* atau *Larutan pembanding B.* Lakukan pengukuran terhadap tiap puncak dari *Larutan uji* sebagai total dari puncak lain.

Respons puncak dari kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan benzaldehid tidak lebih besar dari perbedaan antara respons puncak benzaldehid yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding A* dengan respons puncak benzaldehid yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* (0,15%);

Respons puncak dari kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan sikloheksilmetanol tidak lebih besar dari perbedaan antara respons puncak sikloheksilmetanol yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding A* dengan respons puncak sikloheksilmetanol yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* (0,10%);

Jumlah respons puncak semua cemaran dari kromatogram *Larutan uji* selain puncak benzaldehida dan sikloheksilmetanol dan yang mempunyai waktu retensi kurang dari benzil alkohol, tidak lebih besar dari empat kali area respons puncak etilbenzen yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding A,* jika perlu lakukan koreksi seperti penjelasan diatas (0,04%);

Jumlah respons puncak semua cemaran dari kromatogram *Larutan uji* yang mempunyai waktu retensi lebih besar dari benzil alkohol, tidak lebih dari respons puncak disikloheksil yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding A,* jika perlu lakukan koreksi seperti penjelasan diatas (0,3%);

Abaikan respons puncak yang mempunyai area kurang dari 0,01 kali respons puncak etilbenzen yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding A,* jika perlu lakukan koreksi seperti penjelasan diatas.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur untuk penggunaan parenteral

Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,1 µL tanpa "*air plug*") *Larutan pembanding B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah luas puncak masing-masing cemaran dengan membandingkan respons puncak cemaran dengan respons puncak *Larutan pembanding B*.

Jika terdapat puncak dengan waktu retensi yang sama dengan waktu retensi etilbenzen dan disikloheksil dari *Larutan uji*, gunakan respons puncak tersebut untuk mengkoreksi respons puncak etilbenzen dan disikloheksil pada *Larutan pembanding A* atau *Larutan pembanding B.* Lakukan pengukuran terhadap tiap puncak dari *Larutan uji* sebagai total dari puncak lain.

Respons puncak dari kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan benzaldehid tidak lebih besar dari perbedaan antara respons puncak benzaldehid yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding B* dengan respons puncak benzaldehid yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* (0,05%);

Respons puncak dari kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan sikloheksilmetanol tidak lebih besar dari perbedaan antara respons puncak sikloheksilmetanol yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding B* dengan respons puncak sikloheksilmetanol yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* (0,10%);

Jumlah respons puncak semua cemaran dari kromatogram *Larutan uji* selain puncak benzaldehida dan sikloheksilmetanol dan yang mempunyai waktu retensi kurang dari benzil alkohol, tidak lebih besar dari dua kali area respons puncak etilbenzen yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding B,* jika perlu lakukan koreksi seperti penjelasan diatas (0,02%);

Jumlah respons puncak semua cemaran dari kromatogram *Larutan uji* yang mempunyai waktu retensi lebih besar dari benzil alkohol, tidak lebih dari respons puncak disikloheksil yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding B,* jika perlu lakukan koreksi seperti penjelasan diatas (0,2%);

Abaikan respons puncak yang mempunyai area kurang dari 0,01 kali respons puncak etilbenzen yang diperoleh dari kromatogram *Larutan pembanding B,* jika perlu lakukan koreksi seperti penjelasan diatas.

Hilangkan persyaratan

Senyawa terhalogenisasi dan halida Tidak lebih dari 0,03% sebagai Cl. *[Catatan Semua alat kaca yang digunakan pada prosedur ini harus bebas klorida*

KEMENTERIAN KESEHATAN

dengan merendam semalam dalam campuran air dan asam nitrat (1:1), bilas dengan air dan simpan dalam keadaan penuh air].

Larutan baku Timbang saksama *natrium klorida P*, larutkan dalam dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap hingga kadar 0,0132 mg per mL.

Larutan uji Larutkan 6,7 g zat dalam 50 mL *etanol P*, encerkan dengan air hingga 100,0 mL. Pada 10,0 mL larutan ini tambahkan 7,5 mL *natrium hidroksida 2 N* dan 0,125 g *nikel aluminium katalis P* dan panaskan campuran dalam labu Erlenmeyer di atas tangas air selama 10 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, saring, kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 25- mL. Bilas tiga kali, tiap kali dengan 2 mL *etanol P*, encerkan kumpulan filtrat dan bilasan dengan air sampai tanda.

Larutan blangko Buat seperti tertera pada *Larutan uji*, tanpa penambahan benzil alkohol.

Larutan besi(III) amonium sulfat Kocok 30,0 g *besi(III) amonium sulfat P* dengan 40 mL *asam nitrat P*, encerkan dengan air hingga 100 mL. Sentrifus atau saring jika perlu hingga diperoleh larutan jernih.

Prosedur Pipet secara terpisah ke dalam 4 labu tentukur 25-mL masing-masing 10,0 mL *Larutan uji*; 10,0 mL *Larutan baku*; 10,0 mL *Larutan blangko* dan 10,0 mL air. Pada tiap labu tambahkan 5,0 mL *Larutan besi(III) amonium sulfat*, campur dan tambahkan tetes demi tetes sambil digoyang 2 mL *asam nitrat P* dan 5,0 mL larutan *raksa(II) tiosianat P* dalam *etanol mutlak P* (0,3 dalam 100). Kocok, encerkan isi tiap wadah dengan air sampai tanda dan biarkan larutan dalamtangas es pada suhu 20° selama 15 menit. Ukur serapan larutan yang dibuat dari *Larutan uji* terhadap larutan yang dibuat dari *Larutan blangko* dan ukur serapan larutan yang dibuat dari larutan baku terhadap larutan yang dibuat dari air masing-masing pada panjang gelombang 460 nm. Serapan *Larutan uji* tidak boleh lebih besar dari *Larutan baku*.

Hilangkan persyaratan

Benzaldehida Tidak lebih dari 0,20%. Lakukan *penetapan sebagai berikut:*

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

Larutan baku internal Buat larutan dalam *asetonitril P* yang mengandung lebih kurang 0,2 mg metilparaben per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku induk Buat larutan dalam *asetonitril P* mengandung 0,200 mg benzaldehida per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku induk* dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 2 mL zat uji dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100 mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak benzil alkohol dan metilparaben tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif dari perbandingan respons puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif benzil alkohol, metilparaben dan benzaldehida berturut-turut lebih kurang 0,6; 0,7 dan 1,0. Hitung persentase benzaldehida dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons benzaldehida terhadap metilparaben yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Tambahkan persyaratan

Bilangan peroksida Tidak lebih dari 5. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Tambahkan persyaratan

Residu penguapan Bobot residu tidak lebih dari 5 mg, setara dengan tidak lebih dari 0,05%. *[Catatan Lakukan penetapan apabila zat memenuhi syarat Bilangan Peroksida]* Timbang saksama lebih kurang 10,0 g zat, masukkan ke dalam krus kuarsa atau porselen atau cawan platina yang telah ditara. Uapkan hingga kering diatas lempeng pemanas pada suhu tidak lebih dari 200°. Pastikan zat

KEMENTERIAN KESEHATAN

tidak mendidih saat penguapan. Keringkan residu pada lempeng pemanas selama 1 jam dan diamkan hingga dingin dalam desikator.

Hilangkan persyaratan

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

Perubahan

Penetapan kadar

Larutan fenolftalein Timbang saksama lebih kurang 0,1 g *fenolftalein P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan 80 mL *etanol P,* encerkan dengan air sampai tanda. Untuk uji sensitivitas, pipet 0,1 mL larutan ini tambahkan ke dalam 100 mL *air bebas karbondioksida P*, larutan tidak berwana. Diperlukan tidak lebih dari 0,2 mL *natrium hidroksida 0,02 N* untuk merubah warna larutan menjadi merah muda.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 900 mg zat, tambahkan 15,0 mL campuran *piridina P-anhidrida asetat P* (7:1) yang dibuat segar dan refluks di atas tangas air selama 30 menit. Dinginkan, tambahkan 25 mL air, 0,25 mL *Larutan fenolftalein* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV.* Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase C_7H_8O dengan rumus:

$$10{,}81 \times N \times \frac{(n_1 - n_2)}{W}$$

N adalah normalitas aktual dari titran dalam mEq per mL; n_1 dan n_2 berturut-turut adalah volume titran yang digunakan untuk blangko dan larutan uji dalam mL; *W* adalah bobot dalam g zat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Tambahkan persyaratan

Penandaan Cantumkan pada etiket apabila digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral.

KEMENTERIAN KESEHATAN

GEL BENZOIL PEROKSIDA

Benzoyl Peroxide Gel

Perubahan

Gel Benzoil Peroksida adalah benzoil peroksida dalam basis gel yang sesuai. Mengandung benzoil peroksida, $C_{14}H_{10}O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian gel putih; lunak; bau khas.

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

pH <1071> Antara 2,8 dan 6,6.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P* (1000:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Campuran air-*asam asetat glasial P* (1000:1), saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku 1 Timbang sejumlah *asam benzoat P,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 500 µg per mL.

Larutan baku 2 Timbang sejumlah *etil benzoat P,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL

Larutan baku 3 Timbang sejumlah *benzaldehida P,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL

Larutan baku 4 Timbang sejumlah benzoil peroksida anhidrat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL. Gunakan benzoil peroksida hidrat yang sebelumnya telah diuji sebagai berikut: Homogenkan sejumlah benzoil peroksida hidrat, timbang saksama lebih kurang 300 mg, masukkan ke dalam Erlenmeyer bersumbat kaca. Tambahkan 30 mL

KEMENTERIAN KESEHATAN

asam asetat glasial P, yang sebelumnya dialiri karbon dioksida selama tidak kurang dari 2 menit sesaat sebelum digunakan, goyang labu perlahan hingga larut. Tambahkan 5 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 2), campur. Biarkan selama 1 menit. Titrasi iodin yang terbentuk menggunakan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*. Saat mendekati titik akhir, tambahkan 1 tetes *kanji iodida, pasta LP,* atau yang setara, dan lanjutkan titrasi hingga warna biru hilang. Lakukan penetapan blangko, dan jika perlu lakukan koreksi seperti yang tertera pada *Titrimetri* <711>.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 12,11 mg $C_{14}H_{10}O_4$

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 100 mg benzoil peroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25 mL *asetonitril P*, kocok kuat hingga terdispersi, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *asam benzoat P* dan *metilparaben P*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100 µg per mL dan 60 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	18	82
20	60	40
30	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam benzoat dan metilparaben tidak kurang dari 2,0; dan faktor ikutan puncak asam benzoat dan metilparaben tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* 1, *Larutan baku 2, Larutan baku 3, Larutan baku 4*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel

Nama	Batas
Asam benzoat	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 1* (25%)
Etil benzoat	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (1%)
Benzaldehida	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 3* (1%)
Cemaran lain (Selain benzoil peroksida, asam benzoat, etil benzoat, benzaldehida, metilparaben, propilparaben, dan pelarut)	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 4* (2%)
Total cemaran (Selain asam benzoat, etil benzoat dan benzaldehida)	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 4* (2%)

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan air (5 dalam 10). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *etil benzoat P,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 3,6 mg per mL.

Larutan baku persediaan Gunakan benzoil peroksida hidrat yang sebelumnya telah ditetapkan kadarnya seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Benzoil Peroksida Hidrat.* Masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca. Timbang kembali untuk mendapatkan bobot zat, dan secara kuantitatif larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 5 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,32 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 40 mg benzoil peroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 40 mL *asetonitril P*, kocok hingga zat terdispersi sempurna. Sonikasi campuran selama 5 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. Pipet 10 mL

KEMENTERIAN KESEHATAN

filtrat dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi dengan tiga kali penyuntikan ulang *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan respons puncak terendah dan tertinggi (R_S) tidak lebih dari 2,0%; resolusi, *R*, antara puncak etil benzoat dan benzoil peroksida tidak kurang dari 2,0; dan faktor ikutan puncak etil benzoat dan benzoil peroksida tidak lebih dari 2,0 *[Catatan Waktu retensi etil benzoat dan benzoil peroksida berturut-turut lebih kurang 7 dan 14 menit.].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase benzoil peroksida, $C_{14}H_{10}O_4$, dalam gel dengan rumus:

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

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak benzoil peroksida terhadap etil benzoat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *Cs* adalah kadar benzoil peroksida dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar benzoil peroksida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET BESI(II) FUMARAT DAN ASAM FOLAT
Ferrous Fumarate and Folic Acid Tablets

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

Perubahan

Baku pembanding *Asam Folat BPFI*; tidak boleh dikeringkan dan tidak boleh diletakan pada desikator sebelum digunakan. Simpan pada suhu antara 2° dan 8° dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Pada serbuk tablet yang mengandung setara dengan 0,77 g besi(II) fumarat, tambahkan 25 mL campuran *asam hidroklorida P* - air (1:1), panaskan di atas tangas air selama 15 menit, dinginkan dan saring. Pisahkan residu untuk uji *Identifikasi C*: Filtrat membentuk endapan berwarna biru yang tidak larut dengan penambahan 5 mL *asam hidroklorida 2N*

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

Tambahkan persyaratan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 60 menit

Uji disolusi asam folat Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{19}N_7O_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran air-*metanol P-asam format P* (900:100:1). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran air-*metanol P-asam format P* (100:900:1). Saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Asam Folat BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, dispersikan dalam 75 mL *metanol P,* sonikasi selama 15 menit. Tambahkan 125 mL *media disolusi,* sonikasi selama

KEMENTERIAN KESEHATAN

15 menit. Encerkan dengan *media disolusi* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Saring alikot menggunakan penyaring yang sesuai. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar asam folat lebih kurang 0,4 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom baja tahan karat berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* terdeaktiviasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (% v/v)	*Larutan B* (% v/v)	Eluasi
0-4	100	0	Isokratik
4-9,5	100→10	0→90	Gradien Linier
9,5-9,6	10→100	90→0	Gradien Linier
9,6-20	100	0	Kesetimbangan

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 300 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji disolusi besi(II) fumarate Pipet 100 mL alikot yang telah disaring. Titrasi dengan *serium(IV) amonium sulfat 0,1 M LV*, gunakan *feroin LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL serium(IV) amonium sulfat 0,1 M
setara dengan 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_4H_2FeO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Ion besi(III) Tidak lebih dari 5% dalam besi(II) fumarat; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang sejumlah serbuk tablet yang digunakan untuk *Penetapan kadar* mengandung setara dengan lebih kurang 1,5 g besi(II) fumarat,

KEMENTERIAN KESEHATAN

masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 250 mL. Tambahkan 100 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P*. Panaskan dengan cepat hingga mendidih. Didihkan selama 15 detik, kemudian segera dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 3 g *kalium iodida P*, tutup labu, diamkan di tempat gelap selama 15 menit. Titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 mL *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko. Perbedaan volume titran yang digunakan untuk titrasi zat dan titrasi blangko tidak lebih dari 13,4 mL *natrium tiosulfat 0,1 N LV*.

Keseragaman kandungan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan asam folat [Catatan Untuk tablet mengandung asam folat setara dengan kurang dari 2 mg atau kurang dari 2% b/b]

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

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar asam folat 0,007 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 40 mL *Larutan A*, kocok selama 15 menit. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg kadar asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, tiap tablet.

Perubahan

Penetapan kadar besi(II) fumarat Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 300 mg

KEMENTERIAN KESEHATAN

besi(II) fumarat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai. Larutkan dengan 7,5 mL *asam sulfat 0,5 N* dengan sedikit pemanasan. Biarkan dingin hingga suhu ruang. Tambahkan 25 mL air ke dalam labu. Segera titrasi dengan *serium(IV) amonium sulfat 0,1 M LV*, gunakan *feroin LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL serium(IV) amonium sulfat 0,1 M
setara dengan 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$

Penetapan kadar asam folat

Tablet mengandung kurang dari 2 mg asam folat dan atau kurang dari 2%. Gunakan rata-rata dari 10 hasil pengukuran uji *Keseragaman kandungan.*

Tablet mengandung 2 mg atau lebih asam folat; dan atau 2% atau lebih. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,007 mg per mL.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung persentase asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dalam tablet dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

Tambahkan persyaratan

Penandaan Untuk besi(II) fumarat, cantumkan jumlah bahan aktif sebagai jumlah besi(II) fumarat dan kesetaraan dengan Ion besi(II).

KRIM BETAMETASON VALERAT

Betamethasone Valerate Cream

Krim Betametason Valerat mengandung betametason valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, dalam dasar krim yang sesuai setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Betametason Valerat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Betametason BPFI*; $C_{22}H_{29}FO_5$; 392,46. *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI*, $C_{27}H_{37}FO_6$; 476,58.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Perubahan

Penghitungan mikroba <52> **dan Uji mikroba spesifik** <53> Uji terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* memberikan hasil negatif.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer A, Pengencer B, Larutan kesesuaian sistem, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFI*, *Betametason Valerat BPFI*, dan *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer B* hingga kadar masing-masing 0,25 µg per mL. Lakukan sonikasi jika perlu.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara betametason valerat dan senyawa sejenis A betametason valerat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran tertentu, dalam krim dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak *Betametason Valerat BPFI, Betametason BPFI,* atau *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI* dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Betametason Valerat BPFI, Betametason BPFI,* atau *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam krim dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{392{,}46}{476{,}58}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran lain tidak spesifik dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak *Betametason Valerat BPFI* dalam *Larutan*

baku; C_S adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *392,46* dan *476,58* berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Betametason	0,30	1,0
Betametason valerat	1,00	-
Senyawa Sejenis A Betametason Valerat	1,04	1,0
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0
Total	-	2,0

Abaikan respons puncak kurang dari 0,1%.

Perubahan

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

Larutan A Gunakan air, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P* saring dan awaudarakan.

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

Pengencer A Campuran *tetrahidrofuran P* dan air (50:50).

Pengencer B Campuran *asetonitril P* dan air (40:60).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Betametason Valerat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer B* hingga kadar berturut-turut 25 dan 10 µg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Valerat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer B* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 1,0 mg betametason, masukkan ke dalam tabung sentrifus kaca yang sesuai. Tambahkan 15,0 mL *Pengencer A* dan kocok dengan vorteks untuk mendispersikan sampel secara sempurna. Tambahkan 35,0 mL *Pengencer B*,

KEMENTERIAN KESEHATAN

sonikasi selama 10 menit dengan pengocokan secara berulang. Larutan ini mengandung 20 µg per mL betametason. Sentrifus untuk memperoleh beningan. Saring dengan penyaring membran berukuran 0,2 µm, gunakan siring kaca. Buang 1 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm. Untuk *Identifikasi B* gunakan detektor "*diode array*" pada panjang gelombang 200-400 nm. Kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Suhu *autosampler* diatur 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0,0	63	37
7,0	63	37
15,0	30	70
19,0	30	70
19,1	10	90
21,0	10	90
21,1	63	37
25,0	63	37

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara betametason valerat dan senyawa sejenis A betametason valerat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %. *[Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel dalam Cemaran organik].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam krim dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{392{,}46}{476{,}58}\right) \times 100$$

KEMENTERIAN KESEHATAN

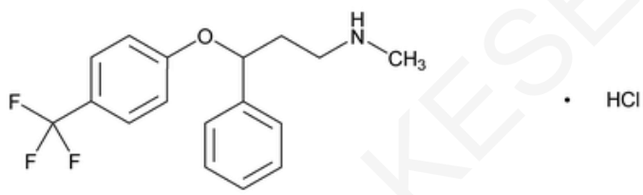
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *392,46* dan *476,58* berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat.

Perubahan

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

FLUOKSETIN HIDROKLORIDA

Fluoxetine Hydrochloride



Perubahan

N-Metil-3-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenoksi]propan-1-amin hidroklorida. [56296-78-7]

$C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$ BM 345,79

Fluoksetin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan diklorometan; mudah larut dalam etanol dan metanol; praktis tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Fluoksetin BPFI;* $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$, 345,79. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI;* $C_{10}H_{15}N$, 149,24, berupa larutan yang mengandung lebih

KEMENTERIAN KESEHATAN

kurang 2 mg senyawa sejenis B fluoksetin dalam larutan *asam hidroklorida 0,01N*. Setelah dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

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

Hilangkan persyaratan

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

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5,6 mg per mL.

Larutan uji B Pipet sejumlah *Larutan uji A*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 22 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam 10 mL *asam sulfat 1 N* dan panaskan pada suhu 85° selama 3 jam. Dinginkan, masukkan 0,4 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 28 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, 1 mg *Senyawa Sejenis A Fluoksetin BPFI* dan 1 mg *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, jika perlu secara bertahap hingga kadar lebih kurang 0,0028 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis A fluoksetin terhadap kedalaman lembah antara puncak fluoksetin dan puncak senyawa sejenis A fluoksetin (diukur dari tinggi puncak senyawa sejenis A fluoksetin) tidak lebih dari 1,1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal-to-noise*" puncak Fluoksetin hidroklorida tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu eluasi fluoksetin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A fluoksetin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A}{r_A + r_U}\right) \times 100$$

r_A adalah respons puncak senyawa sejenis A fluoksetin dari *Larutan uji B* dan r_U adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan uji B*. Hitung persentase cemaran lain dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S + (D \times r_U)}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji A*; r_S adalah jumlah semua respons puncak, tidak termasuk fluoksetin dari *Larutan uji A*; *D* adalah faktor pengencer antara *Larutan uji A* dan *Larutan uji B*, 5; r_U adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan uji B*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Aminometil-1-fenilpropanol*	0,24	0,25
Senyawa sejenis B Fluoksetin	0,27	0,25

KEMENTERIAN KESEHATAN

Senyawa sejenis A Fluoksetin	0,94	0,15
Fluoksetin	1,0	-
4-Trifluorometilfenol	2,17	0,10
Cemaran lain yang tidak spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Abaikan puncak cemaran kurang dari 0,05%

**Cemaran ini mungkin tidak ada*

Perubahan

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

Dapar Buat campuran *trietilamina P*-air (1:98), atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-tetrahidrofuran P* bebas stabilisator-*metanol P* (6:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,11 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,11 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 1,2 kali waktu retensi fluoksetin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fluoksetin hidroklorida, $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$, dalam zat dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak fluoksetin hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fluoksetin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL FLUOKSETIN
Fluoxetine Capsule

Kapsul Fluoksetin mengandung Fluoksetin Hidroklorida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan
Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg fluoksetin, masukkan dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 10 mL *metanol P* dan saring. Bilas wadah dengan 5 mL *metanol P* dan saring bilasan, uapkan kumpulan filtrat dengan bantuan aliran udara dan pemanasan ringan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*.

Perubahan
Disolusi <1231>
UJI 1
Media disolusi: 900 mL air
Alat tipe 2: 50 rpm
Waktu: 30 menit
Lakukan penetapan jumlah fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>:
Suspensi dietilamin fosfat Masukkan 250 mL *asetonitril P* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1,0 mL *dietilamina P*, campur dan atur pH hingga 3,5 dengan

KEMENTERIAN KESEHATAN

penambahan *asam fosfat P [Catatan Dietilamin fosfat akan mengendap, karena itu simpan dalam keadaan tercampur baik.]*

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-dietilamina P* (600:400:4). Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dengan kadar lebih kurang sama dengan *Larutan uji persediaan*. Pipet 5 mL larutan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 mL *Suspensi dietilamin fosfat* dan campur.

Larutan uji persediaan Ambil lebih kurang 20 mL alikot, saring melalui penyaring yang sesuai. Gunakan filtrat.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 mL *Suspensi dietilamin fosfat* dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times \left(\frac{309{,}33}{345{,}79}\right) \times \left(\frac{V}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *309,33* dan *345,79* berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 900; *L* adalah jumlah fluoksetin dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{17}H_{18}F_3NO$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Jika sediaan memenuhi uji ini, pada penandaan dicantumkan *Uji Disolusi 2*

Media disolusi: 500 mL asam hidroklorida 0,1 N

KEMENTERIAN KESEHATAN

Alat tipe 2: 50 rpm dengan "sinkers"

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>:

Suspensi dietilamin fosfat Masukkan 250 mL *asetonitril P* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1,0 mL *dietilamina P*, campur dan atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P [Catatan Dietilamin fosfat akan mengendap, simpan dalam keadaan tercampur baik.]*

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (60:40). Tambahkan 4 mL *dietilamina P* pada tiap L larutan. Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P.* Saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Fluoksetin hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 30 mL *Fase gerak* dan sonikasi selama tidak kurang dari 5 menit. Dinginkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45-µm, buang tidak kurang dari 3 mL filtrat pertama dan gunakan filtrat selanjutnya.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 mL *Suspensi dietilamin fosfat* dan campur.

Larutan uji persediaan Ambil lebih kurang 10 mL alikot, saring melalui penyaring yang sesuai, buang tidak kurang dari 3 mL filtrat pertama. Jika perlu, encerkan filtrat dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang sama dengan *Larutan baku persediaan.*

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 mL *Suspensi dietilamin fosfat* dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi Fluoksetin, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase Fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, yang terlarut dengan rumus:

KEMENTERIAN KESEHATAN

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times \left(\frac{309,33}{345,79}\right) \times V \times D \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *309,33* dan *345,79* berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 500; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji persediaan*; *L* adalah jumlah fluoksetin dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{17}H_{18}F_3NO$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25%; total cemaran tidak lebih dari 0,80%. Lakukan penetapan dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat campuran *trietilamina P-air (1:98),* atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (65:35), saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1100 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 22 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Perubahan

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

Dapar Buat campuran *trietilamina P*-air (1:98), atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-tetrahidrofuran P* bebas stabilisator-*metanol P* (6:3:1), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,11 mg per mL.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* dan saring. Larutan mengandung fluoksetin lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dalam kapsul dengan rumus:

KEMENTERIAN KESEHATAN

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{309,33}{345,79}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fluoksetin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *309,33* dan *345,79* berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida.

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

Tambahkan persyaratan

Penandaan Jika tidak menggunakan uji *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

FOSFOMISIN NATRIUM UNTUK INJEKSI

Fosfomycin Sodium for Injection

Fosfomisin Natrium untuk injeksi adalah sediaan untuk injeksi yang dilarutkan dalam air sebelum digunakan. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% fosfomisin, $C_3H_7O_4P$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Perubahan

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 0,1 g *Fosfomisin Natrium untuk injeksi* dalam 3 mL *asam perklorat P* (1 dalam 4), tambahkan 1 mL *natrium periodat 0,1 M* dan panaskan di dalam penangas air suhu 60^0 selama 30 menit. Setelah dingin, tambahkan 50 mL air, netralkan dengan *larutan natrium bikarbonat P* jenuh,

KEMENTERIAN KESEHATAN

tambahkan 1 mL *kalium iodida LP*: warna merah tidak terjadi pada larutan, terjadi warna merah pada blangko.

B. *Larutan heksaamonium heptamolibdat-asam sulfat* Timbang 1,0 g heksaamonium heptamolibdat tetrahidrat, larutkan dan encerkan dengan *asam sulfat P* encer (3 dalam 20) hingga 40 mL *[Catatan Larutan dibuat segar]*.

Larutan asam 1-amino-2-naftol-4-sulfonat Campur 5 g *natrium sulfit anhidrat P*, 94,3 g *natrium bisulfit P*, dan 0,7 g asam 1-amino-2-naftol-4-sulfonat. Sebelum digunakan, timbang 1,5 g campuran dalam wadah yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga 10 mL.

Ke dalam 2 mL *Fosfomisin Natrium untuk injeksi* (1 dalam 250), tambahkan 1 mL *asam perklorat P* dan 2 mL *natrium periodat 0,1 M,* panaskan di dalam penangas air selama 10 menit. Setelah dingin, tambahkan 1 mL *Larutan heksaamonium heptamolibdat-asam sulfat* dan 1 mL *Larutan* asam *1-amino-2-naftol-4-sulfonat*, biarkan selama 30 menit: terjadi warna biru.

C. Larutkan sejumlah *Fosfomisin Natrium untuk injeksi* setara dengan 0,1 g fosfomisin natrium dalam 50 mL air. Larutan ini menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Perubahan

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan *Fosfomisin Natrium untuk injeksi* setara 1,0 g fosfomisin natrium dalam 20 mL air.

Perubahan

Kejernihan larutan <881> Larutan jernih dan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan *Fosfomisin Natrium untuk injeksi* setara 1,0 g fosfomisin natrium dalam 10 mL air.

Perubahan

Air <1031> *Metode Ic* Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,1 g *Fosfomisin Natrium untuk injeksi*

Perubahan

Endotoksin bakteri <201> Kurang dari 0,025 unit Endotoksin FI per mg.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Perubahan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan metode lempeng silinder.

Dapar tris pH 7,0 Larutkan 6,06 g 2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propanediol dalam 750 mL air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan dengan air hingga 1 L.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Fosfomisin Fenetilamonium BPFI* setara dengan 20 mg (potensi) fosfomisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar tris pH 7,0* sampai tanda. Larutan ini dapat disimpan pada suhu tidak lebih dari 5° dan dapat digunakan selama 7 hari.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Dapar tris pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 10 µg (potensi) per mL dan 5 µg (potensi) per mL berturut-turut sebagai larutan baku kadar tinggi dan kadar rendah *[Catatan Larutan dibuat segar].*

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 wadah sediaan. Timbang saksama sejumlah sediaan setara 20 mg (potensi) fosfomisin natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar tris pH 7,0* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Dapar tris pH 7,0* hingga diperoleh kadar berturut-turut 10 µg (potensi) per mL dan 5 µg (potensi) per mL berturut-turut sebagai larutan uji kadar tinggi dan kadar rendah.

Mikroba uji Gunakan *Proteus sp. MB838.*

Media kultur Campur 5,0 g pepton; 3,0 g ekstrak daging; 2,0 g ekstrak ragi; dan 15 g agar dalam 1000 mL air, sterilkan. Gunakan sebagai lapisan dasar dan inokula dengan pH antara 6,5 dan 6,6 setelah sterilisasi.

Lapisan Inokula Inkubasi mikroba uji yang telah stabil pada media agar miring pada suhu 37° selama 40 – 48 jam. Inokulasi mikroba pada permukaan 300 mL media agar dalam botol Roux, inkubasi pada suhu 37° selama 40 – 48 jam,

KEMENTERIAN KESEHATAN

suspensikan mikroba ke dalam 30 mL air. Gunakan sebagai suspensi persediaan mikroba uji. Encerkan suspensi dengan air lebih kurang 10 kali untuk memperoleh persen transmitan sebesar 17% pada panjang gelombang 560 nm. Simpan suspensi persediaan pada suhu di bawah 10° dan gunakan dalam waktu 7 hari. Tambahkan 1,0 – 2,0 mL suspensi persediaan mikroba uji pada 100 mL media agar yang disiapkan pada suhu 48°, campur, dan gunakan sebagai lapisan inokula.

Lapisan dasar Tuang lebih kurang 20 mL *Media kultur* ke dalam cawan Petri (jika ukuran cawan Petri lebih besar tuang media kultur dengan volume yang sesuai) hingga membentuk lapisan yang seragam dengan ketebalan 2-3 mm.

Prosedur Tuang lebih kurang 4 – 6 mL *Lapisan inokula* pada cawan petri yang berisi *Lapisan dasar* (jika ukuran cawan Petri lebih besar tuang media kultur dengan volume yang sesuai) hingga membentuk lapisan yang seragam dengan ketebalan 1,5 – 2,5 mm, dan sebarkan hingga merata pada seluruh permukaan, biarkan memadat. Letakkan 4 silinder pada permukaan agar dalam cawan Petri sehingga masing-masing silinder memiliki jarak yang sama dari titik tengah agar dan satu sama lain berjarak sama (silinder diletakkan pada lingkaran dengan radius 25 – 28 mm), sesuaikan jarak dengan diameter Petri jika menggunakan Petri yang lebih besar. Gunakan silinder baja tahan karat dengan dimensi: diameter luar 7,9 – 8,1 mm; diameter dalam 5,9 – 6,1 mm; panjang 9,9 – 10,1 mm. Silinder tidak boleh mempengaruhi pengujian *[Catatan Lempeng agar silinder dibuat segar].*

Gunakan 5 lempeng agar silinder untuk satu kali pengujian. Jika digunakan cawan yang lebih besar, jumlah silinder untuk satu pengujian harus setara dengan jika menggunakan cawan Petri. Dalam satu cawan petri agar-silinder, masukkan sejumlah volume *Larutan baku* kadar tinggi dan kadar rendah secara berhadapan, dan *Larutan uji* pada pasangan silinder yang tersisa dengan volume sama. Inkubasi pada suhu 32 - 37° selama 16 – 20 jam. Gunakan alat ukur yang sesuai, ukur diameter zona hambat dengan presisi tidak kurang dari 0,25 mm.

Estimasi potensi Korelasi antara potensi (P) larutan dalam silinder dan diameter (d) zona hambat adalah sebagai berikut:

$$d = a \log P + b$$

a dan b adalah konstanta

KEMENTERIAN KESEHATAN

Dengan menggunakan persamaan di atas, perkirakan potensi *Larutan uji* dengan rumus:

$$A \text{ x Potensi } S_H \text{ x Faktor pengenceran } U_H$$

$$log\ A = \frac{I.V}{W}$$

I = log (potensi S_H/potensi S_L)

$V = \Sigma U_H + \Sigma U_L - \Sigma S_H - \Sigma S_L$

$W = \Sigma U_H + \Sigma S_H - \Sigma U_L - \Sigma S_L$

Keterangan:

S_H adalah larutan baku kadar tinggi

S_L adalah larutan baku kadar rendah

U_H adalah larutan uji kadar tinggi

U_L adalah larutan uji kadar rendah

ΣS_H adalah jumlah diameter zona hambat larutan baku kadar tinggi (dalam mm).

ΣS_L adalah jumlah diameter zona hambat larutan baku kadar rendah (dalam mm).

ΣU_H adalah jumlah diameter zona hambat larutan uji kadar tinggi (dalam mm).

ΣU_L adalah jumlah diameter zona hambat larutan uji kadar rendah (dalam mm).

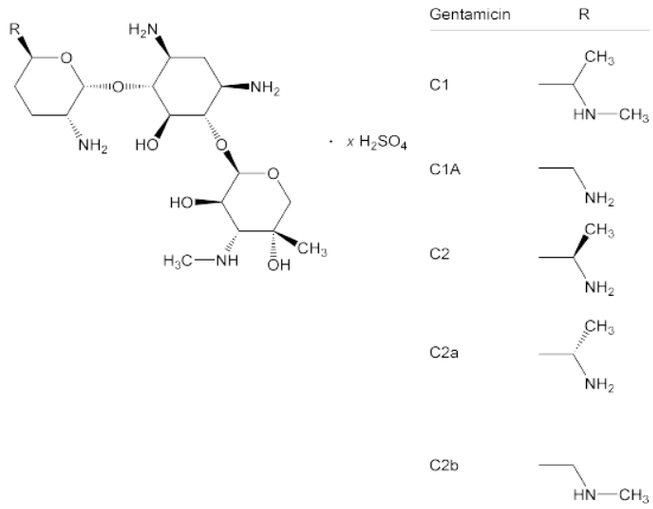
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara.

KEMENTERIAN KESEHATAN

GENTAMISIN SULFAT

Gentamycin Sulfate

Perubahan



Gentamisin sulfat [1405-41-0]

Gentamisin sulfat adalah garam sulfat atau campuran dari antibiotik yang dihasilkan oleh pembiakan *Micromonospora purpurea*. Potensi setara dengan tidak kurang dari 590 µg per mg gentamisin, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai kekuning-kuningan.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol, aseton, kloroform, eter dan benzen.

Perubahan

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI; [Catatan Dapat bersifat toksik terhadap kesuburan dan janin, penanganan harus hati-hati]* Lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Identifikasi

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

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

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara +107° dan +121°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Perubahan

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 40 mg per mL

Tambahkan persyaratan

Sterilitas <71> Jika pada penandaan dinyatakan gentamisin sulfat steril, memenuhi syarat.

Tambahkan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> Jika pada penandaan dinyatakan gentamisin sulfat steril, atau jika pada penandaan tertera gentamisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi: tidak lebih dari 0,71 unit Endotoksin FI per mg gentamisin.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 18,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

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

Perubahan

Metanol (jika ada) Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 2,5 mL *n-propil alkohol P,* ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung n-propil alkohol 0,50% (v/v).

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Pipet 1,25 mL *metanol P* dan 1,25 mL *n-propil alkohol P* ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung metanol 0,25% (v/v) dan n-propil alkohol 0,25% (v/v).

Larutan kontrol Timbang lebih kurang 500 mg zat dan larutkan dalam 2 mL air.

Larutan uji Timbang lebih kurang 500 mg zat dan larutkan dalam 1 mL *Larutan baku internal* dan tambahkan 1 mL air.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 4 mm x 1,5 m berisi bahan pengisi *S3*. Pertahankan suhu kolom pada suhu tetap antara 120° dan 140°, suhu injektor dan detektor dipertahankan pada suhu tetap tidak kurang dari 50° lebih tinggi dari suhu kolom. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan alir tetap, antara 30 dan 40 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak n-propil alkohol dan metanol tidak kurang dari 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah, menggunakan siring dengan pengisap politef, sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan kontrol*, *Larutan baku,* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak *[Catatan Jika pada Larutan kontrol terdapat puncak dengan waktu retensi yang sesuai dengan waktu retensi n-propil alkohol, koreksi respons puncak n-propil alkohol dari Larutan uji terhadap respons puncak tersebut].* Hitung persentase metanol dalam zat dengan rumus:

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

R_U adalah perbandingan respons puncak metanol terhadap n-propil alkohol (setelah koreksi respons puncak n-propil alkohol terhadap *Larutan kontrol*) dari *Larutan uji*; R_S adalah perbandingan respons puncak metanol terhadap n-propil alkohol dari *Larutan baku;* C_S adalah persentase metanol dalam *Larutan baku;* C_U adalah kadar gentamisin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *D* adalah bobot jenis metanol dalam g per mL; dan *F* adalah faktor konversi, 1000 mg per g.

Perubahan

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

Larutan o-ftalaldehida Larutkan 1,0 g *o-ftalaldehida P* dalam 5 mL *metanol P,* tambahkan 95 mL larutan *asam borat 0,4 M* yang sebelumnya telah ditambah dengan *kalium hidroksida 8 N* sampai pH 10,4, kemudian tambahkan 2 mL *asam tioglikolat P*. Atur pH larutan hingga 10,4 dengan penambahan *kalium hidroksida 8 N*.

Fase gerak Buat campuran 700 mL *metanol P,* 250 mL air dan 50 mL *asam asetat glasial P*. Larutkan 5 g *natrium-1-heptansulfonat P* dalam campuran tersebut, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gentamisin Sulfat BPFI,* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,65 mg per mL. Pipet10 mL larutan ke dalam tabung reaksi yang sesuai, tambahkan 5 mL *isopropil alkohol P* dan 4 mL *Larutan o-ftalaldehida,* campur, tambahkan *isopropil alkohol P* hingga 25 mL. Panaskan pada 60° di atas tangas air selama 15 menit, dinginkan.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* menggunakan zat uji.

Sistem kromatrografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 330 nm dan kolom 5 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara setiap dua puncak tidak kurang dari 1,25; faktor kapasitas, *k'*, yang ditentukan dari puncak gentamisin C_1 antara 2 dan 7; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak gentamisin C_2 tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Urutan eluasi adalah gentamisin C_1, gentamisin C_{1a}, gentamisin C_{2a} dan gentamisin C_2. Hitung persentase kandungan gentamisin C_1, gentamisin C_{1a}, gentamisin C_{2a} dan gentamisin C_2 dengan rumus:

$$\left(\frac{r_f}{r_s}\right) \times 100$$

r_f adalah respons puncak gentamisin tertentu; r_s adalah jumlah respons keempat puncak. Kandungan gentamisin C_1 antara 25% dan 50%, kandungan gentamisin C_{1a} antara 10% dan 35%, jumlah kandungan gentamisin C_{2a} dan gentamisin C_2 adalah antara 25% dan 55%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan potensi seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

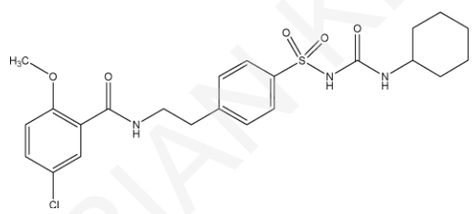
Penandaan Jika Gentamisin sulfat digunakan untuk penyiapan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

GLIBENKLAMIDA

Gliburid

Glibenclamide

Glyburide



Perubahan

1-[[p-[2-(5-Kloro-o-anisamido)etil]fenil]sulfonil]-3-sikloheksilurea [10238-21-8]

$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ BM 494,00

Glibenklamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam air.

Perubahan

Baku pembanding *Glibenklamida BPFI;* Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 6 jam.

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

Perubahan

Cemaran organik Cemaran yang tereluasi sebelum glibenklamida tidak lebih dari 1,5%, cemaran lain tidak lebih dari 0,5%, dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 10 mL *asetonitril P*, kocok sampai larut, tambahkan 4 mL air, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_S adalah total semua respons puncak.

Perubahan

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

Fase gerak Timbang 2,6 g *amonium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 450 mL air. Tambahkan 550 mL *asetonitril P.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu, atur pH hingga 5,25 ± 0,30 dengan penambahan *asam fosfat P* atau larutan *natrium hidroksida P*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah progesteron, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glibenklamida BPFI*, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal,* kocok kuat sampai larut. Tambahkan 4,0 mL air, campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal,* kocok kuat sampai larut. Tambahkan 4,0 mL air, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7.* Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak glibenklamida dan progesteron tidak kurang dari 5,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% *[Catatan Waktu retensi relatif puncak glibenklamida dan progesteron berturut-turut adalah 0,4 dan 1,0].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg Glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$W_S \times \left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

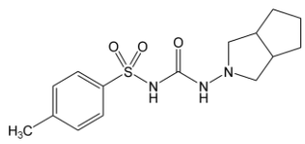
W_S adalah bobot *Glibenklamida BPFI* dalam mg *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

GLIKLAZIDA

Gliclazide



Perubahan

N-[heksahidroksiklopenta[c]pirol-2(1H)-il)karbamoil]-4-metilbenzena-1-sulfonamida [21187-98-4]

$C_{15}H_{21}N_3O_3S$ BM 323,4

Gliklazida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Gliklazida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan pada suhu antara 2° dan 8°, terlindung cahaya. *Cemaran B Gliklazida BPFI. Cemaran F Gliklazida BPFI.*

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

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371>*Metode V* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

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

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]*

Fase gerak Buat campuran *trietilamina P-asam trifluoroasetat P-asetonitril P-*air (0,1:0,1:45:55), saring dan awaudarakan.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (45:55).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Cemaran F Gliklazida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dengan 45 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat dan 15 mg *Cemaran F Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dengan 23 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 23 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan pembanding Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak cemaran F gliklazida dan gliklazida tidak kurang dari 1,8 *[Catatan Gunakan kromatogram dari Larutan kesesuaian sistem untuk identifikasi cemaran F*

KEMENTERIAN KESEHATAN

gliklazida. Waktu retensi gliklazida lebih kurang 16 menit; waktu retensi relatif cemaran F gliklazida terhadap gliklazida lebih kurang 0,9].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku, Larutan uji*, dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 2 kali waktu retensi gliklazida dan ukur semua respons puncak.

Tabel

Nama	Batas
Cemaran F gliklazida	Tidak lebih dari respons puncak cemaran F gliklazida dalam *Larutan baku* (0,15%)
Masing-masing cemaran	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,10%)
Total cemaran lain selain cemaran F gliklazida	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,2%)

Abaikan respons puncak kurang dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,05%)

Perubahan

Cemaran B gliklazida Tidak lebih dari 2 bpj; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem Kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik.*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Cemaran B Gliklazida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 12 mL *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 12 mL *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Tambahkan 2,5 mL *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Kocok selama 10 menit, simpan pada suhu 4° selama 30 menit dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak cemaran B gliklazida dalam *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak dalam *Larutan baku [Catatan Waktu retensi cemaran B gliklazida lebih kurang 7 menit].*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat anhidrat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV* dan tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 M
setara dengan 32,34 mg $C_{15}H_{21}N_3O_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GLIMEPIRID
Glimepiride Tablet

Tablet Glimepirid mengandung glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan
Baku pembanding *Glimepirid BPFI,* Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; *Senyawa Sejenis B Glimepirid BPFI* $C_{16}H_{21}N_3O_4S$, 351,42; *Senyawa Sejenis C Glimepirid BPFI* $C_{18}H_{23}N_3O_6S$ 409,46.

Perubahan
Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Perubahan
Uji Disolusi
UJI 1

Dapar fosfat Timbang 0,58 g *kalium fosfat monobasa P* dan 8,86 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, larutkan dalam air hingga 1000 mL, atur pH hingga 7,8 dengan penambahan asam fosfat 10% atau natrium hidroksida 1 N.

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat*

Alat tipe 2: 75 rpm

KEMENTERIAN KESEHATAN

Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti pada *Penetapan kadar.*

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glimepirid BPFI,* larutkan dalam campuran *asetonitril P* dan air (90:10) hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per mL. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda, campur. Pipet 15 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, campur. Kadar akhir larutan lebih kurang 0,75 µg per mL.

Larutan uji Ambil lebih kurang 10 mL alikot, masukkan ke dalam tabung sentrifuga. Sentrifus selama 5 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Pipet 3 mL beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm atau 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ yang terlarut dengan rumus:

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

r_U *dan* r_S berturut-turut adalah respons puncak glimepirid dalam *Larutan uji dan Larutan baku;* C_S adalah kadar *Glimepirid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah glimepirid dalam mg per mL tablet sesuai yang tertera pada etiket; *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi,* 900 mL*; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji.*

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

KEMENTERIAN KESEHATAN

UJI 2 *[Catatan Jika sediaan memenuhi uji ini maka dicantumkan memenuhi syarat Disolusi Uji 2]*

Dapar fosfat Buat campuran 250 mL larutan kalium fosfat monobasa 0,2 N dan 233 mLnatrium hidroksida 0,2 N, encerkan dengan air hingga 1000 mL, atur pH hingga 7,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau natrium hidroksida 0,2 M.

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar Buat larutan *amonium asetat* dengan kadar 4,0 g per L. Atur pH hingga 5,3 dengan penambahan *asam asetat P.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P - Larutan dapar* (1:1), saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Glimepirid BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,22 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar (L/1000). *L* adalah jumlah dalam mg per tablet sesuai dengan yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot menggunakan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase Glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak glimepirid dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_s adalah kadar *Glimepirid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku,*

KEMENTERIAN KESEHATAN

L adalah jumlah glimepirid dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi,* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3 *[Catatan Jika sediaan memenuhi uji ini maka dicantumkan memenuhi syarat Disolusi Uji 3]*

Media disolusi: 900 mL *Dapar Fosfat,* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 20 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa*, larutkan dalam air hingga kadar 1,36 g per L~~iter~~. Atur pH hingga 7,0 ± 0,05 dengan penambahan natrium hidroksida 10%.

Fase gerak Larutan dapar - asetonitril P (675:325), saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Glimepirid BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,22 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar (L/1000 mg per mL). *L* adalah jumlah dalam mg per tablet sesuai dengan yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot menggunakan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ yang terlarut dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak glimepirid dalam *Larutan uji dan Larutan baku;* C_s adalah kadar *Glimepirid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku, L* adalah jumlah glimepirid dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi,* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Simpan larutan yang mengandung Glimepirid tidak lebih dari 24 jam].*

Fase gerak dan *Pengencer* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Glimepirid BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL dan timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawa Sejenis B Glimepirid BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Glimiperid BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet 5 mL *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam tabung sentrifuga 50 mL. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar Glimepirid lebih kurang 0,1 mg per mL, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Sonikasi pada suhu tidak lebih dari 20° selama 5 sampai 10 menit, dan aduk sesekali, sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4 mm x 25 cm atau 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 atau 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur:* Resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirid dan senyawa sejenis C glimepirid tidak kurang dari 4 dan simpangan baku relatif puncak glimepirid pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, perbandingan "*signal-to-noise*", tidak kurang dari 10.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Suntikkan (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang 2 kali waktu retensi puncak glimepirid, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis B Glimepirid	0,2	1,3	2,5
Senyawa Sejenis C Glimepirid	0,3	1,0	0,5
Glimepirid	1,0	1,0	-
Cemaran lain	-	1,0	0,5
Total cemaran (tidak termasuk senyawa sejenis B Glimepirid)	-	-	1,0
Jumlah semua cemaran, termasuk senyawa sejenis B Glimepirid	-	-	3,5

Abaikan puncak yang kurang dari 0,1%.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Simpan larutan yang mengandung Glimepirid tidak lebih dari 24 jam].*

Fase gerak Larutkan 0,5 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 500 mL air, atur pH hingga 2,1-2,7 dengan penambahan *asam fosfat 10%*, tambahkan 500 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Pengencer Campuran *asetonitril P* - air (9:1).

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan mengandung *Glimepirid BPFI*, *Senyawa Sejenis B Glimepirid BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Glimiperida BPFI* dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL, 0,02 mg per mL dan 0,02 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glimepirid BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai untuk memperoleh kadar 0,1 mg per mL, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Tambahkan air lebih kurang 10% volume labu. Kocok hingga semua tablet larut. Tambahkan *asetonitril P* lebih kurang 70% volume labu, dan goyangkan. Sonikasi pada suhu tidak lebih dari 20° selama 5 sampai 10 menit dan aduk sesekali. Diamkan larutan hingga suhu ruang, tambahkan *asetonitril P* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm, untuk identifikasi B gunakan detektor foto "*dioda Array"* pada 200-340 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm atau 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* Resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirid dan senyawa sejenis C glimepirid tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak glimepirid tidak lebih dari 2,0. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B glimepirid, senyawa sejenis C glimepirid dan glimepirid berturut-turut lebih kurang 0,25; 0,35 dan 1,0. Lakukan identifikasi puncak glimepirid dan senyawa sejenis sesuai dengan waktu retensi relatif].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung persentase glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dalam tiap tablet dengan rumus:

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

C_S adalah kadar *Glimepirid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar glimepirid dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah mg per tablet yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak glimepirid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

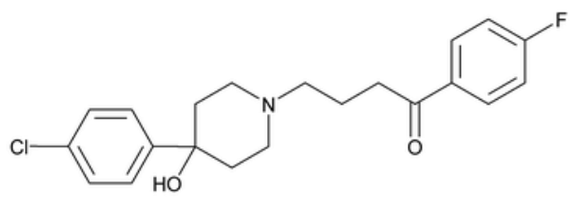
KEMENTERIAN KESEHATAN

Tambahkan persyaratan

Penandaan Jika tidak menggunakan uji *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji *Disolusi* yang digunakan

HALOPERIDOL

Haloperidol



Perubahan

4-[4-(4-klorofenil)-4-hidroksipiperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)butan-1-on [52-86-8]

$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ BM 375,87

Haloperidol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Serbuk amorf atau serbuk mikrohablur; putih hingga agak kekuningan. Larutan jenuh bereaksi netral terhadap lakmus.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Haloperidol BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Haloperidol BPFI,* $C_{32}H_{36}Cl_2N_2O_3$;567,55. *Senyawa Sejenis B Haloperidol BPFI*, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$;375,87.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* atau menggunakan reflektansi total teratenuasi (RTA), menunjukkan

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Cemaran organik.*

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 155°; lakukan penetapan terhadap zat kering dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

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

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis A Haloperidol Tidak lebih dari 1,0%.

Pelarut Buat campuran *asam klorida P* (1 dalam 100) dan *isopropil alkohol P* (10:90).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Haloperidol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 800 dan 8 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 335 nm, terhadap blangko *isopropil alkohol P* yang mengandung 10 mL larutan *asam klorida encer P* (1 dalam 100) per 100 mL larutan. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku.*

Hilangkan persyaratan

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

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P.* (konfirmasi ke BPOM, usulan diganti dengan residual solvent tidak ada dalam acuan monografi USP 2023)

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti

KEMENTERIAN KESEHATAN

tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan dibuat segar, dan lindungi Larutan yang mengandung Haloperidol dari cahaya].*

Larutan A Buat larutan *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* 17 g per L, dalam air. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P.* Saring dan awaudarakan.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang masing-masing sejumlah *Haloperidol BPFI, Senyawa Sejenis A Haloperidol BPFI,* dan *Senyawa Sejenis B Haloperidol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 10 mg per mL, 20 µg per mL dan 20 µg per mL. *[Catatan Senyawa sejenis A Haloperidol hanya digunakan untuk identifikasi].*

Larutan sensitivitas Timbang sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm yang berisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL/menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	90	10
2	90	10
17	50	50
22	50	50

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak haloperidol dengan senyawa sejenis B haloperidol tidak kurang dari 3,0. *[Catatan Waktu retensi relatif semua puncak seperti tertera pada Tabel].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal-to-noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan*

KEMENTERIAN KESEHATAN

baku, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

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

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respon puncak haloperidol dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar haloperidol dalam mg per mL *Larutan uji*; dan F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B Haloperidol	0,9	1,4	0,3
Haloperidol	1,0	-	-
Senyawa sejenis A Haloperidol	1,6	1,0	0,2
Cemaran lain yang tidak spesifik	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,5

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi Larutan yang mengandung Haloperidol dari cahaya].*

Larutan A Buat larutan *kalium dihidrogen fosfat P,* 6,8 g per L dalam air. Atur pH hingga pH 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P.* Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P.* Saring dan awaudarakan.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang masing-masing sejumlah *Haloperidol BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Haloperidol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per mL dan 0,02 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 247 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	45	55
6	45	55
12	25	75
14	25	75
15	45	55
21	45	55

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak haloperidol dengan senyawa sejenis B haloperidol tidak kurang dari 1,5. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B haloperidol dan haloperidol berturut-turut lebih kurang 0,85 dan 1,0].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak haloperidol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam mg per mL *Larutan*

KEMENTERIAN KESEHATAN

baku; C_U adalah kadar haloperidol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

TABLET HALOPERIDOL

Haloperidol Tablets

Tablet Haloperidol mengandung Haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Haloperidol BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Haloperidol BPFI;* $C_{32}H_{36}Cl_2N_2O_3$;567,55. *Senyawa Sejenis B Haloperidol BPFI*; $C_{21}H_{23}ClFNO_2$;375,87.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti pada *Penetapan kadar.*

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

Larutan uji Pipet alikot, saring menggunakan penyaring yang sesuai.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi haloperidol, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji dan Larutan baku;* C_s adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah jumlah haloperidol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi,* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *asam perklorat P* 0,1% dalam air. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P.* Saring dan awaudarakan.

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

Pengencer Campuran *Larutan A-Larutan B* (50:50).

Larutan kesesuaian sistem Timbang masing-masing sejumlah *Haloperidol BPFI Senyawa Sejenis A Haloperidol BPFI,* dan *Senyawa Sejenis* B *Haloperidol*

KEMENTERIAN KESEHATAN

BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 mg per mL; 0,02 mg per mL dan 0,003 mg per mL.

Larutan sensitivitas Timbang sejumlah *Haloperidol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* lebih kurang 50-75% volume labu dan sonikasi selama tidak kurang dari 15 menit. Aduk selama lebih kurang 15 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar haloperidol lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	70	30
5	70	30
25	50	50
33	30	70
35	30	70
36	70	30
40	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* Perbandingan puncak senyawa sejenis B haloperidol terhadap lembah antara puncak senyawa sejenis B haloperidol dan puncak haloperidol tidak kurang dari 50. *[Catatan Waktu retensi relatif semua puncak seperti tertera pada Tabel, puncak yang tereluasi dengan waktu retensi relatif 1,37 adalah 4-[cis-4-(4-klorofenil)-4-hidroksi-1-oksido1-piperidinil]-1-(4-fluorofenil)-1-butanon].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal-to-noise*" tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan

KEMENTERIAN KESEHATAN

ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respon puncak *Haloperidol BPFI* dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar haloperidol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
4-(4-klorofenil)-4-hidroksi piperidin	0,19	-
Asam 4-fluorobenzoat	0,47	-
Senyawa sejenis B Haloperidol	0,96	-
Haloperidol	1,0	-
Haloperidol N-oksida	1,15	0,2
Senyawa sejenis A Haloperidol	1,95	-
4-kloro-4′-fluorobutirofenon	2,20	-
Cemaran lain yang tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	1,0

[Catatan Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%]

Perubahan

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

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P*, 6,8 gram dalam 1000 mL air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar* (60:40). Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg haloperidol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 60 mL *Fase gerak*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, untuk *Identifikasi B* gunakan detektor "*diode array*" 200-400 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi haloperidol, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dalam tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak haloperidol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_s adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; Cu* adalah kadar haloperidol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

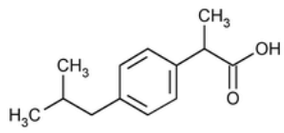
Perubahan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

IBUPROFEN

Ibuprofen



(±)-2-(p-Isobutilfenil)asam propionat [15687-27-1]

(±)Campuran [58560-75-1]

$C_{13}H_{18}O_2$ BM 206,28

Ibuprofen mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{13}H_{18}O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; berbau khas lemah.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan kloroform; sukar larut dalam etil asetat; praktis tidak larut dalam air.

Perubahan

Baku pembanding *Ibuprofen BPFI*; tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI,* $C_{12}H_{16}O$; 176,25.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 4000) dalam *natrium hidroksida 0,1 N,* dengan daya serap pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 dan 273 nm, dihitung terhadap zat anhidrat: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hilangkan persyaratan

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

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air yang diatur pH nya hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P-asetonitril P* (1340:680), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah ibuprofen dan valerofenon, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm, kolom 4 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° ± 0,5°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan puncak ibuprofen tidak kurang dari 2,0 dan waktu retensi relatif valerofenon dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 5 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

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

r_i adalah respons masing-masing puncak cemaran selain puncak pelarut dan puncak utama; r_T adalah jumlah respons seluruh puncak, selain puncak pelarut.

Perubahan

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,1%. Menggunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen,* seperti

KEMENTERIAN KESEHATAN

yang diperoleh dari *Penetapan kadar,* hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen, $C_{12}H_{16}O$, dalam zat dengan rumus:

$$10.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen dengan valerofenon yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen.*

Perubahan

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

Fase gerak Larutkan 4,0 g *asam kloroasetat P* dalam 400 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P*, tambahkan 600 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah valerofenon, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,35 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 12 mg per mL.

Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda, larutan ini mengandung *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* lebih kurang 0,012 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif baku internal dan ibuprofen berturut-turut lebih kurang 1,4 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ibuprofen dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan

KEMENTERIAN KESEHATAN

kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan masing-masing puncak tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

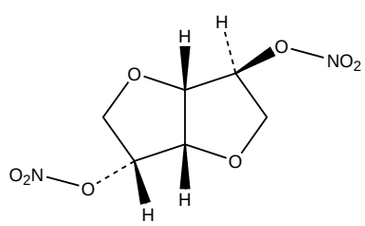
$$100C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ISOSORBID DINITRAT ENCER

Diluted Isosorbide Dinitrate



1,4:3,6-Dianhidro-D-glusitol dinitrat [87-33-2]

$C_6H_8N_2O_8$ BM 236,14

Perubahan

Isosorbid Dinitrat Encer adalah campuran kering isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dengan laktosa, manitol atau zat tambahan lain yang inert untuk keamanan

KEMENTERIAN KESEHATAN

penanganan. Dapat mengandung hingga 1,0% penstabil yang sesuai, seperti amonium fosfat. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, $C_6H_8N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Biasanya mengandung lebih kurang 25% isosorbid dinitrat.

[Perhatian Hati-hati dalam penanganan isosorbid dinitrat yang tidak diencerkan, karena sangat mudah meledak dan dapat meledak pada benturan atau panas berlebih. Dalam jumlah sedikitpun harus diisolasi.]

Pemerian Serbuk putih gading; tidak berbau.

Perubahan

Baku pembanding *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*; campuran 25% isosorbid dinitrat dengan laktosa dalam basis yang sesuai. Campuran isosorbid dinitrat dan laktosa monohidrat; Simpan dalam wadah tertutup rapat. Terlindung dari panas berlebih dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 50 mg isosorbid dinitrat ke dalam penyaring kaca masir berpori sedang, alirkan *aseton P*, 3 kali, tiap kali sejumlah 5 mL. Uapkan kumpulan ekstrak pada suhu tidak lebih dari 35°, dengan mengalirkan udara secara hati-hati dan keringkan residu dalam hampa udara di atas *kalsium klorida P* pada suhu ruang selama 16 jam: spektrum serapan inframerah larutan residu dalam *kloroform P* (1 dalam 40), menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI.*

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *kalsium klorida P* pada suhu ruang selama 16 jam.

Hilangkan persyaratan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* yang setara dengan lebih kurang 30 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10 mL m*etanol P* dan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* hingga 60% dari volume labu, sonikasi dan kocok sesekali untuk melarutkan. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar isosorbid dinitrat lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 7,5 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,375 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah isosorbid dinitrat encer setara dengan 37,5 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 5 mL *metanol P* dan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* hingga 60% dari volume labu, sonikasi dan kocok sesekali untuk melarutkan. Diamkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar isosorbid dinitrat lebih kurang 750 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan *"signal-to-noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi seperti tertera pada tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 75 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak isosorbid dinitrat dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar

isosorbid dinitrat dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar isosorbid dinitrat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Isosorbid mononitrat	0,15	0,61	0,15
Isosorbid mononitrat	0,21	0,61	0,15
Isosorbid dinitrat	1,0	-	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	1,0

Abaikan respons cemaran kurang dari 0,05%.

Perubahan

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

Larutan A Campuran air- *metanol P* (94:6). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Campuran air- *metanol P* (50:50). Saring dan awaudarakan.

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

Pengencer Campuran air- *metanol P* (85:15).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*setara dengan lebih kurang 25 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10 mL *metanol P* dan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* hingga 60% dari volume labu, sonikasi dan kocok sesekali hingga larut. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar isosorbid dinitrat lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 25 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10 mL *metanol P* dan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* hingga 60% dari volume labu, sonikasi dan kocok sesekali hingga larut. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar isosorbid dinitrat lebih kurang 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom

KEMENTERIAN KESEHATAN

4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5-µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 3 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	100	0
2,5	100	0
18,0	60	40
18,1	0	100
20,5	0	100
21,0	100	0
26	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 75 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung persentase isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$ dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar isosorbid dinitrat dari *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar isosorbid dinitrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET DIKLOFENAK KALIUM

Diclofenac Potassium Tablets

Tablet Diklofenak Kalium mengandung diklofenak kalium, $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diklofenak Kalium BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* $C_{14}H_9Cl_2NO$; 278,13).

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan usus buatan LP* (tanpa enzim)

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 60 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diklofenak Kalium BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji*. Encerkan dengan *Media disolusi* jika perlu. Saring larutan melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm. Hitung persentase diklofenak kalium, $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$, terlarut dengan rumus:

$$900\left(\frac{C_S}{L}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)100$$

KEMENTERIAN KESEHATAN

C_S adalah kadar *Diklofenak Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah jumlah dalam mg diklofenak kalium per tablet yang tertera pada etiket; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*;

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Hilangkan persyaratan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan pada suhu 105° ± 2° selama 3 jam.

Hilangkan persyaratan

Kalium Tidak kurang dari 2,40% dan tidak lebih dari 2,94%; tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dihitung terhadap jumlah teoritis kalium.

Baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *kalium klorida P*, masukkan ke dalam krus leburan kuarsa.

Zat uji Timbang saksama sejumlah tidak kurang dari 5 tablet (untuk tablet yang mengandung 50 mg diklofenak kalium), masukkan ke dalam krus leburan kuarsa.

Blangko Buat pengenceran larutan kalsium klorida 10% (1 dalam 50).

Larutan uji Masukkan krus berisi *baku, zat uji* dan *blangko* ke dalam tanur, pijarkan pada suhu 550° selama 8 jam untuk pengabuan. Tambahkan 1,0 mL *asam hidroklorida pekat P* dan 1,0 mL *asam nitrat pekat P* ke dalam masing-masing krus yang telah didinginkan. Panaskan masing-masing krus di atas lempeng pemanas untuk melarutkan residu. Pindahkan isi masing-masing krus secara kuantitatif tanpa disaring ke dalam labu tentukur 100-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet masing-masing 1 mL larutan tersebut masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 2,0 mL larutan cesium klorida 10% ke dalam masing–masing labu tentukur, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang emisi 766,5 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan nyala api udara-*asetilena P* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. Buat kurva serapan *Larutan uji* terhadap kadar kalium. Hitung persentase bobot kalium dalam tiap tablet.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Diklofenak Kalium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,001 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* hingga 80% volume labu, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar diklofenak kalium lebih kurang 1,0 mg per mL. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,22 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali gunakan detektor 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal-to-noise"* tidak kurang dari 10 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_s}{Cu}\right) \times 100$$

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_s adalah kadar Senyawa Sejenis A *Diklofenak BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; Cu* adalah kadar diklofenak kalium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_s}{CU}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dalam *Larutan uji; rs* adalah respons puncak *Diklofenak Kalium BPFI* dalam *Larutan baku;* C_s adalah kadar *Diklofenak Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; Cu* adalah kadar

KEMENTERIAN KESEHATAN

diklofenak kalium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Oksindol	0,4	-
Diklofenak	1,0	-
Senyawa sejenis D Diklofenak (analog bromo diklofenak)	1,04	-
Senyawa sejenis A Diklofenak	1,48	0,5
Analog Diklofenak alkohol	1,55	-
Analog Diklofenak benzaldehid	1,81	-
Cemaran lain yang tidak spesifik	-	0,5
Total cemaran	-	1,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *amonium asetat P* dengan kadar 0,7708 g per L. Atur pH hingga 5,3 dengan penambahan *asam asetat P*. Saring menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2 µm. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Asetonitril P. Saring dan awaudarakan.

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

Pengencer Campuran air-*asetonitril P* (50:50).

[*Catatan* Lindungi *Larutan baku* dan *Larutan uji* dari cahaya].

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diklofenak Kalium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* hingga 80% volume labu, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,22 µm.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, untuk identifikasi B gunakan detektor "diode array" 190-400 nm dan kolom 2,0 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,9 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° . Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0,00	70	30
0,50	70	30
8,50	5	95
10,00	5	95
10,01	70	30
14,00	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase diklofenak kalium, $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_s}{CU}\right) \times 100$$

r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak diklofenak kalium dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_s adalah kadar *Diklofenak Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar diklofenak kalium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket

Perubahan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

KALSIUM FOSFAT DIBASA ANHIDRAT
Kalsium Hidrogen Fosfat Anhidrat
Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate

Kalsium fosfat (1:1) [7757-93-9]
Asam fosfat, garam kalsium (1:1)
$CaHPO_4$ BM 136,06

Perubahan
Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5% kalsium fosfat dibasa anhidrat ($CaHPO_4$).

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau dan tidak berasa. Stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; tidak larut dalam alkohol; larut dalam *asam hidroklorida 3 N* dan *asam nitrat 2 N.*

Perubahan
Baku pembanding *Natrium Fluorida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi
A. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 10 mL *asam hidroklorida 2 N* dengan penghangatan, tambahkan 2,5 mL *amonia LP* tetes demi tetes dengan pengocokan, kemudian tambahkan 5 mL *amonium oksalat LP*: terbentuk endapan putih.
B. *Larutan amonium molibdat* Larutkan 21,2 g *amonium molibdat P* dalam air untuk membuat 200 mL larutan 10%. Larutan dibuat segar.
Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 5 mL *asam nitrat encer.* Hangatkan larutan pada suhu 70° dan tambahkan 2 mL *Larutan amonium molibdat*: terbentuk endapan kuning amonium fosfomolibdat.

Perubahan
Sisa pemijaran <301> Antara 6,6% dan 8,7%; lakukan pemijaran pada lebih kurang 1 g zat pada suhu 800° sampai 825° hingga bobot tetap.

Karbonat Campurkan 1,0 g zat dengan 5 mL *air bebas karbondioksida P*, segera tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*: tidak terjadi gelembung gas.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,25%.

Larutan baku Pada 0,70 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, tambahkan 6 mL *asam nitrat encer LP* dan encerkan dengan air hingga 50 mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,20 g zat, larutkan dan encerkan dengan 20 mL air, tambahkan 13 mL *asam nitrat encer LP,* jika perlu hangatkan perlahan sampai larut. Encerkan dengan air hingga 100 mL, jika perlu saring. Gunakan 50 mL sebagai *Larutan uji.*

Prosedur Tambahkan masing-masing sejumlah 1 mL *perak nitrat LP* pada *Larutan baku* dan *Larutan uji.* Aduk dan biarkan selama 5 menit terlindung dari cahaya langsung. Bandingkan opalesensi pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*, amati dari atas atau tegak lurus dengan latar belakang hitam. Kekeruhan *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku.*

Perubahan

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,5%;

Larutan baku Pada 1,0 mL *asam sulfat 0,010 N*, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida encer LP* dan encerkan dengan air hingga 50 mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,5 g zat, larutkan dan encerkan dengan 5 mL air, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida encer LP,* jika perlu hangatkan perlahan sampai larut. Encerkan dengan air hingga 100 mL, jika perlu saring. Pada 20 mL larutan ini, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida encer*, encerkan dengan air hingga 50 mL

Prosedur Tambahkan masing-masing sejumlah 2 mL *barium klorida LP* pada *Larutan baku* dan *Larutan uji.* Aduk dan biarkan selama 10 menit. Bandingkan kekeruhan putih pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*, amati dari atas atau tegak lurus dengan latar belakang hitam. Kekeruhan *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku.*

Arsen <321**>** *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; larutkan 1,0 g zat dalam 25 mL *asam hidroklorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 55 mL: Larutan memenuhi uji *Batas Arsen* tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N*, seperti tertera pada *Prosedur*.

Barium Didihkan 500 mg zat dalam 10 mL air, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P* tetes demi tetes, aduk pada setiap penambahan. Biarkan dingin

KEMENTERIAN KESEHATAN

dan saring jika perlu, tambahkan pada filtrat 2 mL *kalium sulfat LP*: Tidak terbentuk kekeruhan selama 10 menit.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 30 bpj; buat larutan uji sebagai berikut: hangatkan 1,3 g zat dengan 3 mL *asam hidroklorida 3 N* sampai tidak lagi melarut, encerkan dengan air hingga volume 50 mL dan saring.

Zat tak larut dalam asam Tidak lebih dari 0,2%; larutkan 5,0 g zat dalam campuran 40 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P* dengan mendidihkan hati-hati selama 5 menit, dinginkan, kumpulkan zat yang tidak larut dalam kertas saring bebas abu, cuci dengan air sampai air cucian terakhir tidak memberikan reaksi *Klorida* (tidak terbentuk kekeruhan dengan penambahan *perak nitrat LP*). Pijarkan residu dan kertas saring bebas abu pada suhu 600 ± 50°. Bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Perubahan

Fluorida Tidak lebih dari 50 bpj *[Catatan Siapkan dan simpan semua larutan dalam wadah plastik.]*

Dapar Timbang sejumlah *natrium sitrat dihidrat P*, larutkan dalam air hingga kadar 294 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Fluorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,1052 mg per mL. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 50 mL *Dapar*, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung 100 µg ion fluorida.

Larutan uji Timbang 2,0 g zat, masukkan ke dalam gelas piala berisi pengaduk magnetik berlapis plastik, tambahkan 20 mL air dan 2,0 mL *asam hidroklorida P* dan aduk sampai larut. Tambahkan 50,0 mL *Dapar* dan air secukupnya hingga volume 100 mL.

Sistem elektroda Lakukan seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071>. Gunakan elektroda penunjuk ion fluorida khusus dan elektroda pembanding perak-perak klorida yang dihubungkan pada pH meter yang mampu mengukur potensial dengan reprodusibilitas minimum ± 0,2 mV.

Garis respons baku Masukkan 50,0 mL *Dapar* dan 2,0 mL *asam hidroklorida P* ke dalam gelas piala dan tambahkan air hingga 100 mL. Masukkan pengaduk magnetik berlapis plastik, celupkan elektroda ke dalam larutan, aduk selama 15 menit dan baca potensial dalam mV. Lanjutkan pengadukan dan pada setiap

KEMENTERIAN KESEHATAN

interval 5 menit tambah 100, 100, 300 dan 500 µL *Larutan baku*, baca potensial 5 menit setelah tiap penambahan, buat gambar kurva logaritma kumulatif kadar ion fluorida (0,1; 0,2; 0,5 dan 1,0 µg per mL) terhadap potensial dalam mV.

Prosedur Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam *Larutan uji*, aduk selama 5 menit dan baca potensial dalam mV. Ukur potensial dan garis baku respons, tetapkan kadar C dalam µg per mL, dari ion fluorida dalam *Larutan uji*. Hitung jumlah fluorida dalam bpj dalam kalsium fosfat dibasa anhidrat dengan rumus:

$$\frac{V \times C}{W}$$

V adalah volume *Larutan uji* dalam mL; *C* adalah kadar ion fluorida, ditetapkan dari *Garis respon baku* pada *Larutan uji* dalam µg per mL; dan *W* adalah bobot kalsium fosfat dibasa anhidrat dalam g *Larutan uji*.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Titrasi langsung* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

Dapar Timbang 53,5 g *amonium klorida P*, masukkan kedalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan sejumlah air. Tambahkan 570 mL *amonium hidroksida P*. Encerkan dengan air sampai tanda. pH larutan adalah 10,7.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Larutkan dalam 12 mL *asam hidroklorida encer P*, jika perlu dengan bantuan pemanasan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Buat campuran 20 mL air yang mengandung 1,2 mL *asam hidroklorida encer*.

Prosedur Pipet 20 mL *Larutan uji* ke dalam larutan yang berisi 25 mL *dinatrium edetat 0,02 M LV*, 50 mL air dan 5 mL *Dapar*. Tambahkan 25 mg *hitam eriokrom T P-natrium klorida LP* dan titrasi kelebihan dinatrium edetat dengan *zink sulfat 0,02 M LV*. Lakukan penetapan *Blangko*. Hitung persentase kalsium fosfat dibasa anhidrat, $CaHPO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{[(V_B - V_s) \times M \times F]}{W} \times 100$$

V_B adalah volume *zink sulfat 0,02 M LV* dalam mL yang digunakan dalam penetapan *Blangko*; V_S adalah volume *zink sulfat 0,02 M LV* dalam mL yang digunakan untuk *Larutan uji*; *M* adalah molaritas dalam mmol per mL *zink sulfat 0,02 M LV*; *F* adalah faktor ekivalensi, 136,06 mg per mmol dan *W* adalah bobot zat dalam 20,0 mL *Larutan uji,* dalam mg.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Tidak ada kondisi penyimpanan khusus.

KARBOKSIMETILSELULOSA NATRIUM

Carboxymethylcellulose Sodium

Garam selulosa karboksimetil eter natrium

[9004-32-4]

Karboksimetilselulosa Natrium adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 9,5% natrium (Na) dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Serbuk atau granul putih sampai krem; higroskopik, mudah terdispersi dalam air untuk membentuk larutan koloidal.

Perubahan

Kelarutan Tidak larut etanol, eter, dan sebagian besar pelarut organik lain.

Identifikasi

Larutan uji Tambahkan 1 g zat pada 50 mL air sambil diaduk hingga terdispersi homogen. Lanjutkan pengadukan hingga diperoleh larutan jernih dan gunakan larutan ini untuk pengujian sebagai berikut:

A. Encerkan 1 mL *Larutan uji* dengan 1 mL air dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 5 tetes *1-naftol LP*. Miringkan tabung dan tuangkan 2 mL *asam sulfat P* dengan hati-hati melalui dinding tabung: terjadi warna merah ungu pada bidang batas antara dua lapisan.

B. Pada 5 mL *Larutan uji*, tambahkan 5 mL *barium klorida LP*: terbentuk endapan halus putih.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Hilangkan Persyaratan

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj; tambahkan 1 mL larutan *hidroksilamina hidroklorida P* (1 dalam 5) ke dalam larutan residu.

Perubahan

Penetapan kekentalan <1051> Tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari yang tertera pada etiket untuk kadar larutan tidak kurang dari 2%; tidak kurang dari 75,0% dan tidak lebih dari 140,0% dari yang tertera pada etiket untuk kadar larutan kurang dari 2%; Tetapkan kekentalan zat dalam air sesuai kadar yang tertera pada etiket. Timbang saksama sejumlah zat yang tidak dikeringkan yang bila dilarutkan setara dengan 200 g larutan zat, sesuai kadar yang dinyatakan. Tambahkan zat sedikit demi sedikit sambil diaduk ke dalam lebih kurang 180 mL air dalam botol bermulut lebar yang telah ditara. Lanjutkan pengadukan dengan cepat hingga seluruhnya basah. Tambahkan air secukupnya hingga berat 200 g, biarkan sambil sekali-kali diaduk hingga larut sempurna. Ukur kekentalan pada suhu 25° ± 0,2° menggunakan viskometer rotasi, sistem mencapai kesetimbangan sebelum pembacaan akhir.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 80 mL *asam asetat glasial P*, panaskan di dalam tangas air mendidih selama 2 jam, dinginkan hingga suhu ruang dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 2,299 mg Na

KEMENTERIAN KESEHATAN

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket mencantumkan kekentalan dalam larutan yang dinyatakan konsentrasinya.

KRIM KETOKONAZOL
Ketoconazole Cream

Krim ketokonazol adalah ketokonazol dalam basis krim yang sesuai. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan
Baku pembanding *Ketokonazol BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin dan berventilasi baik. *Cemaran Ketokonazol BPFI [Catatan Mengandung Cemaran 1, Cemaran 2 dan Cemaran D.]*

Perubahan
Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

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

Perubahan
Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan peralatan gelas aktinik rendah. Simpan larutan pada suhu 4°]*

Larutan A Buat campuran *asetonitril P- ammonium asetat 0,05 M* (25:75), atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *ammonium asetat 0,05 M* yang telah diatur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P-asetonitril P* (20:80), saring dan awaudarakan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Pengencer Campuran air-*metanol P* (2:98)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 30 mg ketokonazol, tambahkan 50 mL *metanol P*, sonikasi untuk melarutkan, tambahkan 2 mL air. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* hingga 100,0 mL. Dinginkan larutan pada tangas es selama 1 jam dan saring.

Larutan pembanding Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Cemaran Ketokonazol BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm, untuk *Identifikasi B* gunakan detektor "*diode array*" pada panjang gelombang 220-400 nm. Kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *end-capped polar-embeded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "*autosampler*" pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)	Eluasi
0-5	85	15	isokratik
5-10	85→76	15→24	gradien linier
10-20	76→52	24→48	gradien linier
20-21	52→0	48→100	gradien linier
21-22	0	100	isokratik
22-23	0→85	100→15	gradien linier
23-28	85	15	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak cemaran 1 dan cemaran 2 tidak kurang dari 1,5; perbandingan "*signal to noise*" cemaran 2 tidak kurang dari 40. *[Catatan Waktu retensi ketokonazol lebih kurang 17 menit, waktu retensi relatif terhadap ketokonazol dari cemaran 2, cemaran 1 dan cemaran D berturut-turut lebih kurang 0,35; 0,40 dan 0,6].*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Lakukan identifikasi puncak pada *Larutan uji* berdasarkan waktu retensi relative terhadap ketokonazol. Respons puncak cemaran 1 pada *Larutan uji* tidak lebih dari 2,5 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%)*;* respons puncak cemaran D pada *Larutan uji* tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,4%); respons puncak lain pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak utama dari *Larutan pembanding* (0,2%); total cemaran lain pada *Larutan uji* tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (1,0%). Abaikan puncak cemaran yang kurang dari setengah kali puncak utama *Larutan pembanding* (0,1%).

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan peralatan gelas aktinik rendah. Simpan larutan pada suhu 4°]*

Larutan A, Larutan B, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 30 mg ketokonazol, tambahkan 50 mL *metanol P,* kocok selama 45 menit, sonikasi selama 10 menit, tambahkan 2 mL air. Biarkan dingin dan encerkan dengan *metanol P* hingga 100 mL. Dinginkan larutan pada suhu 5° selama 1 jam dan saring. Pipet 1 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dalam krim dengan rumus:

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

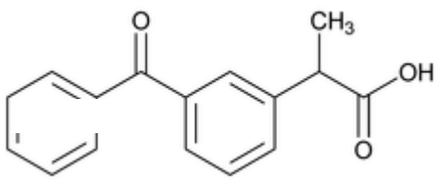
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ketokonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ketokonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*;

C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KETOPROFEN

Ketoprofen



Asam (±)-m-Benzoilhidratropik [22071-15-4]

$C_{16}H_{14}O_3$ BM 254,28

Ketoprofen mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{14}O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak atau hampir tidak berbau.

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

Perubahan

Baku pembanding *Ketoprofen BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis D Ketoprofen BPFI*; $C_{15}H_{12}O_2$; 224,26.

Identifikasi

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

B. Serapan larutan zat (1 dalam 100.000) dalam *metanol P*-air (3:1) menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 258 nm.. Berbeda tidak lebih dari 3%, dihitung terhadap zat yang sudah dikeringkan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Jarak lebur <1021> *Metode I* antara 92,0° dan 97,0°.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

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

Rotasi jenis <1081> Antara +1° dan -1°, lakukan penetapan menggunakan 10 mg zat per mL dalam *etanol dehidrat P.*

Hilangkan Persyaratan

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

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Dapar Larutkan 68,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,5 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-Dapar* (55:43:2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang masing-masing sejumlah *Ketoprofen BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ketoprofen BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 5 µg per mL dan 1,5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketoprofen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara senyawa sejenis D Ketoprofen dan ketoprofen

KEMENTERIAN KESEHATAN

tidak kurang dari 7,0; efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak ketoprofen tidak kurang dari 2.250 lempeng teoritis dan faktor ikutan untuk puncak ketoprofen tidak lebih dari 2,0. [*Catatan Waktu retensi relatif ketoprofen dan senyawa sejenis D Ketoprofen (3-asetilbenzofenon) berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6*]. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 7 kali waktu retensi ketoprofen dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_s}{Cu}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak *Ketoprofen* BPFI dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ketoprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hilangkan persyaratan

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

Dapar pH 3,5 Larutkan 68,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur hingga pH 3,5 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,5 asetonitril P*-air (2:43:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah tertentu *Ketoprofen BPFI* dan 3-benzoil benzoat encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar berturut-turut 0,01 mg dan 5 µg per mL. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketoprofen BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* sehingga diperoleh kadar lebih kurang 2 µg per mL. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya].*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk asam 3-benzoilbenzoat dan ketoprofen berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R,* antara asam 3-benzoilbenzoat dan ketoprofen tidak kurang dari 4; efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak ketoprofen, tidak kurang dari 2250 lempeng teoritis dan faktor ikutan untuk puncak ketoprofen tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 7 kali waktu retensi ketoprofen, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus yang sama.

$$10.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Ketoprofen BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku*; *W* adalah berat dalam mg ketoprofen dalam *Larutan uji;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran selain puncak utama ketoprofen yang diperoleh dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak utama ketoprofen dari *Larutan baku*.

Hilangkan persyaratan

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

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 25 mL *etanol P*. Tambahkan 25 mL air dan beberapa tetes *merah fenol LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang telah dibakukan dengan baku primer asam benzoat. Lakukan penetapan blangko jika perlu lakukan koreksi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

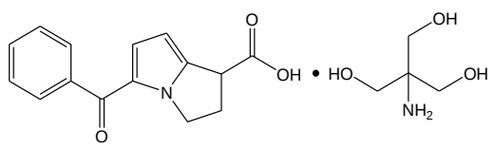
Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 25,43 mg $C_{16}H_{14}O_3$

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KETOROLAK TROMETAMIN

Ketorolac Tromethamine



(±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirolizin-1-asam karboksilik, campur dengan 2-amino-2-(hidroksimetil) -1,3-propanadiol (1:1) [74103-07-4]

$C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$ BM 376,40

Ketorolak Trometamin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan metanol; sukar larut dalam etanol, etanol mutlak dan tetrahidrofuran; praktis tidak larut dalam aseton, diklorometan, toluen, etilasetat, dioksan, heksan, butilalkohol dan asetonitril.

Perubahan

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPFI,* Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketorolak Trometamin BPFI.*

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

C. *Uji trometamin* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *diklorometana P-aseton P-asam asetat glasial P* (95:5:2).

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam campuran *diklorometana P-metanol P* (2:1) hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah ketorolak trometamin, larutkan dan encerkan dalam campuran *diklorometana P-metanol P* (2:1) hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *ninhidrin P* 30 mg per mL dalam *etanol P* yang dibuat segar dan panaskan lempeng pada suhu 150° selama lebih kurang 2 hingga 5 menit: bercak kuning dengan batas merah muda sampai ungu *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071**>** Antara 5,7 dan 6,7; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121**>** Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

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

Hilangkan persyaratan

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

Hilangkan persyaratan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,1% untuk analog 1-keto ketorolak atau analog 1-hidroksi ketorolak; tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran lain dan tidak lebih dari 1,0% untuk jumlah semua cemaran. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* selama tiga kali waktu retensi ketorolak dan ukur respons semua puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat, dengan rumus:

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

F adalah faktor respons masing-masing puncak cemaran relatif terhadap ketorolak; r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak cemaran dan puncak utama ketorolak; nilai F untuk analog 1-keto ketorolak, analog1-hidroksi ketorolak, puncak cemaran dengan waktu retensi relatif 0,5 dan 0,66 terhadap ketorolak berturut-turut adalah 0,52; 0,67; 2,2 dan 0,91.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan dari pengaruh cahaya.]*

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

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 3 kali waktu retensi ketorolak, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam ketorolak trometamin dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_T adalah jumlah seluruh respons puncak dari *Larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Cemaran yang memiliki waktu retensi relatif 0,54	0,54	2,2	0,5
Ketorolak-1-hidroksi analog	0,63	0,67	0,1
Cemaran yang memiliki waktu retensi relatif 0,66	0,66	0,91	0,5
Ketorolak-1-keto analog	0,89	0,52	0,1
Cemaran lain yang tidak spesifik	-	1,0	0,5
Ketorolak trometamin	1,0	1,0	-
Total cemaran	-	-	1,0

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Dapar Larutkan 5,75 g *amonium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Buat campuran *Dapar-tetrahidrofuran P* (70:30), saring dan awaudarakan.

Pengencer Buat campuran air-*tetrahidrofuran P* (70 :30).

Larutan kesesuaian sistem Masukkan 100 mL air, 100 mL *diklorometana P*, 30 mg *Ketorolak Trometamin BPFI* dan 1 mL *asam hidroklorida* 1 N ke dalam corong pisah 250 mL. Tutup, kocok dan biarkan lapisan terpisah. Pindahkan lapisan bawah diklorometana ke dalam labu kaca borosilikat bersumbat dan buang lapisan atas. Paparkan lapisan diklorometana pada sinar matahari langsung selama 10 sampai 15 menit. Pipet 1 mL ke dalam vial. Uapkan pada udara terbuka atau dengan aliran gas *nitrogen P* hingga kering. Tambahkan 1 mL *Pengencer* dan aduk hingga larut. *[Catatan Larutan ini disimpan pada lemari pendingin dan dapat digunakan selama kromatogram yang diperoleh seperti tertera pada Prosedur sesuai dengan kromatogram dari identifikasi puncak analog*

KEMENTERIAN KESEHATAN

1-keto ketorolak dan analog 1-hidroksi ketorolac dan pengukuran resolusi antara analog 1-keto ketorolak dan ketorolak.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 313 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm dan pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur* resolusi, *R*, antara analog 1-keto ketorolak dan ketorolak tidak kurang dari 1,5 *[Catatan Waktu retensi relatif analog ketorolak 1-hidroksi, analog ketorolak 1-keto, dan ketorolak berturut-turut adalah lebih kurang 0,63; 0,89 dan 1,0. Jika perlu lakukan penyesuaian hingga waktu retensi ketorolac antara 8-12 menit].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

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

Hitung–persentase ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$ dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

KEMENTERIAN KESEHATAN

INJEKSI KETOROLAK TROMETAMIN

Ketorolac Tromethamine Injection

Injeksi Ketorolak Trometamin adalah larutan steril ketorolak trometamin. Mengandung ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPFI,* Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Ketorolak BPFI;* $C_{19}H_{22}N_2O_5$; 358,39. *Senyawa sejenis B Ketorolak BPFI;* $C_{14}H_{13}NO_2$; 227,26. *Senyawa sejenis C Ketorolak BPFI;* $C_{14}H_{11}NO_2$; 225,24. dan *Senyawa sejenis D Ketorolak BPFI*; $C_{14}H_{13}NO$; 211,26. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak ketorolak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,8 unit Endotoksin FI per mg ketorolak trometamin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas.*

pH <1071> Antara 6,9 dan 7,9.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.].*

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, *Senyawa Sejenis A Ketorolak BPFI*, *Senyawa Sejenis B Ketorolak BPFI*, *Senyawa Sejenis C Ketorolak BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ketorolak BPFI*, masukkan kedalam labu tentukur terpisah yang sesuai. Tambahkan ke dalam tiap labu *metanol-P* sejumlah 4% dari volume labu. Sonikasi dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar *Ketorolak Trometamin BPFI*, *Senyawa Sejenis A Ketorolak BPFI*, *Senyawa Sejenis B Ketorolak BPFI*, *Senyawa Sejenis C Ketorolak BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ketorolak BPFI* masing-masing 0,10 mg per mL.

Larutan baku Pipet *Larutan baku persediaan* masing-masing *Ketorolak Trometamin BPFI*, *Senyawa Sejenis A Ketorolak BPFI*, *Senyawa Sejenis B Ketorolak BPFI*, *Senyawa Sejenis C Ketorolak BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ketorolak BPFI*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah larutan injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar setara dengan 0,2 mg per mL ketorolak trometamin.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara senyawa sejenis C dan ketorolak tidak kurang dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,8% untuk masing-masing puncak. *[Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A ketorolak, senyawa sejenis B ketorolak, senyawa sejenis C ketorolak dan senyawa sejenis D ketorolak dalam injeksi dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A ketorolak, senyawa sejenis B ketorolak, senyawa sejenis C ketorolak dan senyawa sejenis D ketorolak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_s adalah kadar masing-masing senyawa sejenis dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam injeksi dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran lain dalam *Larutan uji; rs* adalah respons puncak ketorolak dalam *Larutan baku;* C_s adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Ketorolak	0,4	0,20
Senyawa sejenis B Ketorolak	0,6	0,5
Senyawa sejenis C Ketorolak	0,8	0,5
Ketorolak	1,0	-
Senyawa sejenis D Ketorolak	2,1	0,20
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,20
Total cemaran	-	1,50

[Catatan Abaikan cemaran yang kurang dari 0,05%]

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (55:44:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar setara dengan lebih kurang 0,05 mg per mL Ketorolak trometamin

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, untuk *Identifikasi B* gunakan detektor foto "*dioda Array*" pada 200-600 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak ketorolak tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ketorolak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang terkendali, terlindung cahaya.

TABLET KLOMIFEN SITRAT
Clomiphene Citrate Tablets

Tablet Klomifen Sitrat mengandung klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Klomifen Sitrat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI*; $C_{26}H_{29}NO.HCl$; 407,98.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Perubahan

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida* 0,1 N hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm. Hitung persentase klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times D \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji,* jika ada*; V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; *L* adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [*Catatan Gunakan peralatan gelas aktinik rendah untuk semua larutan*].

Dapar Campuran air-*asetonitril P-dietilamin P* (60:40:0,8). Atur pH hingga 6,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *Dapar*-air (90:10), saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *Dapar*, saring dan awaudarakan.

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

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 12,5 mg *Klomifen Sitrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan,* dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* berturut-turut lebih kurang 1,25 mg per mL dan 0,028 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Dapar* hingga 50% volume labu dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda, dan saring menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45-µm, buang 5 mL filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 1,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 2,6 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	100	0
3,0	100	0

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
23,0	0	100
33,0	0	100
33,5	100	0
40,0	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis A klomifen dihitung dari garis dasar terhadap tinggi lembah antara puncak senyawa sejenis A klomifen dan klomifen tidak kurang dari 15. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk kedua puncak isomer-E dan isomer-Z tidak lebih dari 5,0% *[Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; r_S adalah jumlah respons puncak isomer-E klomifen dan isomer-Z klomifen dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klomifen sitrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Analog benzofenon klomifen	0,10	0,51	1,0
Analog keto klomifen	0,31	1,0	1,0
Senyawa sejenis A klomifen	0,87	1,0	2,0
Isomer-Z klomifen	0,97	-	-

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Isomer-E klomifen	1,00	-	-
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	1,0
Total cemaran	-	-	2,5

Perubahan

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

Fase gerak Campuran *metanol P*-air-*trietilamin P* (55:45:0,3), saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* dan *Klomifen Sitrat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* dan *Klomifen Sitrat BPFI* berturut-turut lebih kurang 0,002 mg per mL dan 0,05 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

*Larutan uji persediaa*n Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klomifen sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 50 mL *Fase gerak*, aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 30 menit. Keluarkan pengaduk magnetik dari dalam labu, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan saring. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar klomifen sitrat lebih kurang 0,05 mg per mL. Saring dan buang 10 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan untuk *Identifikasi B* gunakan detektor "*diode array*" dengan rentang 190-400 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L26* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A klomifen dan isomer-Z tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, *R*, antara isomer-Z dan isomer-E tidak kurang dari 1,5 *[Catatan Waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A*

KEMENTERIAN KESEHATAN

klomifen, isomer-Z dan isomer-E berturut-turut lebih kurang 0,9; 1,0; dan 1,2]. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom untuk isomer-E tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk isomer-E tidak lebih dari 3,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk kedua isomer-E dan isomer-Z tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ dalam tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak isomer-E klomifen dan isomer-Z klomifen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klomifen sitrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik dan pada suhu ruang terkendali, terlindung dari cahaya, panas, dan kelembaban.

TABLET KLONAZEPAM

Clonazepam Tablets

Tablet Klonazepam mengandung Klonazepam, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Klonazepam BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis A Klonazepam BPFI* (*3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril*, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ BM 315,72); simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa sejenis B Klonazepam BPFI* (*2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon;* $C_{13}H_9ClN_2O_3$ BM 276,68); simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji untuk Identifikasi* sesuai dengan *Larutan baku untuk Identifikasi* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

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

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air yang telah diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-asetonitril P* (40:30:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klonazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar *Klonazepam BPFI L*/900 mg per mL, *L* adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot, encerkan dengan *Media disolusi* jika diperlukan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klonazepam, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ yang terlarut dengan rumus:

KEMENTERIAN KESEHATAN

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klonazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; L adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Klonazepam BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,1 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara senyawa sejenis A klonazepam dan senyawa sejenis B klonazepam tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [*Catatan Waktu retensi relatif cemaran seperti tertera pada Tabel*]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Klonazepam BPFI* dalam *Larutan baku*; *Cs* adalah kadar *Klonazepam BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klonazepam dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons Relatif	Batas (%)
Cemaran yang tidak diketahui*	0,7	0,41	0,8
Klonazepam	1,0	-	-
Senyawa sejenis A Klonazepam	2,2	0,54	0,4
Senyawa sejenis B Klonazepam	2,5	1,1	1,0
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran**	-	-	0,5

Abaikan puncak cemaran lebih kecil dari 0,1%.

*jika ada

**Cemaran yang tidak diketahui dengan waktu retensi relatif 0,7, senyawa sejenis A klonazepam, dan senyawa sejenis B klonazepam tidak termasuk dalam penghitungan total cemaran.

Perubahan

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

Dapar–Timbang saksama lebih kurang 6,6 gram *amonium fosfat dibasa P*, masukkan dalam labu tentukur 1000 mL. Tambahkan air sampai lebih kurang 95% volume labu dan atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat P* 1 N atau *natrium hidroksida 1 N LP*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *Dapar-metanol P-tetrahidrofuran P* (60:52:13), saring dan awaudarakan.

Pengencer Campuran air-*metanol P-tetrahidofuran P* (60:52:13).

Larutan kesesuaian sistem Timbang masing-masing sejumlah *Senyawa Sejenis A Klonazepam BPFI*, *Senyawa Sejenis B Klonazepam BPFI*, dan *Klonazepam BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku untuk Identifikasi Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Klonazepam BPFI* lebih kurang 40 µg per mL. [*Catatan Gunakan larutan ini untuk Identifikasi A*].

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg klonazepam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 75 mL *Pengencer* dengan sonikasi hingga larut. Dinginkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, saring, buang beberapa mL filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan uji untuk Identifikasi Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar klonazepam lebih kurang 40 µg per mL. [*Catatan Gunakan larutan ini untuk Identifikasi A*].

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan untuk *Identifikasi A* gunakan detektor "*diode array*" dengan rentang 220-400 nm, kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A klonazepam dan senyawa sejenis B klonazepam tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 3 kali waktu retensi klonazepam dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klonazepam, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klonazepam BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klonazepam dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

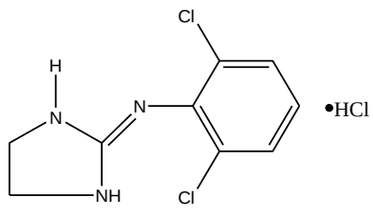
KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

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

KLONIDIN HIDROKLORIDA

Clonidine Hydrochloride



2-[(2,6-Diklorofenil)imino]imidazolidina monohidroklorida [4205-91-8]

$C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ BM 266,55

Perubahan

Klonidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Baku pembanding *Klonidin Hidroklorida BPFI*. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Klonidin BPFI*; $C_{11}H_{11}Cl_2N_3O$; 272,13.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* atau menggunakan reflektansi total teratenuasi (RTA) menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klonidin Hidroklorida BPFI.*

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

C. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

KEMENTERIAN KESEHATAN

Susut pengeringan <1121>Tidak lebih dari 0,5%, lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

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

Hilangkan persyaratan

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

Fase gerak Buat campuran *toluen P-dioksan P- etanol anhidrat P- amonium hidroksida P* (10:8:2:1).

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

Larutan uji Larutkan 200 mg zat dalam *metanol P* dan encerkan hingga 2,0 mL.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar larutan 100 mg per mL.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* secara bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji, Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, dan lakukan pengeringan pada suhu 100° selama 1 jam. Masukkan lempeng ke dalam bejana berisi larutan encer *natrium hipoklorit P* yang mengandung klorin 0,5%, dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, keringkan dalam lemari asam dengan aliran udara selama 1 jam dan semprot dengan *kanji kalium iodida LP*: nilai R_F bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.* Besar dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji,* tidak lebih intensif dari *Enceran larutan baku* (0,1%) dan jumlah intensitas seluruh bercak tidak lebih dari 0,2%.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI*, *Senyawa Sejenis A Klonidin BPFI* dan 2,6-dikloroanilin, larutkan dalam *Asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI*, *Senyawa Sejenis A Klonidin BPFI* dan 2,6-dikloroanilin masing-masing lebih kurang 0,6 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI*, *Senyawa Sejenis A Klonidin BPFI* dan 2,6-dikloroanilin masing-masing lebih kurang 0,06 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan *Fase gerak* hingga 60% volume labu, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung 1,5 mg per mL klonidin hidroklorida.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 150 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara senyawa sejenis A klonidin dan 2,6-dikloroanilin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. *[Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti yang tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal to noise"* untuk klonidin, senyawa sejenis A klonidin dan 2,6-dikloroanilin tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam Kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang 6 kali waktu retensi klonidin. Hitung persentase senyawa sejenis A klonidin dan 2,6-dikloroanilin dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran senyawa sejenis A klonidin atau 2,6-dikloroanilin dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis A klonidin atau 2,6-dikloroanilin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Klonidin BPFI* atau 2,6-dikloroanilin dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klonidin hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* sesuai dengan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran tidak spesifik dalam zat dengan rumus:

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

r_i adalah respons puncak cemaran tidak spesifik dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak klonidin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klonidin hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* sesuai dengan bobot yang ditimbang.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Klonidin	1,0	-
Senyawa sejenis A Klonidin	2,5	0,1
2,6-Dikloroanilin	3,3	0,1
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,1
Total cemaran	-	0,2

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,04%

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan trietilamin dalam air hingga diperoleh kadar 1,0 mL per Liter.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan *Larutan A* (32:68). Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *asam fosfat P.* Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 3 kali waktu retensi klonidin, dan ukur respons puncak

KEMENTERIAN KESEHATAN

utama. Hitung persentase klonidin hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, dalam zat dengan rumus:

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

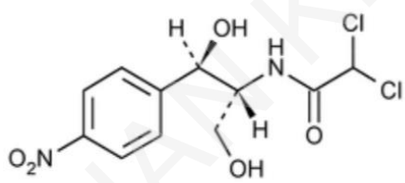
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klonidin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klonidin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali

KLORAMFENIKOL

Chloramphenicol



D-treo-(-)-2,2-Dikloro-N-[ß-hidroksi-a-(hidroksimetil)-p-nitrofenetil]asetamida

[56-75-7]

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ BM 323,13

Kloramfenikol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$.

Pemerian Hablur halus berbentuk jarum atau lempeng memanjang; Putih hingga putih kelabu atau putih kekuningan; Larutan praktis netral terhadap *lakmus P;* stabil dalam larutan netral atau larutan agak asam.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam propilen glikol, dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat*

KEMENTERIAN KESEHATAN

pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

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

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153°.

Perubahan

Rotasi optik <1081> Rotasi jenis: Antara +17,0° dan +20,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,25 g zat yang tidak dikeringkan dalam 25 mL *etanol mutlak P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air 25 mg per mL.

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera kloramfenikol untuk pembuatan injeksi: tidak lebih dari 0,2 unit *Endotoksin FI* per mg kloramfenikol.

Perubahan

Sterilitas <71> Jika pada etiket dinyatakan bahwa kloramfenikol steril: Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan penyaringan membran seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang di uji menggunakan 1 g zat.

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kloramfenikol, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 10 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 10 mg per mL (*Larutan A*).

Enceran Larutan baku Buat pengenceran *Larutan baku* dari *Larutan A* dalam *metanol P* secara kuantitatif hingga kadar 100 µg per mL (*Larutan B*) dan 50 µg per mL (*Larutan C*).

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji, Larutan A, Larutan B* dan *Larutan C* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi campuran fase gerak *kloroform P-metanol P-asam asetat glasial P* (79:14:7) hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng biarkan fase gerak menguap, amati di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* kecuali bercak utama, tidak lebih besar ukurannya atau tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan B* (1%) dan jumlah intensitas seluruh bercak kecuali bercak utama *Larutan uji* dibanding jumlah intensitas bercak utama *Larutan B* dan *Larutan C*: tidak lebih dari 2%.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-asam asetat glasial P* (55:45:0,1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* bila perlu encerkan bertahap hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*:

KEMENTERIAN KESEHATAN

efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan tinggi puncak jika dinyatakan respons puncak]. Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji,* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2{,}5C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi atau sediaan steril lain, pada etiket harus dinyatakan steril atau diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi atau sediaan steril lain.

NATRIUM LAURIL SULFAT

Sodium Lauryl Sulfate

Natrium monododesil sulfat [151-21-3]

Perubahan

Natrium lauril sulfat adalah campuran dari natrium alkil sulfat, sebagian besar mengandung natrium lauril sulfat, $C_{12}H_{25}NaO_4S$. Mengandung tidak kurang dari 85,0% natrium alkil sulfat dihitung sebagai natrium lauril sulfat $C_{12}H_{25}NaO_4S$.

Pemerian Hablur, kecil, berwarna putih atau kuning muda; agak berbau khas.

Kelarutan Mudah larut dalam air; membentuk larutan opalesen.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Baku pembanding *Natrium Lauril Sulfat BPFI;* Lakukan pengerjaan ditempat kering. Simpan pada suhu di bawah 30°. Setelah dibuka, simpan dalam deksikator.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* atau menggunakan reflektansi total teratenuasi *(RTA)*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Natrium Lauril Sulfat BPFI.*

B. Natrium

Larutan kalium piroantimonat. Timbang 2 g *kalium piroantimonat P* tambahkan 100 mL air. Didihkan larutan lebih kurang 5 menit, segera dinginkan dan tambahkan 10 mL larutan *kalium hidroksida P* (3 dalam 20). Diamkan selama 24 jam, dan saring.

Timbang sejumlah 2,5 g zat, masukkan ke dalam krus silika atau platina, dan tambahkan 2 mL *asam sulfat 10 N*. Panaskan diatas tangas air, lalu pindahkan ke atas api terbuka dengan naikan suhu secara perlahan. Selanjutnya pijarkan dalam tanur pada suhu 600 ± 25°. Lanjutkan pemijaran sampai semua partikel hitam hilang. Dinginkan, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat 2 N*, dan pijarkan kembali. Tambahkan beberapa tetes *amonium karbonat LP*, lakukan penguapan sampai kering, dan pijarkan kembali. Dinginkan, larutkan residu dalam 50 mL air, aduk. Ke dalam 2 mL larutan ini, tambahkan 4 mL *Larutan kalium piroantimonat.* Jika perlu, gosok bagian dalam tabung reaksi dengan batang kaca: terbentuk hablur berwarna putih

C. Sulfat

Asamkan larutan zat (1 dalam 10) dengan *asam hidroklorida LP* dan didihkan selama 20 menit, tidak terbentuk endapan. Tambahkan *barium klorida LP*: terbentuk endapan putih.

Perubahan

Kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 100 mL air, tambahkan 0,1 mL *merah fenol LP*, dan titrasi dengan *asam hidroklorida 0,10 N*: diperlukan tidak lebih dari 0,5 mL untuk netralisasi.

Hilangkan persyaratan

KEMENTERIAN KESEHATAN

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Hilangkan persyaratan

Logam berat *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj.

Perubahan

Natrium klorida Kandungan campuran natrium klorida dan natrium sulfat tidak lebih dari 8,0%.

Larutan natrium fluoresein Larutkan 0,2 g *natrium fluoresein P* dalam air hingga 100 mL.

Asam nitrat encer Encerkan 105 mL *asam nitrat P* dengan air hingga 1000 mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Prosedur Pada 50 mL *Larutan uji*, netralkan dengan *Asam nitrat encer* menggunakan kertas lakmus sebagai indikator, tambahkan 5,0 mL *natrium klorida 0,1 N* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* sambil diaduk kuat untuk mendispersikan perak klorida, (gunakan indikator 2 tetes *Larutan natrium fluorescein*), hingga terjadi kekeruhan pertama dengan perubahan warna larutan dari kuning-hijau menjadi jingga hingga kuning. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 mg NaCl

Perubahan

Natrium sulfat Kandungan campuran natrium klorida dan natrium sulfat tidak lebih dari 8,0%.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Prosedur Ke dalam 10 mL *Larutan uji*, tambahkan 100 mL *etanol P* dan panaskan pada suhu mendekati titik didih selama 2 jam. Saring dengan penyaring berbahan gelas atau porselen dengan porositas 4–10 µm selagi panas, dan bilas dengan 100 mL *etanol P* mendidih. Larutkan endapan dengan membilas dalam 150 mL air, masukkan bilasan ke dalam gelas kimia. Tambahkan 10 mL *asam hidroklorida encer LP*, panaskan hingga mendidih, tambahkan 25 mL *barium klorida LP*, dan diamkan semalam. Kumpulkan endapan dengan menyaring melalui penyaring dengan porositas maksimum 16

KEMENTERIAN KESEHATAN

µm dan bilas dengan air hingga bilasan terakhir tidak menunjukkan opalesensi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*. Keringkan endapan, pijarkan antara 500° dan 600° dengan menaikkan suhu secara bertahap hingga bobot tetap, dan timbang sebagai barium sulfat ($BaSO_4$; 233,39).

Jumlah (mg) natrium sulfat (Na_2SO_4) = jumlah (mg) barium sulfat ($BaSO_4$) × 0,6086

Perubahan

Alkohol tidak tersulfatasi Timbang saksama lebih kurang 10 g zat, larutkan dalam 100 mL air, dan tambahkan 100 mL *etanol P,* pindahkan larutan ke dalam corong pisah dan ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 50 mL *petroleum eter P*. Jika terbentuk emulsi dapat ditambahkan *natrium klorida P* untuk memisahkan kedua lapisan. Bilas kumpulan ekstrak petroleum eter tiga kali, tiap kali dengan 50 mL air, dan keringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P*. Saring ekstrak petroleum eter ke dalam gelas piala yang sudah ditara, uapkan di atas tangas air hingga bau petroleum eter tidak tercium lagi, keringkan pada suhu 105° selama 30 menit, dinginkan dan timbang. Bobot residu tidak lebih dari 4,0% dari bobot natrium lauril sulfat.

Alkohol total Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 800 mL dan tambahkan 150 mL air, 50 mL *asam hidroklorida P* dan beberapa butir batu didih. Pasang kondensor refluks, panaskan hati-hati untuk menghindari terjadinya busa yang melimpah dan didihkan selama lebih kurang 4 jam. Dinginkan labu, bilas kondensor dengan *eter P*, kumpulkan eter dalam labu dan pindahkan isinya ke dalam corong pisah 500 mL, bilas labu dengan *eter P* dua kali dan tambahkan bilasan ke corong pisah. Ekstraksi larutan 2 kali, tiap kali dengan 75 mL *eter P*, uapkan kumpulan ekstrak eter dalam gelas piala yang sudah ditara di atas tangas uap, keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit, dinginkan dan timbang. Residu yang menunjukkan alkohol total, tidak kurang dari 59,0% dari bobot natrium lauril sulfat digunakan.

Tambahkan persyaratan

Kadar natrium alkil sulfat

Larutan campuran dimidium bromida – biru sulfan Larutkan secara terpisah 0,5 g dimidium bromida dan 0,25 g biru sulfan dalam 30 mL larutan panas *etanol P* 10% dalam air, campur kedua larutan, dan encerkan dengan larutan panas

KEMENTERIAN KESEHATAN

etanol P 10% dalam air hingga 250 mL. Masukkan 20 mL larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer berisi 20 mL *asam sulfat P* 14% yang telah diencerkan dengan 250 mL air. Encerkan dengan air hingga 500 mL.

Benzetonium klorida 0,004 M LV Timbang saksama lebih kurang 1,792 g benzetonium klorida yang sebelumnya telah dikeringkan pada 100 - 105° hingga bobot tetap, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Lakukan pembakuan dengan salah satu cara berikut:

1. *Titik akhir secara visual* Larutkan 0,350 g benzetonium klorida dalam 30 mL *asam asetat glasial P* dan tambahkan 6 mL *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dalam *asam asetat glasial P*, menggunakan 0,05 mL *kristal violet LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

   Tiap mL asam perklorat 0,1 N LV
   setara dengan 44,81 mg $C_{27}H_{42}ClNO_2$.

   Hitung molaritas larutan volumetrik dari kandungan benzetonium yang telah dikeringkan
2. *Titik akhir secara potensiometrik* Pipet 2 mL *natrium tetrafenilboron 0,02 M* yang telah dibakukan, masukkan ke dalam labu titrasi, tambahkan 50 mL air dan 1 mL *natrium hidroksida 1 N*. Titrasi dengan *Benzetonium klorida 0,004 M* menggunakan elektroda surfaktan yang sesuai untuk surfaktan non ionik.

$$M = \frac{mL\ NaB(C_6H_5)_4\ \times\ M\ NaB(C_6H_5)_4}{ml\ benzentonium\ klorida}$$

   [Catatan Dapat digunakan prosedur pembakuan lain.]

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 1,15 g zat, larutkan dalam air, jika perlu dengan dihangatkan, dan encerkan dengan air hingga 1000,0 mL. Campur 20,0 mL larutan dengan 15 mL *metilen klorida P* dan 10 mL *Larutan campuran dimidium bromida – biru sulfan*. Titrasi dengan *benzetonium klorida 0,004 M LV*, kocok kuat dan biarkan lapisan memisah setiap kali penambahan titran, hingga warna merah muda pada lapisan metilen klorida seluruhnya berubah menjadi biru keabuan.

Tiap mL benzetonium klorida 0,004 M LV
setara dengan 1,154 mg $C_{12}H_{25}NaO_4S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET NIKOTINAMIDA

Tablet Niasinamida

Nicotinamide Tablets

Tablet Nikotinamida mengandung Nikotinamida, $C_6H_6N_2O$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Nikotinamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan pada suhu antara 2° dan 8°, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,1 g nikotinamida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 25 mL *etanol mutlak P*, kocok selama 15 menit, saring dan uapkan filtrat hingga kering pada tangas air. Spektrum serapan inframerah residu menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nikotinamida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar* yang diukur pada jarak 230 hingga 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 262 nm dan dua bahu pada 258 nm dan 269 nm.

C. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg nikotinamida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 50 mL air, kocok dan saring. Pipet 2 mL filtrat, tambahkan 2 mL *sianogen bromida LP* dan 3 mL larutan *anilin P* 2,5%, kocok: terjadi warna kuning.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

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

Fase gerak Campuran air-*etanol P*-*kloroform P* (10:45:48).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,1 g nikotinamida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 15 mL *etanol mutlak P*, kocok, saring dan uapkan hingga kering pada tangas air. Larutkan residu hingga larut sempurna dengan 1 mL *etanol mutlak P*.

Larutan pembanding Buat enceran *Larutan uji* dengan *etanol mutlak* P 1 dalam 400.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* F_{254} (silika gel 60 F_{254}). Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga 10 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: intensitas masing-masing bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak pada *Larutan pembanding* (0,25%).

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg nikotinamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda dan saring. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nikotinamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 262 nm. Hitung persentase nikotinamida, $C_6H_6N_2O$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan nikotinamida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nikotinamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar nikotinamida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

INJEKSI ONDANSETRON

Ondansetron Injection

Injeksi ondansetron adalah larutan steril ondansetron hidroklorida atau ondansetron dalam *Air untuk Injeksi* yang dibuat dengan penambahan asam

KEMENTERIAN KESEHATAN

hidroklorida. Dapat mengandung dapar dan/atau zat pengatur tonisitas yang sesuai. Mengandung ondansetron hidroklorida setara dengan ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Ondansetron Hidroklorida BPFI;* merupakan bentuk dihidrat, tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI;* $C_{14}H_{13}NO$; 211,26. *Senyawa Sejenis G Ondansetron;* $C_{17}H_{17}N_3O$; 279,34. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Perubahan

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat.

Tambahkan persyaratan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,3 dan 4,0.

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Hilangkan persyaratan

KEMENTERIAN KESEHATAN

Senyawa Sejenis D Ondansentron Tidak lebih dari 0,12%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis D Ondansentron* dalam *Ondansetron Hidroklorida.*

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis D ondasentron dalam injeksi dengan rumus:

$$(r_U / r_S)\ (C_S / C_A)\ (2{,}5/V)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar senyawa sejenis D ondansentron dalam µg per mL *Larutan baku*; C_A adalah kadar ondansetron dalam mg per mL injeksi, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*; V adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis G Ondansetron BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 mg per mL dan 0,002 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan sensitivitas Timbang saksama masing-masing sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,001 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak ondansetron dan senyawa sejenis G ondansetron tidak kurang dari 2,0 *[Catatan Waktu retensi relatif pada Tabel 1 disediakan sebagai informasi yang dapat membantu dalam penentuan puncak.].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise*" puncak ondansetron tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis D ondansetron dalam injeksi dengan rumus:

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

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis D ondansetron dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ondansetron dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ondansetron dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ondansetron dalam mg per mL *Larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif masing-masing

KEMENTERIAN KESEHATAN

cemaran seperti pada *Tabel 2*; M_{r1} adalah bobot molekul ondansetron, 293,37; M_{r2} adalah bobot molekul ondansetron hidroklorida anhidrat, 329,83.

Tabel 1

Nama	Waktu Retensi Relatif
Imidazol	0,28
Senyawa sejenis F ondansetron	0,33
Senyawa sejenis A ondansetron	0,94
Ondansetron	1,00
Senyawa sejenis G ondansetron	1,04
Senyawa sejenis C ondansetron	1,1
Senyawa sejenis D ondansetron	1,2

Tabel 2

Nama	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A ondansetron	1,0	0,2
Senyawa sejenis C ondansetron	1,5	0,2
Senyawa sejenis D ondansetron	-	0,12
Cemaran lain yang tidak spesifik	1,0	0,2
Total cemaran	-	0,5

Abaikan puncak cemaran lain kurang dari 0,1%

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *natrium fosfat monobasa anhidrat* 2,4 g per L dan larutan *natrium 1-heptansulfonat P* 0,6 g per L, dalam air. Atur pH larutan hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,5 N*. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan.

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

Pengencer Buat campuran *asetonitril P* dan air (30:70). Pada setiap liter larutan, tambahkan 1 mL *asam format P*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm, untuk identifikasi B gunakan detektor foto *"diode array"* 200-400 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "*autosampler*" pada 15°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	95	5
5	95	5
8	80	20
25	35	65
27	30	70
33	30	70
35	95	5
40	95	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) x\ 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ondansetron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ondansetron dalam mg per mL *Larutan uji*; M_{r1}

KEMENTERIAN KESEHATAN

adalah bobot molekul ondansetron, 293,37; M_{r2} adalah bobot molekul ondansetron hidroklorida anhidrat, 329,83.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu antara 2° dan 30°, terlindung cahaya.

LARUTAN ORAL ONDANSETRON
Ondansetron Oral Solution

Larutan Oral Ondansetron adalah larutan ondansetron hidroklorida dalam pembawa yang sesuai. Mengandung Ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, tidak kurang dari 95,0 % dan tidak lebih dari 105,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan
Baku pembanding *Ondansetron Hidroklorida BPFI;* merupakan bentuk dihidrat, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI. Senyawa Sejenis C Ondansetron BPFI. Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI.*

Identifikasi

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

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etil asetat P-metanol P- amonium hidroksida P* (90:50:40:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Encerkan sejumlah larutan oral dengan campuran *metanol P*-air (50:50) hingga kadar ondansetron lebih kurang 0,2 mg per mL.

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

Perubahan
Perhitungan mikroba <52> dan **Uji mikroba spesifik** <53> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^2 koloni per g, mengandung *Enterobacteriaceae* tidak

KEMENTERIAN KESEHATAN

lebih dari 10 koloni per g, dan Angka kapang dan khamir tidak lebih dari 50 koloni per g. Uji terhadap *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,3 dan 4,0.

Senyawa sejenis D Ondansetron Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,02 N*, atur pH hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa-asetonitril P* (80:20), saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 µg per mL dan 2 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar ondansetron lebih kurang 0,8 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 328 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D ondansetron dan senyawa sejenis C ondansetron tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk senyawa sejenis D ondansetron tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis D ondansetron dalam larutan oral dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis D ondansetron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_A adalah kadar ondansetron dalam µg per mL larutan oral yang diperoleh pada *Penetapan kadar*; *D* adalah faktor pengenceran larutan oral dalam *Larutan uji*.

Perubahan

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

Larutan kalium fosfat monobasa Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,02 N*, atur pH hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa-asetonitril P* (80:20), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 90 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 90 µg dan 20 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral setara lebih kurang 45 mg ondansetron hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A ondansetron dan ondansetron tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. *[Catatan Waktu retensi relatif ondansetron dan senyawa sejenis A ondansetron berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,1]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram

KEMENTERIAN KESEHATAN

dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran organik dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_A}\right) \times \left(\frac{1}{V}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times \frac{293{,}36}{329{,}83} \times 10.000$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran organik dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak ondansetron dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* bentuk anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_A adalah kadar ondansetron dalam mg per mL larutan oral; *F* adalah faktor respons relatif cemaran organik seperti yang tertera pada *Tabel*; *V* adalah volume dalam mL larutan oral yang digunakan; *293,36* dan *329,83* berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif (F)	Batas (%)
Senyawa sejenis D Ondansetron*	0,34	-	0,1
Imidazol	0,40	0,46	0,2
2-Metil imidazol	0,53	0,54	0,2
Des-C-metil ondansetron hidroklorida	0,62	0,76	0,2
N-desmetil ondansetron maleat	0,83	0,73	0,2
Senyawa sejenis A Ondansetron	1,2	0,81	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total (termasuk Senyawa sejenis D Ondansetron)	-	-	0,5

*ditetapkan dari batas senyawa sejenis D ondansetron

Perubahan

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

Larutan kalium fosfat monobasa Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,02 N*, atur pH hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa-asetonitril P* (80:20), saring dan awaudarakan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 90 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 90 µg dan 20 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 9 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10.* Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A ondansteron dan ondansteron tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A ondansteron dan ondansteron berturut-turut lebih kurang 1,1 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, dalam tiap mL larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C}{V}\right) \times \frac{293{,}36}{329{,}83} \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* bentuk anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL larutan oral yang digunakan; *293,36* dan *329,83* berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

UJI IDENTIFIKASI UMUM <291>

Perubahan

Berikut ini cara uji yang sering digunakan untuk identifikasi zat yang tertera dalam Farmakope.

[Catatan Uji ini tidak dimaksudkan untuk dilakukan terhadap campuran zat, kecuali jika dinyatakan demikian.]

Prosedur dalam uji identifikasi umum merupakan rujukan dalam monografi untuk identifikasi zat dan komponennya. Setiap asam, basa, atau pereaksi lain yang digunakan dalam prosedur ini tidak boleh mengganggu hasil uji. Volume dapat disesuaikan secara proporsional kecuali dinyatakan lain. Semua uji merupakan perkiraan jumlah, kecuali dinyatakan lain.

Teknik instrumen yang dijelaskan dalam uji identifikasi umum dapat digunakan sebagai pengganti uji identifikasi kimia. Teknik instrumen yang disebutkan dalam lampiran ini belum mencakup keseluruhan teknik, dan teknik lain, seperti resonansi magnet inti, elektroda selektif-ion, dan inframerah dekat, dapat digunakan sebagai pengganti uji identifikasi kimia jika sesuai dan telah divalidasi.

Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, jika dilakukan uji identifikasi kimia untuk ion tertentu, maka semua prosedur uji kimia untuk ion tersebut harus dipenuhi. Jika dilakukan uji identifikasi menggunakan instrumen, maka hanya diperlukan satu teknik instrumen untuk ion tersebut.

UJI IDENTIFIKASI KIMIA

Hilangkan persyaratan

Alkaloid Larutkan beberapa mg zat yang diuji dalam 5 mL air, asamkan dengan *asam hidroklorida 2 N*, dan tambahkan 1 mL *kalium iodobismutat asetat LP*: segera terbentuk endapan jingga atau merah jingga.

Aluminium

A. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* ke dalam larutan garam aluminium: terbentuk endapan berupa gel putih yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N* berlebih.

B. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* atau *natrium sulfida LP* ke dalam larutan garam aluminium: terbentuk endapan berupa gel putih yang larut dalam *natrium hidroksida 1 N* atau *natrium sulfida LP* berlebih.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Amonium Tambahkan 0,2 g magnesium oksida ke dalam larutan uji, alirkan udara dan arahkan gas yang keluar tepat di bawah permukaan larutan indikator yang telah disiapkan sebelumnya dengan mencampur 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dan 0,05 mL *merah metil LP2*. Jika terdapat amonium, warna larutan indikator berubah menjadi kuning. Setelah mengarahkan gas ke dalam larutan indikator untuk jangka waktu yang cukup lama, tambahkan 1 mL *natrium kobaltinitrit LP* yang disiapkan segar ke dalam larutan indikator. Terbentuk endapan berwana kuning.

Antimon Tambahkan *hidrogen sulfida LP* ke dalam larutan senyawa antimon(III) yang sudah diasamkan dengan *asam hidroklorida P:* terbentuk endapan jingga antimon sulfida yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N,* tetapi larut dalam *amonium sulfida LP.*

Perubahan

Asetat

A. Larutkan lebih kurang 30 mg zat dalam 3 mL air, atau gunakan 3 mL *Larutan uji*. Atur pH larutan dengan *natrium hidroksida P* sampai sedikit basa. Tambahkan 0,25 mL larutan *lantanum nitrat* yang dibuat dengan melarutkan 5,0 g *lantanum nitrat P* dalam 100 mL air. Jika terbentuk endapan putih, saring larutan. Tambahkan berturut-turut 0,1 mL *iodium-kalium iodida* yang dibuat dengan melarutkan 0,127 g *iodum P* dan 0,20 g *kalium iodida P* dalam air, dan encerkan dengan air hingga 10,0 mL dan 0,1 mL *amonia* yang dibuat dengan mengencerkan 13,5 mL *amonium hidroksida P* dengan air hingga 100 mL ke dalam larutan. Jika tidak ada warna biru yang diamati, panaskan dengan hati-hati hingga mendidih. Jika terdapat asetat, terjadi warna gelap atau terbentuk endapan biru.

B. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan asetat netral: terjadi warna merah tua yang rusak dengan penambahan asam mineral.

Perubahan

Barium Tambahkan *asam sulfat 2 N* ke dalam larutan garam barium: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam hidroklorida P* dan dalam *asam nitrat P.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Benzoat

A. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan netral benzoat: terbentuk endapan merah muda kekuningan.

B. Asamkan larutan pekat benzoat dengan *asam sulfat 2 N*: terbentuk endapan asam benzoat yang mudah larut dalam *eter P*.

Besi Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan senyawa besi(II) atau besi(III)*:* terbentuk endapan hitam yang larut dalam asam hidroklorida 3 N dingin dengan membebaskan hidrogen sulfida.

Garam besi(III)

A. Tambahkan *kalium heksasianoferat(II) LP* ke dalam larutan asam dari garam besi(III): terbentuk endapan biru tua.

B. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* berlebih: terbentuk endapan coklat kemerahan.

C. Tambahkan *amonium tiosianat LP* ke dalam larutan *garam besi(III)*: terjadi warna merah tua yang tidak rusak oleh penambahan asam mineral encer.

Garam besi(II)

A. Tambahkan *kalium heksasianoferat(III) LP* ke dalam larutan *garam besi(II)*: terbentuk endapan biru tua yang tidak larut dalam asam hidroklorida 3 N, tetapi terurai oleh *natrium hidroksida 1 N*.

B. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* ke dalam larutan *garam besi(II)*: terbentuk endapan putih kehijauan yang dengan cepat berubah menjadi hijau dan kemudian coklat jika dikocok.

Bikarbonat Lakukan seperti yang tertera pada *Karbonat.*

Perubahan

Bismut Larutkan garam bismut dalam *asam nitrat P* atau *asam hidroklorida P* sedikit berlebih: terbentuk endapan putih pada pengenceran dengan air. Tambahkan *hidrogen sulfida LP*: endapan menjadi coklat yang larut dalam campuran hangat *asam nitrat P* dan air volume sama.

Bisulfit Lakukan seperti yang tertera pada *Sulfit.*

Perubahan

KEMENTERIAN KESEHATAN

Borat Asamkan 1 mL larutan borat dengan *asam hidroklorida P*. Tambahkan 3 atau 4 tetes larutan jenuh *iodum LP* dan 3 atau 4 tetes larutan *polivinil alkohol P* (1 dalam 50): terjadi warna biru intensif.

Perubahan

Bromida

A. Tambahkan *klor LP* tetes demi tetes ke dalam larutan bromida: terjadi brom bebas yang larut dalam *kloroform P* pada pengocokan, lapisan kloroform berwarna merah sampai coklat kemerahan.

B. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan bromida: terbentuk endapan putih kekuningan yang tidak larut dalam *asam nitrat P* dan sedikit larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Perubahan

Fosfat *[Catatan Jika pada monografi dinyatakan untuk uji Fosfat, lakukan penetapan menggunakan uji ortofosfat, jika tidak dinyatakan atau jika dilakukan pemijaran sebelum dilakukan uji gunakan uji pirofosfat]*

Ortofosfat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan netral ortofosfat: terbentuk endapan kuning yang larut dalam asam nitrat 2 N dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium molibdat LP* ke dalam larutan asam dari ortofosfat: terbentuk endapan kuning yang larut dalam amonium hidroksida 6 N. Endapan dapat terbentuk lambat

Pirofosfat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan pirofosfat yang diperoleh dari pemijaran: terbentuk endapan putih yang larut dalam asam nitrat 2 N dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium molibdat LP* ke dalam larutan pirofosfat yang diperoleh dari pemijaran: terbentuk endapan kuning yang larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Perubahan

Hipofosfit

A. Tambahkan *raksa(II) klorida LP* ke dalam larutan hipofosfit: terbentuk

KEMENTERIAN KESEHATAN

endapan putih yang berubah menjadi abu-abu pada hipofosfit berlebih.

B. Asamkan larutan hipofosfit dengan *asam sulfat P,* hangatkan dengan *tembaga(II)sulfat LP*: terbentuk endapan merah.

Iodida

A. Tambahkan *klor LP* tetes demi tetes ke dalam larutan iodida: terjadi iodum bebas yang memberi warna kuning hingga merah pada larutan. Kocok larutan dengan *kloroform P*: lapisan kloroform menjadi ungu. Iodum yang dibebaskan juga memberikan warna biru dengan *kanji LP.*

B. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan iodida: terbentuk endapan kuning menggumpal seperti dadih yang tidak larut dalam *asam nitrat P* dan dalam *amonium hidroksida 6 N.*

Perubahan

Kalium Tambahkan *natrium bitartrat LP* ke dalam larutan netral kalium, pekat atau cukup pekat (tergantung pada kelarutan dan kadar kalium): terbentuk endapan hablur putih yang larut dalam *amonium hidroksida 6 N* dan dalam larutan alkali hidroksida dan alkali karbonat. Pembentukan endapan, yang biasanya lambat, dipercepat dengan pengadukan atau penggoresan bagian dalam tabung reaksi dengan batang pengaduk. Penambahan sedikit *asam asetat glasial P* atau *etanol P* dapat mempercepat pengendapan.

Perubahan

Kalsium Ke dalam larutan garam kalsium (1 dalam 20) tambahkan 2 tetes *merah metil LP,* dan netralkan dengan *amonium hidroksida 6 N.* Tambahkan asam hidroklorida 3 N tetes demi tetes hingga larutan asam terhadap indikator. Tambahkan *amonium oksalat LP:* terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N*, tetapi larut dalam *asam hidroklorida P.*

Karbonat

A. Tambahkan asam ke dalam karbonat atau bikarbonat: terjadi gelembung gas tidak berwarna yang jika dialirkan ke dalam *kalsium hidroksida LP* segera membentuk endapan putih.

B. Tambahkan *fenolftalein LP* ke dalam larutan dingin karbonat (1 dalam 20): terjadi warna merah, sedangkan pada larutan dingin bikarbonat (1 dalam 20): tidak terjadi perubahan warna atau hanya sedikit berwarna.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Klorat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan klorat: tidak terbentuk endapan. Tambahkan *asam sulfit P:* terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam nitrat P,* tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N.*

B. Pada pemijaran akan dihasilkan klorida yang dapat diidentifikasi seperti yang tertera pada uji *Klorida.*

C. Tambahkan *asam sulfat P* pada senyawa klorat kering: terjadi letikan dan timbul gas kuning kehijauan.

[Perhatian Gunakan sedikit zat uji dan lakukan dengan sangat hati-hati pada pengujian ini.]

Perubahan

Klorida Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan klorida: terbentuk endapan putih seperti dadih yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih. Pada uji amin klorida (termasuk alkaloida klorida) tidak menunjukkan reaksi terhadap uji sebelumnya, tambahkan 1 tetes *asam nitrat encer LP* dan 0,5 mL *perak nitrat LP* pada larutan uji jika tidak dinyatakan lain pada monografi, lebih kurang 2 mg ion klorida dalam 2 mL: terbentuk endapan putih seperti dadih. Sentrifus segera campuran dan pisahkan beningan. Cuci endapan 3 kali, tiap kali dengan 1 mL *asam nitrat P* (1 dalam 100) dan buang air pencuci. Tambahkan tetes demi tetes *amonia LP* pada endapan: endapan segera larut.

Perubahan

Kobalt

A. Ke dalam larutan garam kobalt (1 dalam 20) dalam *asam hidroklorida 3 N* atau larutan yang dinyatakan dalam monografi, tambahkan larutan panas segar *1-nitroso-2-naftol P* (1 dalam 10) dalam *asam asetat 9 N* volume sama, panaskan di atas tangas uap: terbentuk endapan merah.

B. Jenuhkan larutan garam kobalt dengan *kalium klorida P*, tambahkan *kalium nitrit P* dan *asam asetat P:* terbentuk endapan kuning.

Laktat Asamkan larutan laktat dengan *asam sulfat P,* kemudian tambahkan *kalium permanganat LP,* dan panaskan: timbul asetaldehida, yang dapat dikenal dari baunya yang spesifik. Lewatkan uap pada kertas saring yang telah dibasahi dengan campuran volume sama larutan *morfolin P* 20% dan *natrium nitroferisianida LP* dalam air: terjadi warna biru.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Litium

A. Basakan larutan garam litium yang cukup pekat dengan *natrium hidroksida P,* tambahkan *natrium karbonat LP,* dan didihkan: terbentuk endapan putih yang larut dalam *amonium klorida LP*.

B. Tambahkan asam sulfat 2 N atau sulfat yang larut ke dalam larutan garam litium: tidak terbentuk endapan (*perbedaan dari stronsium*).

Perubahan

Magnesium Tambahkan *amonium klorida P* ke dalam larutan garam magnesium, kemudian netralkan dengan *amonium karbonat LP:* tidak terbentuk endapan. Tambahkan selanjutnya *natrium fosfat dibasa LP:* terbentuk endapan hablur putih, yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Mangan Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan garam mangan: terbentuk endapan merah muda kekuningan, yang larut dalam *asam asetat P.*

Perubahan

Natrium Jika tidak dinyatakan lain pada monografi, larutkan 100 mg senyawa natrium dalam 2 mL air, tambahkan 2 mL larutan *kalium karbonat P 15%,* panaskan hingga mendidih: tidak terbentuk endapan. Tambahkan 4 mL *kalium piroantimonat LP* dan panaskan sampai mendidih. Dinginkan dalam es, jika perlu gores bagian dalam wadah dengan batang pengaduk: terbentuk endapan.

Perubahan

Nitrat

A. Campur larutan nitrat dengan *asam sulfat P* volume sama, dinginkan, dan alirkan larutan *besi(II) sulfat P* di atas campuran tersebut: terjadi warna coklat pada batas kedua cairan.

B. Panaskan nitrat dengan *asam sulfat P* dan logam tembaga: terjadi asap merah kecoklatan.

C. Tambahkan *kalium permanganat LP* asam pada nitrat: warna kalium permanganat tidak hilang (perbedaan dari nitrit) .

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Nitrit Tambahkan asam mineral encer atau *asam asetat* 6 N pada nitrit: terjadi asap merah kecoklatan. Teteskan larutan pada *kertas kanji iodida P:* terjadi warna biru.

Oksalat

A. Tambahkan *kalsium klorida LP* ke dalam larutan netral atau alkalis oksalat: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N,* tetapi larut dalam *asam hidroklorida P.*

B. Tambahkan larutan panas oksalat yang sudah diasamkan ke dalam *kalium permanganat LP:* larutan tidak berwarna.

Perak

A. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan garam perak: terbentuk endapan putih seperti dadih, yang tidak larut dalam *asam nitrat P,* tetapi mudah larut dalam *amonium hidroksida 6 N.*

B. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* dan sedikit *formaldehida LP* ke dalam larutan garam perak, kemudian hangatkan: terbentuk cermin logam perak pada dinding tabung.

Permanganat Larutan permanganat yang diasamkan dengan *asam sulfat P* akan hilang warnanya oleh *hidrogen peroksida LP* dan *natrium bisulfit LP*, dalam keadaan dingin, dan oleh *asam oksalat LP*, dalam larutan panas.

Perubahan

Peroksida Asamkan larutan peroksida dengan *asam sulfat P*, tambahkan *kalium bikromat LP:* terjadi warna biru tua. Kocok campuran dengan *etil eter P* volume sama, biarkan memisah: lapisan etil eter berwarna biru.

Raksa

A. Celupkan lembaran tembaga yang mengkilap ke dalam larutan garam raksa yang bebas dari asam nitrat berlebih: terjadi lapisan tipis yang setelah digosok menjadi mengkilap keperakan.

B. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* ke dalam larutan senyawa raksa: terbentuk endapan hitam, yang tidak larut dalam *amonium sulfida LP* dan dalam *asam nitrat 2 N* mendidih.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Garam Raksa (II)

A. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* ke dalam larutan garam raksa: terbentuk endapan kuning.

B. Tambahkan *kalium iodida LP* ke dalam larutan netral: terbentuk endapan merah tua yang sangat mudah larut dalam pereaksi berlebih.

Garam Raksa (I)

A. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* pada senyawa raksa(I) : terurai dan membentuk endapan hitam.

B. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan garam raksa(I): terbentuk endapan putih yang akan menjadi hitam pada penambahan *amonium hidroksida 6 N*.

C. Tambahkan *kalium iodida LP*: terbentuk endapan kuning, dan setelah didiamkan berubah menjadi hijau.

Perubahan

Salisilat

A. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan agak pekat salisilat: terjadi warna ungu.

B. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan agak pekat salisilat: terbentuk endapan hablur putih asam salisilat yang melebur pada suhu antara 158° dan 161°.

Perubahan

Sitrat Larutkan atau suspensikan beberapa mg garam sitrat dalam 1 mL air atau larutan uji seperti tertera pada monografi, tambahkan ke dalam 15 mL *piridin P*, atau dan kocok. Tambahkan 5 mL *anhidrida asetat P* ke dalam campuran, dan kocok: terjadi warna merah muda.

Perubahan

Sulfat

A. Tambahkan *barium klorida LP* ke dalam larutan sulfat: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam hidroklorida P* dan *asam nitrat P.*

B. Tambahkan *timbal(II) asetat LP* ke dalam larutan netral sulfat: terbentuk endapan putih yang larut dalam *amonium asetat LP.*

C. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan sulfat: tidak terbentuk endapan (perbedaan dari tiosulfat).

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sulfit Campur *asam hidroklorida 3 N* dengan sulfit atau bisulfit: terbentuk belerang dioksida yang menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *raksa(I) nitrat LP.*

Perubahan

Tartrat Larutkan beberapa mg garam tartrat dalam 2 tetes larutan *natrium metaperiodat P* (1 dalam 20). Tambahkan 1 tetes *asam sulfat 1 N* dan setelah 5 menit, tambahkan beberapa tetes *asam sulfit P,* kemudian beberapa tetes *fukhsin-asam sulfit LP:* terjadi warna merah muda dalam waktu 15 menit.

Tembaga

A. Asamkan larutan senyawa tembaga(II) dengan *asam hidroklorida P*: terbentuk lapisan tipis merah logam tembaga pada permukaan logam besi yang mengkilap.

B. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* berlebih ke dalam larutan garam tembaga(II): terbentuk endapan kebiruan, kemudian larutan menjadi berwarna biru tua.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferat(II) LP* ke dalam larutan garam tembaga(II): terbentuk endapan coklat kemerahan yang tidak larut dalam asam encer.

Timbal

A. Tambahkan *asam sulfat 2 N* ke dalam larutan garam timbal: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam hidroklorida 3 N* atau *asam nitrat 2 N*, tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N* hangat dan dalam *amonium asetat LP.*

B. Tambahkan *kalium kromat LP* ke dalam larutan garam timbal bebas atau hampir bebas asam mineral: terbentuk endapan kuning yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N* tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N.*

Tiosianat Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosianat: terjadi warna merah yang tidak rusak oleh asam mineral yang cukup pekat.

Tiosulfat

A. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan tiosulfat: terbentuk endapan putih yang segera berubah menjadi kuning, dan terbentuk belerang

KEMENTERIAN KESEHATAN

dioksida yang menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *raksa(I) nitrat LP*.

B. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosulfat: terjadi warna ungu tua yang cepat hilang.

Zink

A. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* dan *natrium asetat P* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam asetat P,* tetapi larut dalam *asam hidroklorida 3 N*.

B. Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan netral atau alkalis: terbentuk endapan putih seperti pada uji *A*.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferat(II) LP* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam asam hidroklorida 3 N.

Tambahkan persyaratan

UJI IDENTIFIKASI MENGGUNAKAN INSTRUMEN

Teknik instrumen seperti Spektrometri Fluoresensi Sinar X; Spektroskopi Serapan Atom; *Inductively Coupled Plasma–Optical Emission Spectroscopy*; *Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometry*; Kromatografi Ion; Teknik kromatografi cair lainnya; Spektroskopi Raman; *Mid-Infrared Spectroscopy* dapat digunakan sebagai pengganti prosedur yang dijelaskan dalam *Uji Identifikasi Kimia*. Teknik instrumen memberikan fleksibilitas dalam memilih uji identifikasi. Semua teknik instrumenharus mengikuti prosedur validasi metode untuk uji identifikasi (seperti tertera pada *Validasi Prosedur Dalam Farmakope* <1381>, *Kategori IV*). *Uji Identifikasi Menggunakan Instrumen* harus menunjukkan spesifisitas. Selain teknik instrumen diatas, dapat digunakan teknik instrumen lain yang sesuai dan telah divalidasi.

Pemilihan penyiapan sampel yang tepat tergantung pada zat uji dan harus sesuai untuk teknik instrumen yang digunakan. Penyiapan larutan dapat dilakukan sesuai dengan prinsip yang tertera pada lampiran Farmakope Indonesia atau Farmakope lain dalam hal tidak terdapat dalam lampiran Farmakope Indonesia. Spektrum elektronik (*library*) baku pembanding dapat digunakan dengan cara membandingkan spektrum sampel uji dengan spektrum elektronik tersebut jika dapat ditunjukkan spesifisitas yang memadai. Jika digunakan pelarut, harus bebas dari zat yang mengganggu. Teknik instrumen ini dilakukan sesuai dengan prinsip yang tertera pada lampiran Farmakope

KEMENTERIAN KESEHATAN

Indonesia atau Farmakope lain dalam hal tidak terdapat dalam lampiran Farmakope Indonesia.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan Lampiran

CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL DALAM SEDIAAN CAIR ORAL <482>

Etilen glikol dan dietilen glikol adalah senyawa toksik yang digunakan sebagai "*industrial solvents*" dan sebagai senyawa "*antifreeze*". Senyawa ini dapat berakibat fatal, walaupun dikonsumsi dalam jumlah kecil, terutama bagi anak-anak.

Batas asupan minimum etilen glikol dan dietilen glikol yang aman pada manusia tidak diketahui dengan pasti, tetapi secara umum diakui bahwa kadar 0,10% untuk masing-masing etilen glikol dan dietilen glikol dianggap memadai untuk batas pada bahan baku dan sediaan dinilai dari tingkat keamanannya. *[Catatan Contoh pada monografi Propilen Glikol dari Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI. Contoh pada monografi Larutan Oral Parasetamol dari WHO International Pharmacopoeia Edisi 11.]*

Teknik analisis yang sesuai dan banyak digunakan untuk pengujian etilen glikol dan dietilen glikol pada sediaan farmasi secara tepat dan akurat adalah kromatografi gas.

Batas Cemaran

Masing-masing kadar etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral tidak lebih dari 0,10% (b/b).

Metode

Lakukan penetapan menggunakan *Metode I* atau *Metode II*.

Metode I

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral secara kromatografi gas dengan detektor spektrometri massa.

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

Larutan baku persediaan etilen glikol Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Etilen Glikol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *metanol P,* sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku persediaan dietilen glikol Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Dietilen Glikol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *metanol P,* sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku campuran Buat seri *Larutan baku campuran* dengan memipet masing-masing *Larutan baku persediaan etilen glikol* dan *Larutan baku persediaan dietilen glikol* seperti tertera pada tabel ke dalam labu tentukur 5-mL. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Kadar masing-masing etilen glikol dan dietilen glikol seperti tertera pada tabel:

Etilen glikol		Dietilen glikol	
Kadar *Larutan baku* (µg per mL)	*Larutan baku persediaan etilen glikol* (µL)	Kadar *Larutan Baku* (µg per mL)	*Larutan baku persediaan dietilen glikol* (µL)
6	30	12	60
8	40	16	80
10	50	20	100
12	60	24	120
14	70	28	140

[Catatan: Apabila hasil pengukuran kadar etilen glikol dan dietilen glikol dalam Larutan uji (x µg per mL) berada di luar rentang kurva kalibrasi, maka lakukan penyesuaian pembuatan Larutan uji agar kadar etilen glikol dan dietilen glikol berada pada rentang kurva kalibrasi. Dokumentasikan penyesuaian pembuatan larutan uji.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 g sediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 30 mL *metanol P*, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor spektrometer massa, dan kolom kapiler berukuran 0,25 mm x 30 m berisi fase diam G16 (tipe *ultra inert* atau MS) dengan tebal lapisan 0,25 µm*. Pertahankan suhu injektor pada 250°, *Ion Source* pada 230° dan *Interface* pada 240°. *Solvent cut time* lebih kurang 4 menit. Atur suhu kolom sebagai berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu Akhir (°)	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	1

100	10	130	7
130	20	240	3

Atur program detektor sebagai berikut:

Pembacaan awal (menit)	Pembacaan akhir (menit)	*Mode*	*Event time*	m/z (awal)	m/z (akhir)	*Selected Ion Monitoring* (SIM) (m/z)
8,20	11.00	SCAN	0,3	29	400	-
8,20	11.00	SIM	0,3	-	-	Ion Target 31 Ion Referensi 33 dan 62
11,01	16.00	SCAN	0,3	29	400	
11,10	16.00	SIM	0,3	-	-	Ion Target 45 Ion Referensi 75 dan 31

* Validasi metode analisis ini menggunakan kolom DB Wax UI

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan perbandingan split 10 : 1 dan laju alir lebih kurang 0,65 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku campuran*, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: buat kurva kalibrasi antara kadar dan respons puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL), *Larutan baku campuran* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, gunakan *metanol P* sebagai blangko, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam µg per mL *Larutan uji* dengan rumus:

$$\frac{(y-b)}{a}$$

y adalah respons puncak etilen glikol atau dietilen glikol dalam *Larutan uji*; b dan a berturut-turut adalah nilai intersep dan *slope* dari kurva kalibrasi *Larutan baku campuran*.

Hitung persentase (b/b) etilen glikol atau dietilen glikol dalam sediaan dengan rumus:

$$\frac{x \times V \times F}{W \times 10^6} \times 100$$

KEMENTERIAN KESEHATAN

x adalah kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam µg per mL pada *Larutan uji*; *V* adalah volume labu tentukur awal yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *F* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* (jika ada); *W* adalah bobot sediaan yang ditimbang untuk pembuatan *Larutan uji* dalam g; dan 10^6 adalah faktor konversi µg menjadi g.

Tambahkan persyaratan

Metode II

[Catatan Jika terdapat eksipien atau senyawa lain dalam sediaan yang mengganggu puncak etilen glikol, dietilen glikol atau Larutan baku internal, gunakan Metode I.]

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral secara kromatografi gas dengan detektor ionisasi nyala.

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

Larutan baku persediaan etilen glikol Timbang saksama lebih kurang 0,5 g *Etilen Glikol BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku persediaan dietilen glikol Timbang saksama lebih kurang 0,5 g *Dietilen Glikol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku campuran persediaan Pipet masing masing lebih kurang 2 mL *Larutan baku persediaan etilen glikol* dan *Larutan baku persediaan dietilen glikol,* masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Kadar etilen glikol dan dietilen glikol masing-masing lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 0,5 g 1,3-Butanadiol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku propilen glikol Timbang saksama lebih kurang 0,5 g propilen glikol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 250 µL *Larutan baku campuran persediaan* ke dalam labu tentukur 5-mL. Tambahkan berturut-turut 250 µL air, 25 µL *Larutan baku internal* dan 25 µL *Larutan baku propilen glikol* encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku sensitivitas Pipet 50 µL *Larutan baku campuran persediaan* ke dalam labu tentukur 5-mL. Tambahkan 250 µL air dan 25 µL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan baku campuran Buat seri larutan baku campuran dalam labu tentukur 5-mL seperti tertera pada tabel:

Kadar *Larutan baku campuran* (*µg* per mL)	*Larutan baku campuran persediaan (µL)*	Air *(µL)*	*Larutan baku internal (µL)*	*Etanol P*
10	50	250	25	sampai 5 mL
25	125	250	25	sampai 5 mL
50	250	250	25	sampai 5 mL
75	375	250	25	sampai 5 mL
100	500	250	25	sampai 5 mL
200	1000	250	25	sampai 5 mL

Larutan uji tanpa baku internal Timbang saksama lebih kurang 0,5 g sediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, tambahkan 1 mL air, encerkan dengan *etanol* P sampai tanda, sonikasi selama 5 menit dan masukkan ke dalam tangas es selama 15 menit, saring.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,5 g sediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, tambahkan 1 mL air dan 100 µL *Larutan baku internal*. Encerkan dengan *etanol P* sampai tanda, sonikasi selama 5 menit dan masukkan ke dalam tangas es selama 15 menit, saring.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom kapiler dengan ukuran 0,53 mm x 30 m berisi fase diam *G16* dengan tebal lapisan 1 µm** atau gunakan kolom kaca. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 250°. Atur suhu kolom sebagai berikut:

Suhu Awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir (°)	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	5
100	10	245	4

** Validasi metode analisis ini menggunakan kolom SH-Rtx-Wax

KEMENTERIAN KESEHATAN

Gunakan *Helium P* sebagai gas pembawa dengan perbandingan *split* 1 : 20 dan kecepatan linier lebih kurang 38 cm/detik. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak etilen glikol dan propilen glikol tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan untuk puncak etilen glikol, dietilen glikol dan baku internal masing-masing tidak lebih dari 2,0. [*Catatan Waktu retensi relatif propilen glikol, etilen glikol, 1,3-butanadiol dan dietilen glikol berturut-turut lebih kurang 0,83; 0,87; 1,0; dan 1,2].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku sensitivitas,* rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *signal to noise* puncak etilen glikol dan dietilen glikol tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji tanpa baku internal* dan *Larutan uji,* rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: respons puncak pada *Larutan uji tanpa baku internal* dengan waktu retensi yang sama dengan 1,3-butanadiol tidak lebih dari 0,01 kali respons puncak 1,3-butanadiol pada *Larutan uji.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku campuran* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Buat kurva kalibrasi antara kadar dan perbandingan respons puncak EG atau DEG dengan 1,3-butanadiol. Hitung kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam µg per mL *Larutan uji* dengan rumus:

$$\frac{(y - b)}{a}$$

y adalah perbandingan respons puncak etilen glikol atau dietilen glikol terhadap 1,3-butanadiol dalam *Larutan uji*; *b* dan *a* berturut-turut adalah nilai intersep dan *slope* dari kurva kalibrasi *Larutan baku campuran.*

Hitung persentase (b/b) etilen glikol atau dietilen glikol dalam sediaan dengan rumus:

$$\frac{x \times V \times F}{W \times 10^6} \times 100$$

x adalah kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam µg per mL pada *Larutan uji*; *V* adalah volume labu tentukur awal yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *F* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* (jika ada); *W* adalah bobot sediaan yang ditimbang untuk pembuatan *Larutan uji* dalam g*;* dan 10^6 adalah faktor konversi µg menjadi g.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan Lampiran

KROMATOGRAFI <931>

PENDAHULUAN

Teknik pemisahan kromatografi adalah metode pemisahan multi tahap dimana komponen suatu sampel didistribusikan antara dua fase, yaitu fase diam dan fase gerak. Fase diam dapat berupa padatan atau cairan pendukung pada suatu padatan atau gel. Fase diam dapat dikemas dalam suatu kolom, menyebar sebagai suatu lapisan, didistribusikan sebagai suatu film, atau diaplikasikan oleh teknik lain. Fase gerak dapat berupa gas atau cairan atau fluida superkritikal. Proses pemisahan dapat berupa suatu adsorpsi, distribusi massa (partisi), atau pertukaran ion, atau berdasarkan perbedaan antara sifat fisika kimia suatu molekul, seperti ukuran, massa dan volume. Bagian ini mencakup tentang prosedur umum, definisi dan perhitungan dari parameter umum dan menjelaskan persyaratan umum untuk kesesuaian sistem. Jenis-jenis kromatografi yang digunakan dalam prosedur analisis kualitatif dan kuantitatif dalam Farmakope adalah kromatografi kolom, kromatografi gas, kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis (termasuk kromatografi lapis tipis kinerja tinggi/KLTKT), dan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT).

PROSEDUR UMUM

Bagian ini menggambarkan prosedur dasar yang digunakan ketika metode kromatografi terdapat dalam suatu monografi. Prosedur berikut ini harus diikuti kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

KROMATOGRAFI KERTAS

Fase diam Merupakan lembaran kertas dengan bentuk dan ketebalan yang sesuai. Proses eluasi dapat menaik, dimana fase gerak dibawa pada kertas oleh gaya kapiler, atau menurun, dimana fase gerak merambat dengan bantuan gaya gravitasi. Arah kertas sehubungan dengan rambatan fase gerak harus dipertahankan konstan dalam serangkaian kromatogram. (Alat pengatur arah biasanya disarankan oleh pabrikan.)

KEMENTERIAN KESEHATAN

Peralatan Peralatan penting untuk kromatografi kertas terdiri dari bejana kromatografi kedap udara dengan *inlet* untuk memasukkan eluen dan rak dari bahan tahan korosi, 5 cm di bawah bagian dalam mulut bejana kromatografi. Rak berfungsi sebagai pendukung agar fase gerak dapat mengalir dan batang untuk menahan kertas kromatografi. Bagian bawah bejana kromatografi berisi fase gerak yang telah ditetapkan. Jenuhkan bejana dengan uap fase gerak dengan meletakkan kertas saring yang telah dibasahi fase gerak sepanjang dinding bagian dalam bejana.

Penotolan Zat atau campuran zat yang akan diuji dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Larutan biasanya mengandung 1-20 µg senyawa, ditotolkan dalam bentuk titik 6-10 mm, dengan jarak totolan tidak kurang dari 3 cm.

Prosedur Kromatografi Kertas Eluasi Menurun

1. Kertas kromatografi yang telah ditotolkan larutan uji, dimasukkan ke dalam bejana, digantung menggunakan batang untuk menahan tepi atas kertas dalam fase gerak.
2. Bejana kromatografi ditutup rapat, masukkan fase gerak melalu *inlet*, biarkan sampai bejana kromatografi jenuh dengan uap fase gerak, kelebihan tekanan uap dapat dikurangi bila diperlukan.
3. Tutup *inlet* dan biarkan fase gerak merambat pada kertas secara menurun sesuai dengan jarak yang telah ditentukan.
4. Keluarkan kertas dari bejana kromatografi.
5. Tandai batas rambat dan keringkan kertas.
6. Amati kromatogram secara langsung atau dengan perlakuan lebih lanjut.

Prosedur Kromatografi Kertas Eluasi Menaik

1. Masukkan fase gerak ke dalam bejana kromatografi.
2. Tutup rapat bejana kromatografi hingga jenuh dengan uap fase gerak. Kelebihan tekanan dapat dikurangi bila diperlukan.
3. Celupkan tepi bawah kertas kromatografi ke dalam fase gerak.
4. Ketika eluasi sampai pada batas yang telah ditentukan, keluarkan kertas kromatografi, tandai batas rambat dan keringkan.
5. Amati kromatogram secara langsung atau dengan perlakuan lebih lanjut.

KEMENTERIAN KESEHATAN

KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS

Fase diam Berupa lapisan tipis, kering merata, terbuat dari bahan serbuk halus dilapiskan secara akurat pada suatu lempeng kaca, plastik, atau aluminium. Fase diam dari lempeng kromatografi lapis tipis (KLT) mempunyai ukuran partikel rata-rata 10-15 µm, dan kromatografi lapis tipis kinerja tinggi (KLTKT) mempunyai ukuran partikel rata-rata 5 µm. Lempeng siap pakai dengan zona *preadsorbent* dapat digunakan apabila spesifikasinya sesuai dengan monografi. Sampel ditotolkan pada daerah *preadsorbent,* dikembangkan dalam pita pendek yang tajam pada batas antara *sorbent* dan *preadsorbent*. Pemisahan dicapai berdasarkan adsorpsi, partisi, atau kombinasi dari keduanya, tergantung pada jenis partikel dari fase diamnya.

Peralatan Bejana kromatografi harus *inert*, transparan, dengan spesifikasi sebagai berikut: bagian bawah datar atau "*twin trough*", berpenutup rapat, dan ukurannya sesuai dengan lempeng. Bagian dalam bejana kromatografi dilapisi kertas saring pada paling tidak satu dindingnya. Fase gerak atau pelarut pengembang dalam jumlah yang sesuai ditambahkan ke dalam bejana kromatografi, setelah impregnasi kertas saring, gunakan lempeng dengan ukuran yang tepat. Bejana kromatografi ditutup dan dibiarkan jenuh *[Catatan Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, pemisahan kromatografi dilakukan pada kondisi bejana yang jenuh.]*

Deteksi Untuk pengamatan lakukan dengan lampu UV gelombang pendek (254 nm) dan UV gelombang panjang (365 nm). Berbagai penampak bercak dapat digunakan.

Penotolan Totolkan larutan pada permukaan lempeng dengan volume penotolan yang telah ditentukan untuk memperoleh totolan dengan diameter 2-5 mm (1-2 mm pada lempeng KLTKT) atau bentuk pita 10-20 mm x 1-2 mm (5-10 mm x 0,5-1 mm pada lempeng KLTKT) dengan jarak yang telah ditetapkan dari tepi bawah dan sisi samping lempeng. *[Catatan Selama proses eluasi, posisi penotolan harus sedikitnya 5 mm (KLT) atau 3 mm (KLTKT) di atas permukaan fase gerak].*

Larutan ditotolkan secara paralel dari tepi bawah lempeng dengan jarak antara 2 titik pusat penotolan tidak kurang dari 10 mm untuk KLT (5 mm untuk

KEMENTERIAN KESEHATAN

KLTKT). Untuk penotolan berupa pita, jarak antara 2 ujung pita tidak kurang dari 4 mm untuk KLT (2 mm untuk KLTKT), kemudian biarkan kering.

Prosedur:

1. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, pastikan titik atau pita hasil penotolan di atas permukaan fase gerak.
2. Tutup bejana kromatografi.
3. Biarkan fase gerak merambat hingga batas yang ditetapkan, tiga perempat tinggi lempeng atau jarak sesuai pada monografi.
4. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan.
5. Deteksi kromatogram sesuai prosedur.
6. Tentukan harga *Rf* bercak.
7. Identifikasi sementara dapat dibuat dengan mengamati harga *Rf* bercak dibandingkan dengan baku. Perbandingan visual dari ukuran atau intensitas bercak atau zona dapat digunakan untuk perkiraan semikuantitatif. Pengukuran kuantitatif dapat dilakukan secara densitometri (pengukuran absorbansi atau fluoresensi).

KROMATOGRAFI KOLOM

Penyangga padat Gunakan tanah silika yang telah dimurnikan sebagai penyangga pada pemisahan fase normal dan tanah silika yang tersilanisasi sebagai penyangga pada pemisahan fase balik.

Fase diam Penyangga padat yang dimodifikasi dengan penambahan fase diam spesifik sesuai yang tertera dalam masing-masing monografi. Jika digunakan campuran cairan sebagai *fase diam*, campurkan cairan tersebut sebelum diadsorpsikan pada *penyangga padat*.

Fase gerak Gunakan *Fase gerak* yang tertera dalam masing-masing monografi. Jenuhkan dengan air, jika *fase diam* merupakan larutan dalam air, jika *fase diam* merupakan cairan organik polar, jenuhkan dengan cairan tersebut.

Peralatan Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tabung kromatografi mempunyai diameter dalam lebih kurang 22 mm dan panjang 200

KEMENTERIAN KESEHATAN

- 300 mm. Tabung ini dihubungkan dengan tabung pengalir tanpa keran, diameter dalam lebih kurang 4 mm dan panjang lebih kurang 50 mm.

Pembuatan Kolom Kromatografi Mampatkan segumpal wol kaca halus pada dasar tabung. Tambahkan sejumlah volume *fase diam* dan sejumlah *penyangga padat* untuk menghasilkan campuran yang homogen dan halus. Masukkan campuran ini ke dalam tabung kromatografi dan mampatkan dengan tekanan sedang, agar diperoleh massa yang homogen. Jika jumlah *penyangga padat* ditentukan lebih dari 3 g, masukkan lebih kurang campuran 2 g ke dalam kolom, mampatkan kemudian tambahkan sedikit demi sedikit sambil dimampatkan setiap penambahan sampai habis. Jika untuk penetapan kadar atau pengujian diperlukan kolom bersegmen banyak dengan *fase diam* yang berlainan untuk masing-masing segmen, lakukan pemampatan tiap segmen, kemudian langsung ditambahkan segmen berikutnya. Mampatkan segumpal wol kaca halus di atas panyangga yang telah lengkap dimampatkan. *[Catatan Fase gerak mengalir melalui kolom dengan laju alir sedang atau menetes perlahan-lahan jika menggunakan kromatografi fase balik].*

Jika larutan uji dicampurkan dengan *fase diam*, masukkan secara kuantitatif ke dalam tabung, dengan membilas gelas piala yang dipakai untuk membuat campuran yang akan diuji dengan suatu campuran yang terdiri dari lebih kurang 1 g *penyangga padat* dan beberapa tetes pelarut yang dipakai untuk membuat larutan uji, sebelum pemampatan wol kaca.

Prosedur

1. Masukkan *fase gerak* ke dalam ruang kosong di atas kolom dan biarkan mengalir melalui kolom oleh gaya gravitasi.
2. Bilas ujung kolom kromatografi dengan lebih kurang 1 mL *fase gerak* sebelum mengubah komposisi *fase gerak* dan sesudah selesai eluasi.
3. Jika zat uji ditambahkan pada kolom sebagai larutan dalam *fase gerak*, biarkan agar seluruhnya melalui isi kolom, kemudian tambahkan sejumlah kecil *fase gerak* beberapa kali, tiap kali biarkan pelarut mengalir seluruhnya melewati kolom, sebelum menambahkan sisa *fase gerak*.
4. Bila pada penetapan kadar atau pengujian, dikehendaki pemakaian kolom kromatografi bersegmen yang dihubungkan secara seri serta penambahan *fase gerak* dalam jumlah terbagi, biarkan tiap bagian tersebut seluruhnya melewati kolom, dan bilas ujungnya tiap kali dengan *fase gerak*, sebelum penambahan sisa pelarut berikutnya

KEMENTERIAN KESEHATAN

KROMATOGRAFI GAS (KG)

Fase diam cair Jenis ini dipakai dalam kolom kemasan dan kolom kapiler.

Kolom Kemasan KG Fase diam cair disalutkan pada penyangga padat yang *inert* dan halus, seperti tanah diatomae, polimer berpori, atau karbon grafit, yang dikemas ke dalam kolom dengan diameter dalam 2-4 mm dan panjang 1-3 m.

Kolom Kapiler KG Dalam kolom kapiler tidak terdapat penyangga padat, fase diam cair disalutkan pada permukaan dalam kolom dan dapat berikatan secara kimia dengan permukaan kolom tersebut.

Fase diam padat Jenis ini dipakai hanya untuk kolom kemasan. Pada kolom ini fase padat sebagai adsorben aktif, seperti alumina, silika, atau karbon, dikemas ke dalam kolom. Resin poliaromatik berpori yang kadang-kadang digunakan pada kolom kemasan, tidak ditutupi dengan fase cair. *[Catatan Kolom kemasan dan kolom kapiler harus dikondisikan sebelum digunakan sampai garis dasar dan parameter lain telah stabil].*

Peralatan Kromatografi gas terdiri dari sumber gas pembawa, injektor, kolom, detektor, dan perangkat perekam. Injektor, kolom dan detektor dikontrol suhunya dan berbeda untuk setiap analisis. Jenis gas pembawa yaitu helium, nitrogen, atau hidrogen, tergantung kolom dan detektor yang digunakan. Jenis detektor yang digunakan tergantung senyawa yang dianalisis dan ditentukan dalam masing-masing monografi. Luaran detektor dibaca sebagai fungsi waktu, sedangkan respons alat diukur sebagai luas puncak atau tinggi puncak dan dibaca sebagai fungsi dari jumlah.

Program Suhu Panjang dan mutu dari pemisahan KG dapat dikontrol dengan cara mengubah suhu pada kolom kromatografi. Jika diperlukan, program suhu tercantum pada masing-masing monografi dalam bentuk tabel. Pada tabel dicantumkan suhu awal, laju perubahan suhu, suhu akhir, dan waktu retensi pada saat suhu akhir.

Prosedur

1. Lakukan kesetimbangan kolom, injektor, dan detektor dengan aliran gas pembawa sampai tercapai sinyal yang konstan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

2. Suntikkan sampel melalui septum injektor atau gunakan *autosampler*.
3. Lakukan pengaturan suhu.
4. Rekam kromatogram.
5. Lakukan analisis seperti tertera pada masing-masing monografi.

KROMATOGRAFI CAIR (KC)

Istilah kromatografi cair, yang digunakan dalam Farmakope Indonesia adalah kromatografi cair tekanan tinggi atau kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). KC merupakan teknik pemisahan berdasarkan fase diam berupa padatan dan fase gerak berupa cairan.

Fase diam Pemisahan dicapai melalui partisi, adsorpsi, atau proses pertukaran ion tergantung jenis fase diam yang digunakan. Fase diam yang paling umum digunakan adalah silika yang dimodifikasi atau butiran polimerik. Butiran dibuat dengan penambahan hidrokarbon rantai panjang. Jenis fase diam yang diperlukan dalam suatu pengujian dinyatakan dalam masing-masing monografi dan ditunjukkan oleh tanda "L" (lihat juga bagian *Kolom Kromatografi*, di bawah). Ukuran dari partikel sering disebutkan dalam monografi. Perubahan dalam jenis fase diam dan ukuran diatur dalam bagian *Kesesuaian Sistem*.

Kolom Kromatografi Yang dimaksud dengan kolom termasuk baja tahan karat, baja tahan karat berlapis dan kolom polimer dikemas dengan fase diam. Panjang dan diameter dalam kolom mempengaruhi pemisahan, oleh karena itu ukuran kolom dicantumkan dalam masing-masing monografi. Perubahan dalam ukuran kolom dibahas pada bagian *Kesesuaian Sistem* pada bab ini. Monografi pada kompendial tidak mencantumkan nama dagang kolom yang digunakan; hal ini dilakukan untuk menghindari promosi dari penyedia dan perubahan yang terjadi di perdagangan. Lihat bagian *Kolom Kromatografi* untuk informasi lebih lanjut.

Dalam prosedur kromatografi cair, dapat digunakan suatu "*guard column*" dengan persyaratan berikut, jika tidak dinyatakan dalam monografi:

(a) panjang kolom pelindung tidak melebihi 15% dari panjang kolom analisis,
(b) diameter dalam harus sama atau lebih kecil dari diameter dalam kolom analisis,
(c) bahan kemasan harus sama dengan bahan kemasan dari kolom analisis (misalnya silika) dan mengandung fase terikat yang sama (misalnya C18).

KEMENTERIAN KESEHATAN

(d) semua persyaratan kesesuaian sistem yang terdapat dalam prosedur resmi harus dipenuhi.

Fase gerak Fase gerak merupakan pelarut atau campuran pelarut seperti tertera dalam masing-masing monografi.

Peralatan Kromatografi cair terdiri dari wadah berisi fase gerak, pompa untuk mendorong fase gerak masuk ke dalam sistem dengan tekanan tinggi, injektor untuk memasukkan sampel ke dalam fase gerak, kolom kromatografi, detektor, dan perangkat pengumpul data.

Eluasi Gradien Perubahan komposisi fase gerak secara berkelanjutan selama proses kromatografi disebut eluasi gradien atau pengaturan pelarut. Profil eluasi gradien terdapat dalam masing-masing monografi pada tabel yang mengatur waktu dan perubahan komposisi fase gerak.

Prosedur :

1. Setimbangkan kolom dan detektor dengan fase gerak dengan laju alir tertentu sampai dicapai kondisi konstan.
2. Suntikkan sampel melalui injektor, atau gunakan *autosampler*.
3. Lakukan pengaturan pelarut.
4. Rekam kromatogram
5. Lakukan analisis kromatogram seperti tertera pada monografi.

DEFINISI DAN INTERPRETASI KROMATOGRAM

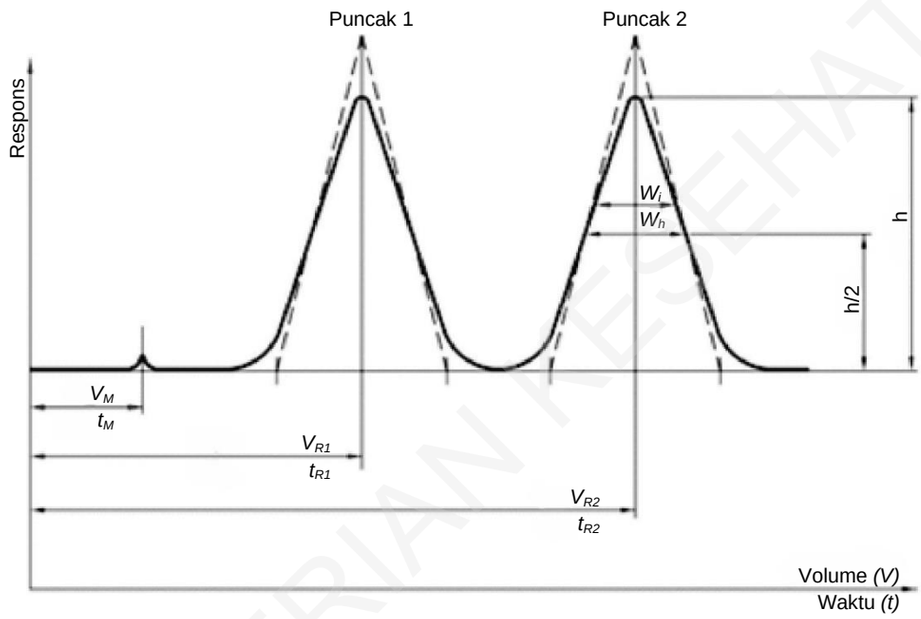
Definisi Kesesuaian sistem dan kriteria keberterimaan pada monografi telah ditetapkan menggunakan parameter sesuai tertera dibawah ini. Dengan menggunakan beberapa peralatan, parameter tertentu, seperti perbandingan "*signal-to-noise*" dan resolusi, dapat dihitung menggunakan perangkat lunak yang tersedia. Pengguna bertanggung jawab untuk memastikan metode perhitungan yang digunakan dalam perangkat lunak setara dengan persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia dan melakukan koreksi yang diperlukan.

Kromatogram Kromatogram adalah grafik yang menggambarkan respons detektor, kadar suatu analit dalam eluen, atau jumlah lain yang digunakan

KEMENTERIAN KESEHATAN

untuk menghitung kadar eluat terhadap volume eluen atau waktu. Pada kromatografi planar, kromatogram dapat berupa kertas atau lapisan yang memiliki bercak yang terpisah.

Gambar 1 Menggambarkan tipe pemisahan kromatografi dari dua senyawa, 1 dan 2. V_M dan t_M berturut-turut adalah volume dan waktu retensi dari senyawa yang tidak tertahan; V_{R1} dan V_{R2} berturut-turut adalah volume retensi dari puncak 1 dan 2; t_{R1} dan t_{R2} berturut-turut adalah waktu retensi dari puncak 1 dan 2; W_h adalah lebar pada setengah tinggi, W_i adalah lebar pada titik infleksi; h adalah tinggi dan h/2 adalah setengah tinggi.



Gambar 1. Pemisahan kromatografi dua senyawa

Konstanta distribusi (K_0) Dalam kromatografi *"size-exclusion"*, karakteristik eluasi dari suatu komponen pada kolom tertentu dapat dilihat dari konstanta distribusi (juga disebut sebagai koefisien distribusi), yang dihitung menggunakan rumus:

$$K_0 = \frac{t_R - t_0}{t_t - t_0}$$

t_R adalah waktu retensi; t_0 adalah waktu retensi dari senyawa yang tidak tertahan; t_t adalah total waktu dari fase gerak yang digunakan

KEMENTERIAN KESEHATAN

***Dwell Volume* (D)** Disebut juga *gradient delay volume* adalah volume antara titik awal fase gerak dan ujung kolom. Dapat ditentukan dengan menggunakan prosedur berikut

Kolom: ganti kolom kromatografi yang digunakan dengan pipa kapiler yang sesuai (seperti 1 m x 0,12 mm)

Fase gerak: lihat *Tabel 1*

Fase gerak A: air

Fase gerak B: larutan *aseton P* 0,1% v/v dalam air

Tabel 1

Waktu (menit)	Fase gerak A (% v/v)	Fase gerak B (% v/v)
0–20	100→0	0→100
20–30	0	100

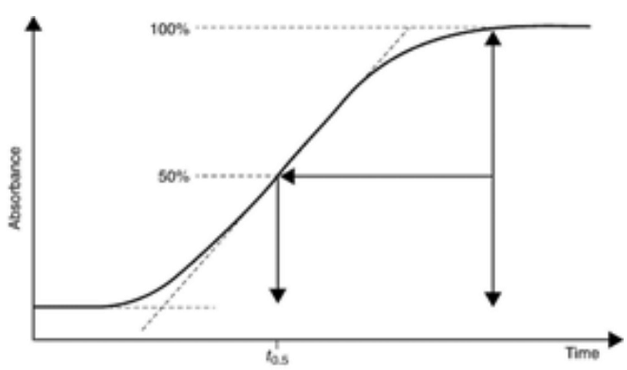
Laju alir: atur hingga mendapatkan tekanan balik yang cukup (seperti 2 mL per menit)

Detektor: Spektrofotometer pada panjang gelombang 265 nm

Tentukan waktu pada (t0,5) dalam menit, ketika serapan meningkat menjadi 50% (lihat *Gambar 2*). Tetapkan *Dwell Volume* (D) dengan rumus:

$$D = t_D \times F$$

t_D adalah t0,5-0,5t_G dalam menit; t_G adalah waktu gradien yang telah ditentukan dalam 20 menit; F adalah laju alir dalam mL per menit



Gambar 2

KEMENTERIAN KESEHATAN

[Catatan: Jika dapat digunakan, pengukuran ini dilakukan dengan autosampler pada posisi penyuntikan dengan memperhitungkan volume "injection-loop" dalam Dwell volume]

Hold-Up Time **(t_M)** Waktu yang diperlukan untuk eluasi senyawa yang tidak tertahan dalam kolom (lihat *Gambar 1*), dengan skala garis dasar dalam menit. Pada kromatografi *"size-exclusion"* gunakan waktu retensi senyawa tidak tertahan sebagai t_0

Hold-Up Volume **(V_M)** Volume fase gerak yang dibutuhkan untuk eluasi senyawa yang tidak tertahan. *Hold-Up Volume* (V_M) dapat dihitung dengan rumus:

$$V_M = t_M \times F$$

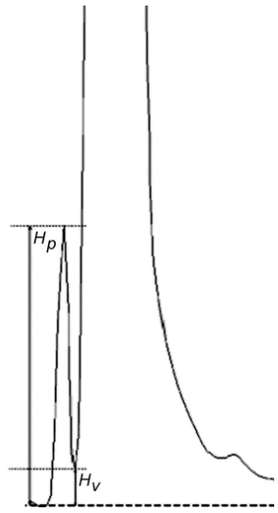
t_M adalah *hold up time* dalam menit dan F adalah laju alir dalam mL per menit
Pada kromatografi *"size-exclusion"* gunakan volume retensi senyawa tidak tertahan sebagai V_0

Puncak Puncak adalah bagian kromatogram dari respons detektor ketika senyawa tunggal (atau dua atau lebih komponen yang tidak terpisah) yang dieluasi dari kolom. Respon puncak dapat dinyatakan sebagai luas puncak atau tinggi puncak (h).

Perbandingan Puncak terhadap lembah (p/v) Nilai p/v digunakan sebagai kriteria kesesuaian sistem dalam pengujian untuk zat terkait jika garis dasar untuk pemisahan dua puncak tidak tercapai. *Gambar 3* merupakan pemisahan sebagian dari dua zat, dimana H_p adalah tinggi dihitung dari tinggi puncak terkecil diatas garis dasar dan H_v adalah tinggi dihitung dari titik terendah antara dua puncak yang terpisah dari garis dasar.

$$\frac{p}{V} = \frac{H_p}{H_v}$$

KEMENTERIAN KESEHATAN



Gambar 3. Penetapan perbandingan puncak terhadap lembah

Tinggi lempeng (H) ***"(Height Equivalent to one Theoretical Plate [HETP])"*** Perbandingan panjang kolom *(L)* dalam mikrometer terhadap jumlah lempeng teoritis *(N)*

$$H = \frac{L}{N}$$

Jumlah Lempeng Teoritis (N) Angka yang menunjukkan kinerja kolom (efisiensi kolom) yang dapat dihitung dari data yang diperoleh pada kondisi isotermal, isokratik atau kondisi *"isodense"*, tergantung pada teknik, sebagai jumlah lempeng, dihitung dengan rumus:

$$N = 5{,}54\left(\frac{t_R}{W_h}\right)^2$$

t_R adalah waktu retensi dari puncak senyawa; W_h adalah lebar puncak pada setengah tinggi (h/2); nilai t_R dan W_h menggunakan satuan yang sama.
Jumlah lempeng bervariasi sesuai dengan jenis kolom, temperatur kolom, fase gerak dan waktu retensi.

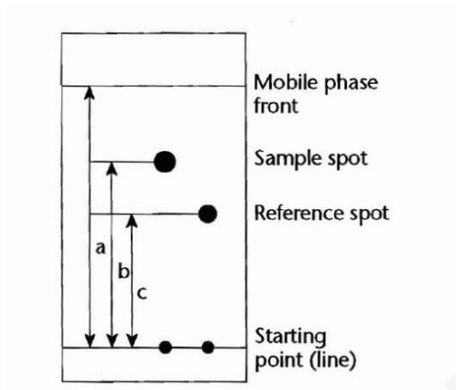
"Reduced plate height (h)" Perbandingan tinggi lempeng *(H)* dalam mikrometer terhadap diameter partikel *(d_p)* dalam mikrometer.

$$h = \frac{H}{d_p}$$

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hambatan relatif (R_{ret}) Perbandingan jarak rambat analit terhadap jarak rambat senyawa pembanding (lihat *Gambar 4*) dan digunakan dalam kromatografi planar. Hambatan relatif, dihitung dengan rumus:

$$R_{ret} = \frac{b}{c}$$



Gambar 4. Tipe kromatografi planar

a adalah jarak rambat fase gerak; *b* adalah jarak rambat analit; *c* adalah jarak rambat pembanding

Retensi relatif (r) Perbandingan dari waktu retensi suatu komponen relatif terhadap komponen lainnya yang digunakan sebagai pembanding yang sesuai pada kondisi yang sama.

$$r = \frac{t_{R2} - t_M}{t_{R1} - t_M}$$

t_{R2} adalah waktu retensi zat uji, t_{R1} adalah waktu retensi pembanding, dan t_M adalah *hold-up time* pada kondisi percobaaan yang sama pada kolom yang sama.

Waktu Retensi Relatif Atau dikenal sebagai retensi relatif yang tidak diatur. Kecuali jika dinyatakan lain, di dalam FI biasanya dikenal dengan istilah retensi relatif yang tidak diatur.

$$Waktu\ retensi\ relatif = \frac{t_{R2}}{t_{R1}}$$

Resolusi (R) Adalah pemisahan antara dua komponen dalam suatu campuran, dihitung dengan :

KEMENTERIAN KESEHATAN

$$R = \frac{1{,}18(t_{R2} - t_{R1})}{(W_{h1} + W_{h2})}$$

$$t_{R2} > t_{R1}$$

t_{R1}, t_{R2} adalah waktu retensi komponen 1 dan 2, dan W_{h1}, W_{h2} adalah lebar masing-masing pada setengah tinggi puncak.

Pada perhitungan kuantitatif kromatografi lapis tipis, menggunakan densitometri, tidak menggunakan waktu retensi tetapi jarak rambat dan resolusi antara puncak dari dua komponen dapat dihitung dengan rumus:

$$R_S = \frac{1{,}18a(R_{F2} - R_{F1})}{(W_{h1} + W_{h2})}$$

$$R_{F2} > R_{F1}$$

R_{F1}, R_{F2} faktor retardasi puncak komponen 1 dan 2; W_{h1}, W_{h2} lebar masing-masing pada setengah tinggi puncak; a jarak rambat pelarut

Faktor retardasi (R_F) Adalah perbandingan dari jarak yang ditempuh dari pusat bercak terhadap jarak keseluruhan yang ditempuh oleh fase gerak dan digunakan dalam kromatografi planar, menggunakan simbol dalam *Gambar 4* :

$$R_F = \frac{b}{a}$$

b adalah jarak rambat komponen; a adalah jarak rambat pelarut

Faktor retensi (k) : juga dikenal dengan sebutan perbandingan distribusi massa (D_m) atau faktor kapasitas (k'). Didefinisikan sebagai:

$$k = \frac{jumlah\ zat\ dalam\ fase\ diam}{jumlah\ zat\ dalam\ fase\ gerak} = K_c \frac{V_S}{V_M}$$

K_C adalah konstanta distribusi, juga dikenal sebagai koefisien kesetimbangan distribusi; V_S adalah volume fase diam; V_M adalah volume fase gerak

Faktor retensi suatu komponen dapat ditentukan dari kromatogram :

$$k = \frac{(t_R - t_M)}{t_M}$$

KEMENTERIAN KESEHATAN

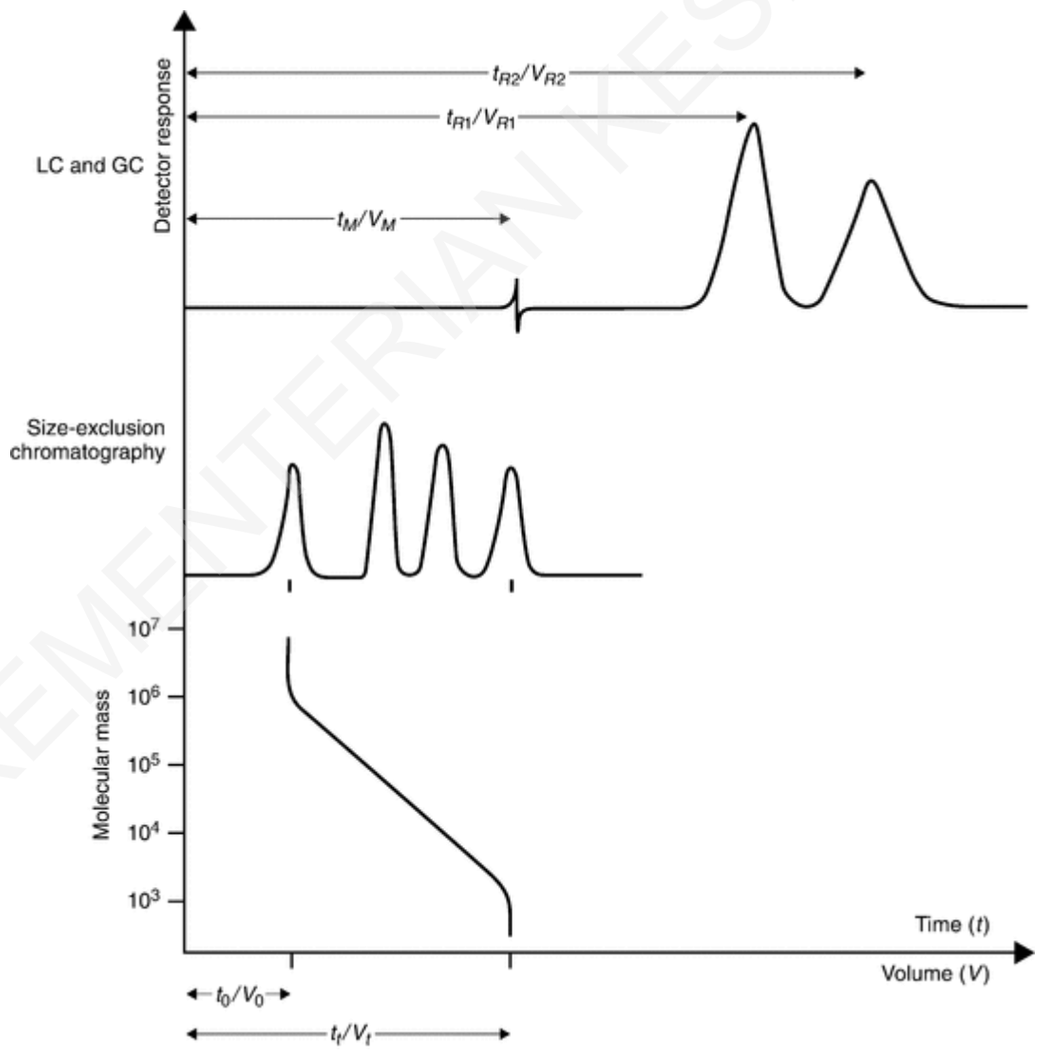
t_R adalah waktu retensi; t_M adalah *hold up time*

Waktu retensi (t_R) Waktu yang ditempuh antara proses injeksi sampel dan munculnya puncak maksimum sebagai respons dari zona sampel yang tereluasi. (*Gambar 1*, skala dasar dalam menit atau detik)

Volume Retensi (V_R) Volume fase gerak yang dibutuhkan untuk mengeluasi suatu komponen. Dapat dihitung dari waktu retensi dan laju alir dalam mL per menit :

$$V_R = t_R \times F$$

Waktu retensi dari senyawa yang tidak tertahan (t_0) Pada kromatografi *"size-exclusion"*, waktu retensi komponen yang memiliki ukuran molekul lebih besar dari pori gel terbesar. *[Catatan lihat Gambar 5]*



Gambar 5

KEMENTERIAN KESEHATAN

Volume retensi dari senyawa tidak tertahan (V_0): Pada kromatografi *"size-exclusion"*, volume retensi komponen yang memiliki ukuran molekul lebih besar dari pori gel terbesar. Dapat dihitung dari waktu retensi senyawa tidak tertahan *(t_0)* dan laju alir *(F)* dalam mL per menit dengan rumus:

$$V_0 = t_0 \times F$$

Faktor pemisahan (α) Retensi relatif yang dihitung untuk dua puncak yang berdekatan (ketentuan, nilai faktor pemisahan selalu >1) :

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1}$$

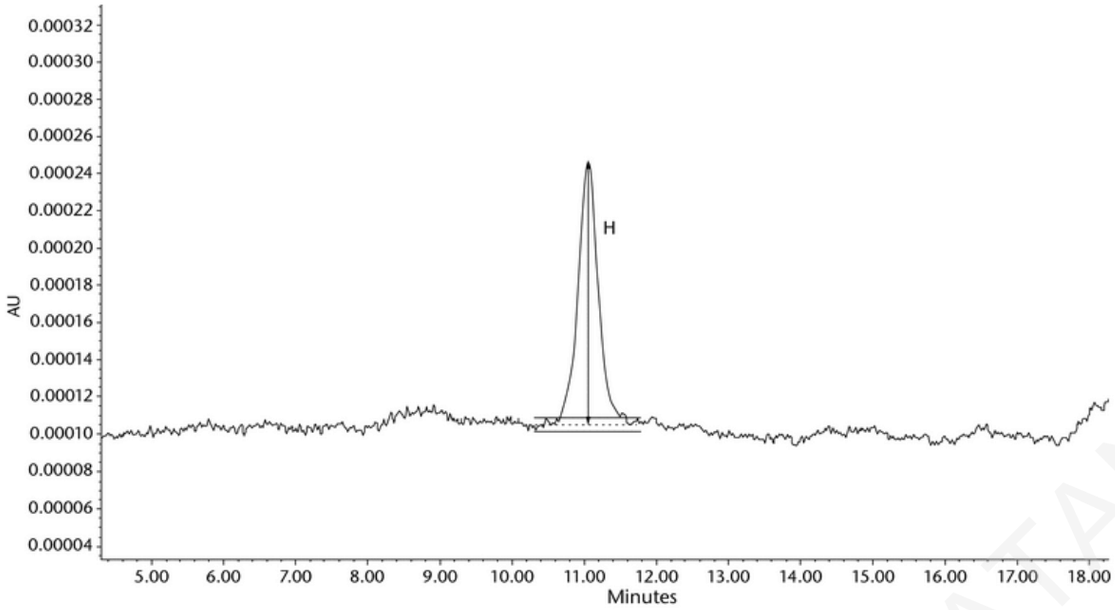
k_1, k_2 berturut-turut adalah faktor retensi dari puncak 1 dan 2

Perbandingan "*signal-to-noise*" (S/N) *"Noise"* singkat yang memengaruhi presisi dan akurasi dalam penetapan kuantitatif, dihitung dengan rumus:

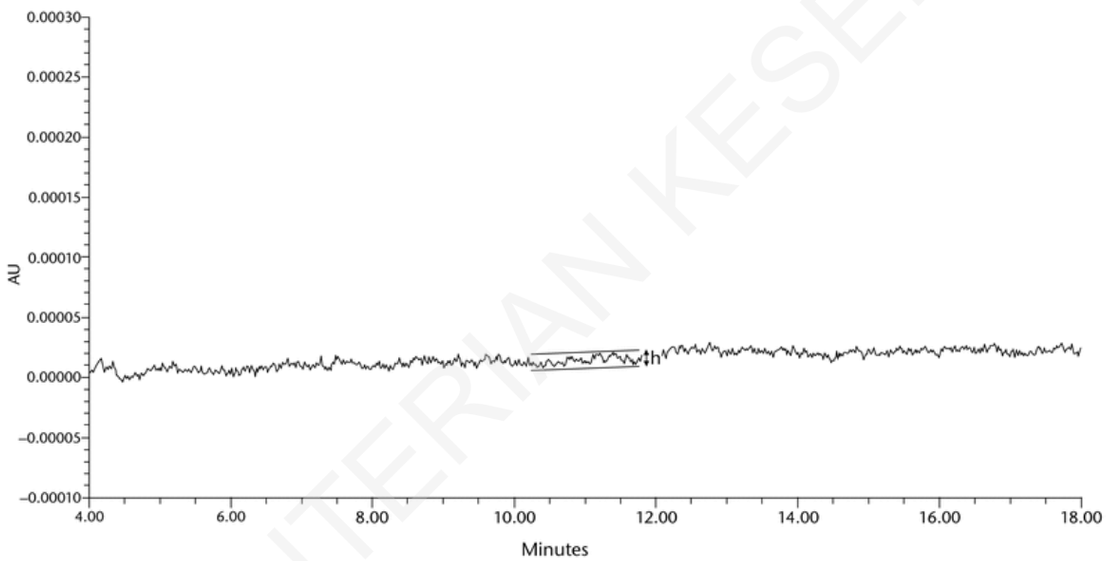
$$S/N = \frac{2H}{h}$$

H adalah tinggi puncak *(Gambar 6)* sesuai dengan komponen yang ditetapkan, pada kromatogram yang diperoleh dari larutan baku, diukur dari puncak maksimum yang diekstrapolasi ke garis dasar dari *"signal"* yang diamati pada jarak tidak kurang lima kali lebar pada setengah tinggi puncak; *h* adalah rentang *"noise"* pada kromatograf yang diperoleh setelah penyuntikan blangko *(Gambar 7)* yang diamati pada jarak tidak kurang dari lima kali lebar pada setengah tinggi puncak pada kromatogram yang diperoleh dari larutan baku, jika mungkin, terletak sama di sekitar tempat puncak.

KEMENTERIAN KESEHATAN



Gambar 6 Kromatogram larutan baku



Gambar 7

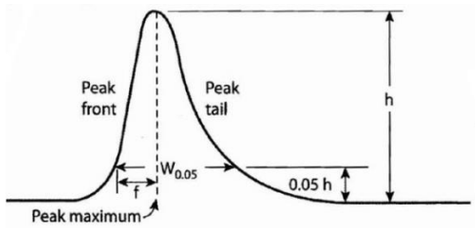
Faktor simetri (A_s) Faktor simetri dikenal juga dengan sebutan *faktor ikutan* suatu puncak (lihat *Gambar 8*) dihitung dengan :

$$A_S = \frac{W_{0,05}}{2f}$$

$W_{0,05}$ adalah lebar puncak pada 5% tinggi dan f adalah jarak dari puncak maksimum terhadap tepi puncak, jarak diukur dari titik 5% tinggi puncak dari garis dasar.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nilai A_s 1,0 menunjukkan simetri. Jika A_s lebih besar dari 1,0 menunjukkan puncak *"tailing"*. Jika A_s lebih kecil dari 1,0 menunjukkan puncak *"fronting"*.



Gambar 8. Puncak kromatografi asimetri

Dalam FI, gunakan perhitungan faktor simetri.

Faktor ikutan (T) lihat faktor simetri.

Keterulangan sistem Keterulangan respon dinyatakan sebagai perkiraan persentase simpangan baku relatif (%SBR) dari serangkaian pengukuran berturut-turut tidak kurang dari tiga penyuntikan atau penggunan larutan baku, dan dihitung dengan rumus:

$$\%\,SBR = \frac{100}{\bar{y}}\sqrt{\frac{\sum(y_i - \bar{y})^2}{n-1}}$$

y_i adalah nilai individu dinyatakan sebagai luas puncak, tinggi puncak atau perbandingan luas dengan metode baku internal; $\bar{y}$ adalah rata-rata nilai individu; n adalah jumlah pengulangan.

Total waktu fase gerak (t_t) Pada kromatografi *"size exclusion"*, waktu retensi suatu komponen yang memiliki ukuran molekul lebih kecil dari pori gel terkecil *(Gambar 5)*

Total volume fase gerak (V_t) Pada kromatografi *"size exclusion"*, volume retensi suatu komponen yang memiliki ukuran molekul lebih kecil dari pori gel terkecil. Dapat dihitung dari total waktu fase gerak *(t_t)* dan laju alir *(F)* dalam mL per menit dengan rumus:

$$V_T = t_t \times F$$

KEMENTERIAN KESEHATAN

KESESUAIAN SISTEM

[Catatan: bagian ini hanya mencakup kromatografi cair dan kromatografi gas]. Berbagai komponen peralatan yang digunakan harus memenuhi syarat dan mampu mencapai kinerja yang diperlukan untuk melakukan pengujian atau penetapan kadar. Uji kesesuaian sistem menyatakan bagian integral dari prosedur analisis dan digunakan untuk memastikan kinerja sistem kromatografi, jumlah lempeng kolom, waktu retensi (perbandingan distribusi massa), keterulangan sistem, "*signal to noise*", faktor simetri dan resolusi/perbandingan "*peak to valley*" merupakan parameter-parameter yang harus dinilai untuk menunjukkan kinerja sistem kromatografi. Jika dinyatakan pada masing-masing monografi, dalam hal profil kromatografi yang kompleks (contoh untuk produk bioteknologi dan biologi) perbandingan visual dari profil tersebut dapat digunakan sebagai uji kesesuaian sistem.

Faktor yang dapat mempengaruhi kondisi kromatografi adalah sebagai berikut:

- Komposisi dan suhu fase gerak
- Kekuatan ion dan pH komponen yang mengandung air fase gerak
- Laju alir, ukuran kolom, suhu kolom, dan tekanan
- Karakteristik fase diam, termasuk tipe bahan pendukung kromatografi (berbasis partikel atau monolitik), partikel atau ukuran pori, porositas dan area permukaan spesifik.
- Fase balik dan modifikasi permukaan lain fase diam, tingkat modifikasi kimia (seperti *end-capping*, *carbon loading*, dll.)

Jika tidak dinyatakan lain, waktu retensi dan retensi relatif yang tertera pada monografi hanya sebagai informasi. Tidak ada kriteria keberterimaan yang dipersyaratkan untuk retensi relatif.

Pemenuhan terhadap kriteria kesesuaian sistem diperlukan selama melakukan prosedur kromatografi. Hasil analisis sampel dapat diterima jika kesesuaian sistem telah memenuhi syarat. Persyaratan berikut harus dipenuhi, juga kriteria tambahan yang dinyatakan dalam monografi. Jika dinyatakan persyaratan khusus dalam monografi akan menggantikan persyaratan yang tertera pada lampiran ini.

Keterulangan sistem (Penetapan kadar) Apabila persyaratan simpangan baku relatif tertera pada masing-masing monografi, jika persyaratan tidak lebih dari 2,0% maka perhitungan dilakukan berdasarkan data dari lima kali

KEMENTERIAN KESEHATAN

pengulangan, jika persyaratan lebih dari 2,0% maka perhitungan dilakukan berdasarkan data dari enam kali pengulangan. Pada penetapan kadar bahan aktif atau bahan tambahan, dengan nilai target kemurnian 100%, jika tidak ditetapkan jumlah pengulangan yang harus dilakukan, simpangan baku relatif (%SBR) untuk batas yang ditentukan, dihitung secara seri (n=3 sampai 6) penyuntikan ulang larutan baku. Nilai maksimum simpangan baku relatif dari respons puncak tidak melebihi nilai yang tercantum pada *Tabel 2*.

$$\%SBR = \frac{KB\sqrt{n}}{t_{90\%,n-1}}$$

K adalah konstanta (0,349), didapat dari persamaan:

$$K = \left(\frac{0,6}{\sqrt{2}}\right)\left(\frac{t_{90\%n-1}}{\sqrt{6}}\right)$$

$\frac{0,6}{\sqrt{2}}$ adalah representasi persentase SBR setelah 6 kali penyuntikan untuk B=1,0%; *B* adalah persentase batas atas yang dinyatakan dalam definisi masing-masing monografi dikurangi 100%, *n* adalah jumlah penyuntikan ulang (3≤n≤6); dan $t_{90\%,n-1}$ adalah nilai t *"Students"* pada probabilitas 90% (dua sisi) dengan derajat kebebasan *n-1*.

Kecuali dinyatakan lain, simpangan baku relatif maksimum tidak boleh melampaui nilai yang ditetapkan seperti tertera pada *Table 2*. Persyaratan ini tidak diterapkan pada uji senyawa sejenis.

Tabel 2

	Jumlah penyuntikan ulang			
	3	4	5	6
B(%)	Nilai SBR maksimum			
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06
3,0	0,62	0,89	1,10	1,27

KEMENTERIAN KESEHATAN

PENYESUAIAN KONDISI KROMATOGRAFI

Kondisi kromatografi yang dinyatakan pada monografi telah divalidasi selama elaborasi dari monografi.

Perubahan parameter pada uji kromatografi dapat disesuaikan tanpa perubahan mendasar pada prosedur analisis dari Farmakope yang tercantum dibawah ini. Perubahan selain dari yang tertera pada ketentuan ini, memerlukan validasi ulang dari prosedur.

Beberapa penyesuaian dapat memberikan efek kumulatif pada kinerja sistem dan harus dievaluasi oleh pengguna. Hal ini penting dalam pola pemisahan yang digambarkan sebagai profil kromatogram. Pada kasus ini harus dilakukan kajian risiko.

Penyesuaian harus dilakukan sesuai dengan prosedur Farmakope.

Jika dilakukan penyesuaian pada prosedur Farmakope, diperlukan uji verifikasi tambahan. Untuk membuktikan kesesuaian terhadap prosedur Farmakope, lakukan penilaian terhadap karakteristik kinerja analisis yang berpotensi terpengaruh oleh perubahan.

Apabila prosedur Farmakope disesuaikan dengan persyaratan dibawah ini, penyesuaian lebih lanjut tidak boleh dilakukan tanpa validasi ulang.

Pemenuhan terhadap kriteria kesesuaian sistem diperlukan untuk membuktikan bahwa kondisi kinerja yang memuaskan dari uji atau penetapan kadar telah dicapai.

Penyesuaian pada kondisi dengan eluasi gradien (KCKT) atau pengaturan suhu (KG) lebih kritis daripada isokratik (KCKT) atau eluasi isotermal (KG), karena hal ini dapat menggeser beberapa puncak pada gradien yang berbeda atau suhu eluasi yang berbeda, yang berpotensi menyebabkan ko-eluasi sebagian atau seluruhnya dari puncak yang berdekatan atau inversi puncak dan dapat menyebabkan penetapan puncak yang salah dan dapat menutupi puncak atau pergeseran, sehingga eluasi melebihi waktu yang ditentukan.

Untuk beberapa parameter, penyesuaian ditentukan secara eksplisit dalam monografi untuk memastikan kesesuaian sistem.

KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS

Komposisi fase gerak: jumlah komponen minor pelarut dapat disesuaikan ±30% relatif atau ±2% absolut, mana yang lebih besar; tidak ada komponen yang melebihi 10% absolut. Komponen minor terdiri tidak lebih dari $(100/n)\%$, n adalah jumlah komponen fase gerak. Untuk komponen minor pada 10% fase

KEMENTERIAN KESEHATAN

gerak, penyesuaian 30% relatif yang diperbolehkan adalah 7%-13% sedangkan penyesuaian 2% absolut yang diperbolehkan adalah 8%-12%, nilai relatif adalah yang terbesar; untuk komponen minor pada 5% fase gerak, penyesuaian 30% relatif yang diperbolehkan adalah 3,5%-6,5% sedangkan penyesuaian 2% absolut yang diperbolehkan adalah 3%-7%, dalam hal ini nilai absolut adalah yang terbesar.

pH komponen fase gerak yang mengandung air: kecuali dinyatakan lain, lebih kurang 0,2 unit pH dari yang dinyatakan.

Kadar garam dari komponen dapar pada fase gerak: lebih kurang 10%

Volume penotolan: antara 10% dan 20% dari volume yang dinyatakan jika menggunakan lempeng dengan ukuran partikel 2-10 µm

KROMATOGRAFI CAIR: ELUASI ISOKRATIK

Parameter kolom dan laju alir

Fase diam: Tidak ada perubahan identitas komponen (misalnya, C18 tidak dapat digantikan dengan C8); karakteristik fisikokimia lain dari fase diam, yaitu bahan pendukung kromatografi, modifikasi permukaan dan tingkat modifikasi kimia harus sama; perubahan dari kolom partikel berpori seluruhnya menjadi kolom partikel berpori superfisial diperbolehkan sepanjang persyaratan tersebut di atas terpenuhi.

Dimensi kolom (ukuran partikel, panjang kolom): Ukuran partikel dan/atau panjang kolom dapat dimodifikasi jika perbandingan panjang kolom *(L)* dengan ukuran partikel (*dp*) tetap konstan atau dalam rentang minimal 25% dan tidak lebih dari 50% dari perbandingan *L/dp* yang ditentukan.

Perubahan dari partikel berpori seluruhnya menjadi partikel berpori superfisial Penyesuaian ukuran partikel berpori, kombinasi lain *L* dan *dp* lain dapat digunakan jika jumlah lempeng teoritis (*N)* dalam rentang minimal 25% dan tidak lebih dari 50%, relatif terhadap kolom yang ditentukan. Perubahan ini dapat diterima, sepanjang kriteria kesesuaian sistem terpenuhi, dan selektivitas serta urutan eluasi dari cemaran tertentu yang akan diuji terbukti setara.

Diameter dalam: Jika tidak ada perubahan ukuran partikel dan/atau panjang kolom, diameter dalam kolom dapat disesuaikan.

Harus diperhatikan jika penyesuaian menghasilkan volume puncak yang lebih kecil akibat ukuran partikel yang lebih kecil atau diameter dalam kolom yang lebih kecil, penyesuaian yang diperlukan untuk meminimalkan pelebaran pita ekstra-kolom karena faktor-faktor seperti sambungan instrumen, detektor volume sel dan laju pengambilan sampel, serta volume penyuntikan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Jika ukuran partikel diubah, laju alir memerlukan penyesuaian, karena kolom dengan partikel kecil membutuhkan kecepatan linear yang lebih tinggi untuk kinerja yang sama (yang ditunjukkan dengan pengurangan jumlah lempeng). Perubahan laju alir baik untuk perubahan diameter kolom dan ukuran partikel dapat dihitung dengan rumus:

$$F_2 = F_1 \frac{{dc_2}^2 dp_1}{{dc_1}^2 dp_2}$$

F_1 adalah laju alir sesuai yang tertera pada monografi dalam mL per menit; F_2 adalah laju alir yang dilakukan penyesuaian dalam mL per menit; dc_1 adalah diameter dalam kolom sesuai yang tertera pada monografi; dc_2 adalah diameter dalam kolom yang dilakukan penyesuaian dalam mm; dp_1 adalah ukuran partikel sesuai yang tertera pada monografi dalam µm; dan dp_2 adalah ukuran partikel pada kolom yang dilakukan penyesuaian dalam µm.

Jika perubahan partikel dari ≥3 µm menjadi <3 µm dalam pemisahan isokratik, tambahan peningkatan kecepatan linier (dengan menyesuaikan laju alir) diperbolehkan, jika efisiensi kolom tidak turun lebih dari 20%. Hal yang sama, jika perubahan partikel dari <3 µm menjadi ≥3 µm perlu pengurangan kecepatan linier (laju alir) untuk menghindari pengurangan efisiensi kolom lebih dari 20%.

Setelah dilakukan penyesuaian karena perubahan dimensi kolom, diperbolehkan melakukan perubahan tambahan pada laju alir sebesar ±50%.

Suhu kolom: ±10°, jika ditentukan suhu pengoperasian, kecuali dinyatakan lain.

Penyesuaian lebih lanjut dalam kondisi prosedur analitik (fase gerak, suhu, pH, dll.) mungkin diperlukan, dalam rentang yang diizinkan yang dijelaskan dalam *Kesesuaian Sistem* dan *Penyesuaian Kondisi Kromatografi* dalam bab ini.

Fase Gerak

Komposisi Jumlah komponen minor dari fase gerak dapat disesuaikan ±30% relatif tetapi tidak dapat melebihi ±10% absolut dari jumlah fase gerak. Komponen minor terdiri dari kurang atau sama dengan (100/n) %, n adalah jumlah total komponen fase gerak. Contoh penyesuaian untuk *Campuran Biner* dan *Campuran Terner* seperti dibawah ini.

Campuran Biner

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perbandingan 50*:50.* 30% dari 50 adalah 15% absolut, tetapi hal tersebut melebihi perubahan maksimal yang dibolehkan yaitu ±10% absolut. Oleh karena itu, perbandingan fase gerak dapat disesuaikan hanya pada rentang 40:60-60:40.

Perbandingan 2:98. 30% dari 2 adalah 0,6% absolut. Penyesuaian maksimal yang dibolehkan adalah pada rentang 1,4:98,6 - 2,6:97,4.

Campuran Terner

Perbandingan 70:25:5. Untuk komponen kedua, 30% dari 25 adalah 7,5% absolut. Oleh karena itu komponen kedua dapat disesuaikan dalam rentang 32,5%-17,5% absolut. Untuk komponen ketiga, 30% dari 5 adalah 1,5% absolut. Pada semua kasus, jumlah komponen utama disesuaikan untuk menghasilkan total 100%. Oleh karena itu rentang campuran adalah 62,5:32,5:5 - 77,5:17,5:5 atau 68,5:25:6,5 - 71,5:25:3,5 akan memenuhi persyaratan.

- *pH komponen air dari fase gerak*: ±0,2 unit pH, jika tidak dinyatakan lain
- *konsentrasi garam dalam komponen dapar fase gerak*: ±10%
- *laju alir*: jika tidak terdapat perubahan pada dimensi kolom, laju alir dapat disesuaikan sampai dengan ±50%.

Panjang gelombang detektor Tidak boleh dilakukan penyesuaian

Volume penyuntikan Jika dilakukan penyesuaian terhadap dimensi kolom, volume penyuntikan dapat disesuaikan dengan rumus:

$$V_{inj2} = V_{inj1} \frac{L_2 {dc_2}^2}{L_1 {dc_1}^2}$$

V_{inj1} adalah volume penyuntikan sesuai yang tertera pada monografi dalam µL; V_{inj2} adalah volume penyuntikan yang dilakukan penyesuaian dalam µL; L_1 adalah panjang kolom sesuai yang tertera pada monografi dalam mm; L_2 adalah panjang kolom yang dilakukan penyesuaian dalam mm; dc_1 adalah diameter dalam kolom sesuai yang tertera pada monografi dalam mm; dc_2 adalah diameter dalam kolom yang dilakukan penyesuaian dalam mm;

Rumus ini mungkin tidak berlaku untuk perubahan kolom partikel berpori seluruhnya menjadi kolom partikel berpori superfisial.

Meskipun tidak dilakukan penyesuaian dimensi kolom, volume injeksi dapat bervariasi sepanjang kriteria *Kesesuaian Sistem* tetap berada dalam batas

KEMENTERIAN KESEHATAN

penerimaan yang ditetapkan. Jika volume injeksi berkurang, perhatian khusus diberikan pada (batas) deteksi dan keterulangan respons puncak yang akan ditentukan. Peningkatan diperbolehkan sepanjang linearitas dan resolusi puncak yang akan ditentukan tetap memberikan hasil yang memuaskan.

KROMATOGRAFI CAIR: ELUASI GRADIEN

Parameter kolom dan laju alir

Fase diam: Tidak ada perubahan identitas komponen (misalnya, C18 tidak dapat digantikan dengan C8); karakteristik fisikokimia lain dari fase diam, yaitu bahan pendukung kromatografi, modifikasi permukaan dan tingkat modifikasi kimia harus serupa; perubahan dari kolom partikel berpori seluruhnya menjadi kolom partikel berpori superfisial diperbolehkan sepanjang persyaratan tersebut di atas terpenuhi.

Dimensi kolom (ukuran partikel, panjang kolom): Ukuran partikel dan/atau panjang kolom dapat dimodifikasi jika perbandingan panjang kolom *(L)* dengan ukuran partikel (*dp*) tetap konstan atau dalam rentang minimal 25% dan tidak lebih dari 50% dari perbandingan *L/dp* yang ditentukan.

Perubahan dari partikel berpori seluruhnya menjadi partikel berpori superfisial Penyesuaian ukuran partikel berpori, kombinasi lain *L* dan *dp* lain dapat digunakan jika perbandingan $(t_r/W_h)^2$ dalam rentang minimal 25% dan tidak lebih dari 50%, relatif terhadap kolom yang ditentukan untuk semua puncak yang digunakan untuk menentukan parameter kesesuaian sistem. Perubahan ini dapat diterima, sepanjang kriteria kesesuaian sistem terpenuhi, dan selektivitas serta urutan eluasi dari cemaran tertentu yang akan diuji terbukti setara.

Diameter dalam: Jika tidak ada perubahan ukuran partikel dan/atau panjang kolom, diameter dalam kolom dapat disesuaikan.

Harus diperhatikan jika penyesuaian menghasilkan volume puncak yang lebih kecil akibat ukuran partikel yang lebih kecil atau diameter dalam kolom yang lebih kecil, penyesuaian yang diperlukan untuk meminimalkan pelebaran pita ekstra-kolom karena faktor-faktor seperti sambungan instrumen, detektor volume sel dan laju pengambilan sampel, dan volume penyuntikan.

Jika ukuran partikel diubah, laju alir memerlukan penyesuaian, karena kolom dengan partikel kecil membutuhkan kecepatan linear yang lebih tinggi untuk kinerja yang sama (yang ditunjukkan dengan pengurangan jumlah

KEMENTERIAN KESEHATAN

lempeng). Perubahan laju alir baik untuk perubahan diameter kolom dan ukuran partikel dapat dihitung dengan rumus:

$$F_2 = F_1 \frac{{dc_2}^2 dp_1}{{dc_1}^2 dp_2}$$

F_1 adalah laju alir sesuai yang tertera pada monografi dalam mL per menit; F_2 adalah laju alir yang dilakukan penyesuaian dalam mL per menit; dc_1 adalah diameter dalam sesuai yang tertera pada monografi; dc_2 adalah diameter dalam pada kolom yang dilakukan penyesuaian dalam mm; dp_1 adalah ukuran partikel sesuai yang tertera pada monografi dalam µm; dan dp_2 adalah ukuran partikel pada kolom yang dilakukan penyesuaian dalam µm.

Penyesuaian dimensi kolom menyebabkan perubahan volume kolom yang berdampak pada volume gradien untuk selektivitas. Penyesuaian volume gradien dilakukan sebanding dengan volume kolom, untuk setiap volume segmen gradien. Karena volume gradien adalah waktu gradien (t_G) dikali laju alir (F), maka waktu gradien untuk setiap segmen gradien perlu disesuaikan untuk mempertahankan perbandingan volume gradien terhadap volume kolom yang konstan (dinyatakan sebagai $L \times dc^2$). Sehingga, waktu gradien yang dilakukan penyesuaian (t_{G2}) dapat dihitung dari waktu gradien awal, (t_{G1}), laju aliran, dan dimensi kolom dengan rumus:

$$t_{G2} = t_{G1} \left(\frac{F_1}{F_2}\right) \left(\frac{L_2 {dc_2}^2}{L_1 {dc_1}^2}\right)$$

Penyesuaian eluasi gradien dilakukan melalui tiga tahap sebagai berikut:

1. Lakukan penyesuaian panjang kolom dan ukuran partikel berdasarkan L/dp
2. Lakukan penyesuaian laju alir terhadap perubahan ukuran partikel dan diameter kolom
3. Lakukan penyesuaian waktu gradien pada tiap segmen terhadap perubahan panjang kolom, diameter dan laju alir. Sebagai contoh seperti tertera pada *Tabel 3*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel 3

Variabel	Kondisi awal	Penyesuaian	Keterangan
Panjang kolom *(L)* dalam mm	150	100	Sesuai pilihan
Diameter kolom *(dc)* dalam mm	4,6	2,1	Sesuai pilihan
Ukuran partikel *(dp)* dalam µm	5	3	Sesuai pilihan
L/dp	30,0	33,3	Penyesuaian 11% masih dalam rentang L/dp yang diperbolehkan yaitu -25% sampai +50%
Laju alir dalam mL per menit	2,0	0,7	Dihitung dengan rumus: $F_2 = F_1 \frac{{dc_2}^2 dp_1}{{dc_1}^2 dp_2}$
Faktor penyesuaian gradien *(t_{G1}/t_{G2})*	-	0,4	Dihitung dengan rumus: $t_{G2} = t_{G1}\left(\frac{F_1}{F_2}\right)\left(\frac{L_2 {dc_2}^2}{L_1 {dc_1}^2}\right)$
Kondisi gradien	-	-	-
B (%)	Waktu (menit)	Waktu (menit)	
30	0	0	-
30	3	(3x0,4)=1,2	-
70	13	[1,2+(10x0,4)]=5,2	-
30	16	[5,2+(3x0,4)]=6,4	-

Suhu kolom: ±5°, jika ditentukan suhu pengoperasian, kecuali dinyatakan lain.

Penyesuaian lebih lanjut dalam kondisi prosedur analitik (fase gerak, suhu, pH, dll.) mungkin diperlukan, dalam rentang yang diizinkan yang dijelaskan dalam *Kesesuaian Sistem* dan *Penyesuaian Kondisi Kromatografi* dalam bab ini.

Fase Gerak

Komposisi/gradien: Penyesuaian komposisi fase gerak dan gradien dapat dilakukan apabila:

1. Kriteria kesesuaian sistem terpenuhi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

2. Puncak utama yang tereluasi dalam ±15% waktu retensi yang diperoleh dengan kondisi awal; persyaratan ini tidak berlaku bila dilakukan penyesuaian pada dimensi kolom.
3. Komposisi fase gerak dan gradiennya sedemikian rupa sehingga puncak pertama cukup tertahan dan puncak terakhir tereluasi.

pH komponen cair dari fase gerak: ±0,2 pH unit, kecuali dinyatakan lain

Konsentrasi garam dalam komponen penyangga fase gerak: ±10%

Apabila pemenuhan kriteria kesesuaian sistem tidak dapat dipenuhi, perlu mempertimbangkan *"dwell volume"* atau untuk mengganti kolom.

"Dwell volume"

Konfigurasi peralatan yang digunakan dapat secara signifikan mengubah resolusi, waktu retensi, dan retensi relatif. Hal ini dapat diakibatkan karena perubahan *"dwell volume".* Monografi sebaiknya menyertakan tahap isokratik sebelum dimulainya program gradien sehingga adaptasi dapat dilakukan pada titik waktu gradien untuk memperhitungkan perbedaan *"dwell volume"* antara sistem yang digunakan untuk pengembangan prosedur analisis dan yang sebenarnya digunakan. Penyesuaian tahap isokratik dengan peralatan analitis yang digunakan merupakan tanggung jawab pengguna. Jika *"dwell volume"* yang digunakan tertera dalam monografi, titik waktu (t dalam menit) yang dinyatakan dalam tabel gradien dapat diganti dengan titik waktu yang disesuaikan (tc dalam menit), dapat dihitung dengan rumus:

$$t_c = t - \frac{(D - D_0)}{F}$$

D adalah *"dwell volume"* dalam mL; D_0 adalah *"dwell volume"* untuk pengembangan metode dalam mL; F adalah laju alir dalam mL per menit

Penyesuaian tahap isokratik dapat dihilangkan jika tersedia data validasi untuk penerapan prosedur analisis tanpa tahap isokratik.

Panjang gelombang detektor Tidak boleh dilakukan penyesuaian

Volume penyuntikan Jika dilakukan penyesuaian terhadap dimensi kolom, volume penyuntikan dapat disesuaikan dengan rumus:

$$V_{inj2} = V_{inj1} \frac{L_2 {dc_2}^2}{L_1 {dc_1}^2}$$

V_{inj1} adalah volume penyuntikan sesuai yang tertera pada monografi dalam µL; V_{inj2} adalah volume penyuntikan yang dilakukan penyesuaian dalam µL; L_1 adalah panjang kolom sesuai yang tertera pada monografi dalam mm; L_2 adalah panjang kolom yang dilakukan penyesuaian dalam mm; dc_1 adalah diameter dalam sesuai yang tertera pada monografi dalam mm; dc_2 adalah diameter dalam pada kolom yang dilakukan penyesuaian dalam mm;

Rumus ini mungkin tidak berlaku untuk perubahan kolom partikel berpori seluruhnya menjadi kolom partikel berpori superfisial.

Meskipun tidak dilakukan penyesuaian dimensi kolom, volume injeksi dapat bervariasi sepanjang kriteria *Kesesuaian Sistem* tetap berada dalam batas penerimaan yang ditetapkan. Jika volume injeksi berkurang, perhatian khusus diberikan pada (batas) deteksi dan keterulangan respons puncak yang akan ditentukan. Peningkatan diperbolehkan sepanjang, khususnya, linearitas dan resolusi puncak yang akan ditentukan tetap memberikan hasil yang memuaskan.

KROMATOGRAFI GAS

Parameter Kolom

Fase diam: Ukuran partikel: pengurangan maksimal 50%; tidak diperbolehkan untuk dinaikan (kolom kemas). *Ketebalan film:* antara -50% dan +100% (kolom kapiler)

Dimensi kolom: Panjang: antara -70% dan +100% *Diameter dalam:* lebih kurang 50%

Suhu kolom: lebih kurang 10%

Pengaturan suhu: Penyesuaian suhu yang diperbolehkan sesuai yang dinyatakan di atas; penyesuaian dari *"ramp rates"* dan *"hold time"* diperbolehkan hingga lebih kurang 20%

Laju alir: lebih kurang 50%

Perubahan diatas diperbolehkan dengan kriteria kesesuaian sistem yang memenuhi syarat serta selektivitas dan urutan eluasi dari cemaran spesifik yang dikendalikan dan terbukti setara.

Volume penyuntikan dan "*split ratio*": Dapat bervariasi dengan kriteria kesesuaian sistem yang berada dalam batas keberterimaan. Ketika volume penyuntikan dikurangi atau "*split ratio*" ditingkatkan diperlukan perhatian khusus untuk (batas) deteksi dan keterulangan respons puncak. Peningkatan

KEMENTERIAN KESEHATAN

volume penyuntikan atau pengurangan "*split ratio*" diperbolehkan jika linieritas dan resolusi puncak yang ditentukan tetap memenuhi persyaratan.

Suhu injektor dan suhu *"transfer-line"* dalam kondisi *"static headspace"*: lebih kurang 10°, menunjukkan tidak terjadi dekomposisi atau kondensasi.

KUANTITASI

Pendekatan kuantitasi berikut dapat digunakan secara umum atau dalam monografi.

Metode baku eksternal

Menggunakan kurva kalibrasi: Larutan baku dengan beberapa kadar yang mengandung senyawa yang dianalisis disiapkan sesuai rentang yang menunjukkan respon linier dan suntikkan sejumlah larutan ini ke dalam kromatograf. Dari kromatogram yang diperoleh, buat kurva kalibrasi dengan menetapkan respons puncak sebagai ordinat dan kadar larutan baku sebagai absis. Kurva kalibrasi umumnya diperoleh dengan regresi linier. Larutan uji dibuat sesuai dengan prosedur yang tertera pada monografi. Kromatografi dilakukan sesuai kondisi pada penyiapan kurva kalibrasi, ukur respons puncak dan kadar senyawa dapat dibaca atau dihitung menggunakan kurva kalibrasi.

Menggunakan metode kalibrasi satu titik: Pada masing-masing monografi, umumnya salah satu larutan baku dengan kadar berada pada rentang linier dari kurva kalibrasi dan larutan uji dengan kadar mendekati larutan baku, dan kromatografi dilakukan pada kondisi yang ditetapkan untuk memperoleh kadar analit dengan membandingkan respons puncak. Pada metode ini, semua prosedur seperti penyuntikan harus dilakukan dalam kondisi tetap.

Metode baku internal

Menggunakan kurva kalibrasi: Dalam metode baku internal, dipilih suatu senyawa stabil sebagai baku internal yang menunjukkan waktu retensi mendekati dengan senyawa analit dan puncaknya terpisah baik dari semua puncak lain dalam kromatogram. Beberapa larutan baku mengandung jumlah tetap dari baku internal dan jumlah yang bertingkat dari baku pembanding dari senyawa yang akan diuji. Berdasarkan kromatogram yang diperoleh dari penyuntikan sejumlah volume tetap dari masing-masing larutan baku, hitung perbandingan area puncak atau tinggi puncak dari baku pembanding terhadap

KEMENTERIAN KESEHATAN

baku internal. Buat kurva kalibrasi dengan menggunakan perbandingan ini sebagai ordinat terhadap jumlah baku internal atau perbandingan jumlah baku pembanding terhadap baku internal sebagai absis. Kurva kalibrasi secara umum diperoleh dari regresi linier. Larutan uji yang mengandung baku internal dalam jumlah yang sama dengan larutan baku untuk pembuatan kurva kalibrasi lakukan sesuai yang tertera pada masing-masing monografi. Kromatografi dilakukan dengan kondisi yang sama untuk pembuatan kurva kalibrasi. Hitung perbandingan area puncak atau tinggi puncak analit terhadap baku internal, dan kadar analit dapat dibaca atau dihitung menggunakan kurva kalibrasi.

Menggunakan metode kalibrasi satu titik: Pada masing-masing monografi, umumnya salah satu larutan baku dengan kadar berada pada rentang linier dari kurva kalibrasi dan larutan uji dengan kadar mendekati larutan baku, keduanya menggunakan sejumlah baku internal yang sama, dan kromatografi dilakukan pada kondisi yang ditetapkan untuk memperoleh kadar analit dengan membandingkan respons puncak.

Prosedur normalisasi Menghasilkan linieritas puncak, masing-masing monografi dapat mencantumkan persentase kandungan suatu analit dihitung dengan cara menentukan luas puncak yang dimaksud sebagai persentase terhadap total luas semua puncak yang ada, tidak termasuk luas puncak yang disebabkan pelarut atau pereaksi atau yang timbul dari fase gerak atau matriks dan/atau puncak dibawah batas yang dapat diabaikan.

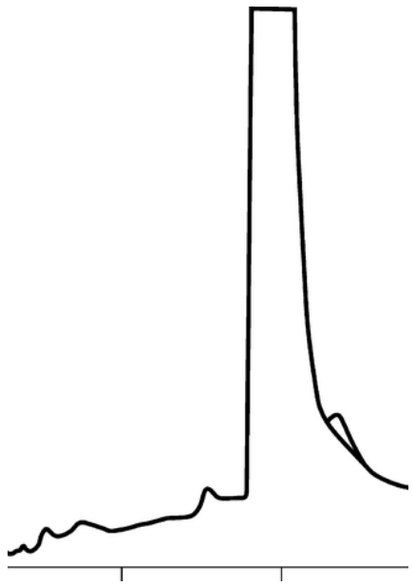
PERTIMBANGAN LAIN

Respons detektor: Sensitivitas detektor adalah sinyal yang dihasilkan per unit kadar atau unit massa dari suatu zat (atau dikenal sebagai faktor respons) dalam fase gerak yang masuk ke detektor. Faktor respon detektor relatif, umumnya disebut sebagai faktor respon relatif, menunjukkan sensitivitas detektor relatif untuk zat terhadap baku pembanding. Untuk pengujian zat, gunakan faktor koreksi seperti tertera pada masing-masing monografi

Puncak ikutan: Abaikan puncak akibat pelarut dan pereaksi atau yang muncul dari fase gerak atau matriks uji.

Pengukuran puncak: Gabungan luas puncak dari setiap cemaran yang tidak sepenuhnya terpisah dari puncak utama sebaiknya dilakukan dengan skim tangensial *[Gambar 9.]*

KEMENTERIAN KESEHATAN



Gambar. 9

Ambang Batas Pelaporan:

Ketika cemaran ditetapkan dengan nilai batas total cemaran atau penentuan kuantitatif cemaran, tentukan ambang batas pelaporan dan kondisi yang sesuai untuk gabungan luas puncak. Dalam pengujian tersebut, ambang batas pelaporan, seperti batas atas pelaporan puncak, umumnya ditentukan sebesar 0,05%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

KOLOM KROMATOGRAFI

Daftar isi kolom (L), fase (G) dan penyangga (S) berikut ini merupakan acuan bagi pemakai kromatograf. *[Catatan Ukuran partikel dalam daftar ini merupakan ukuran yang umum digunakan. Apabila diperlukan ukuran partikel yang lain, umumnya yang lebih halus, maka ukuran tersebut dinyatakan pada masing-masing monografi. Untuk suatu kategori isi kolom atau fase yang tercantum dalam daftar dibawah ini, tersedia berbagai kolom. Apabila kondisi kromatografi perlu dinyatakan secara lebih spesifik maka hal itu dinyatakan pada masing-masing monografi.]*

Isi Kolom

L1 Oktadesil silana terikat secara kimiawi pada partikel mikro silika berpori, partikel berpori superfisial atau partikel mikro keramik, dengan diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L2 Oktadesil silana terikat secara kimiawi pada silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan terikat pada suatu inti bulat padat diameter 30 μm sampai 50 μm.

L3 Partikel silika berpori atau partikel berpori superfisial, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L4 Silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L5 Alumina dengan porositas permukaan yang diatur, dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L6 Penukar kation kuat berupa polimer fluoro karbon tersulfonasi dilapiskan pada suatu inti bulat padat, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L7 Oktilsilana terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya atau berpori permukaan, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L8 Suatu lapisan monomolekuler aminopropil silana yang terikat secara kimiawi pada penyangga silika gel yang berpori seluruhnya, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L9 Silika gel tak beraturan atau *"spherical"*, ukuran 3 μm sampai 10 μm, yang seluruhnya berpori dan diberi lapisan penukar kation yang bersifat asam kuat dan terikat secara kimiawi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

L10 Gugus nitril yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori atau partikel berpori superfisial, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L11 Gugus fenil yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori atau partikel berpori superfisial, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L12 Suatu penukar anion kuat untuk isi kolom yang dibuat dari amina kuartener yang terikat secara kimiawi pada inti silika bulat padat, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L13 Trimetilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3 μm sampai 10 μm.

L14 Silika gel, diameter 5 μm sampai 10 μm, dengan lapisan penukar anion ammonium kuartener yang bersifat basa kuat dan terikat secara kimiawi.

L15 Heksilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 μm sampai 10 μm.

L16 Dimetilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5 μm sampai 10 μm.

L17 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk hidrogen, diameter 6 μm sampai 12 μm.

L18 Gugus amino dan siano yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3μm sampai 10 μm.

L19 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk kalsium, diameter 5 μm sampai 15 μm.

L20 Gugus dihidroksipropan yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori atau partikel hibrid, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L21 Suatu kopolimer stirena-divinilbenzena ber bentuk bulat yang kaku, diameter 3 μm sampai 30 μm.

L22 Resin penukar kation terbuat dari gel poli stiren yang berpori dengan gugus asam sulfonat, diameter 5 μm sampai 15 μm.

L23 Resin penukar anion terbuat dari gel polimeta krilat atau poliakrilat berpori dengan gugus amonium kuartener, ukuran 7 μm sampai 12 μm.

L24 Polivinilalkohol yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5 μm.

KEMENTERIAN KESEHATAN

L25 Isi kolom dengan kemampuan untuk memisahkan senyawa-senyawa dengan bobot molekul 100 hingga 5000 (ditentukan sebagai polietilen oksida), yang dipakai untuk polimer larut air yang bersifat netral, anionik dan kationik. Yang sesuai untuk digunakan adalah resin polimetakrilat yang mempunyai ikatan silang dengan eter polihidroksil (permukaannya mengandung sedikit sisa gugus fungsi karboksil).

L26 Butil silana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya atau berpori permukaan, diameter 1,5 μm sampai 10μm.

L27 Partikel silika berpori, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L28 Suatu penyangga multifungsi, yang terdiri dari substrat silika berbentuk bulat, dengan tingkat kemurnian tinggi, ukuran 100 Angstrom, yang terikat dengan gugus fungsi anion (amina) disamping fungsi fase balik C8 konvensional.

L29 Partikel polibutadiena-alumina berbentuk bulat (gamma alumina, fase balik, persen bobot karbon rendah), diameter 5 μm dengan volume pori 80 Angstrom.

L30 Etil silana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 μm sampai 10μm.

L31 Resin penukar anion kuat, amina kuarterner, selektif terhadap hidroksida, terikat pada partikel lateks pada inti partikel makro pori dengan diameter inti 8,5 μm dengan ukuran pori 2000 angstrom dan mengandung ikatan silang etil-vinil benzena dengan divinilbenzena 55%.

L32 Suatu penukar ligan kiral disalut dalam kompleks tembaga L-prolina yang terikat secara kovalen pada partikel silika tidak beraturan, diameter 5 μm sampai 10 μm.

L33 Kolom berisi silika berbentuk bulat dan diproses untuk memberikan stabilitas pH dengan kapasitas pemisahan molekul dekstran berukuran 4.000 sampai 500.000 Da.

L34 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk garam Pb, diameter 7 μm sampai 9 μm.

L35 Silika berbentuk bulat yang distabilisasi dengan zirkonium dan disalut dengan satu fase lapisan molekul hidrofilik (tipe diol) berpori dengan ukuran 150Å.

L36 Turunan 3,5 dinitrobenzoil dari L-fenilglisin yang terikat secara kovalen pada aminopropil silika yang berukuran 5μm.

L37 Gel polimetakrilat dengan kapasitas pemisahan molekul protein berukuran 2.000 sampai 40.000 Da.

KEMENTERIAN KESEHATAN

L38 Kolom eksklusi ukuran berisi metakrilat untuk zat uji yang larut dalam air.

L39 Gel polihidroksimetakrilat hidrofilik dari resin bulat yang berpori seluruhnya.

L40 Partikel silika berpori dengan diameter 3 μm sampai 20 μm yang dilapisi selulosa tris 3-5-dimetilfenilkarbamat.

L41 α_1 Asam glikoprotein yang tidak bergerak pada partikel silika bulat dengan diameter 5 μm.

L42 Gugus oktilsilana dan oktadesilsilana yang terikat secara kimia pada partikel silika berpori, diameter 5μm.

L43 Gugus pentafluorofenil yang terikat secara kimia pada partikel silika berpori atau partikel berpori superfisial oleh propil"spacer", diameter 1,5μm sampai 10μm.

L44 Penyangga multifungsional yang berisi substrat silika bulat dengan kemurnian tinggi 60 Å, yang terikat dengan penukar kation, asam sulfonat, dalam fase balik konvensional C8.

L45 Beta siklodekstrin, turunan R,S-hidroksipropil eter yang terikat pada partikel silika berpori, diameter 3μm sampai 10μm.

L46 Substrat polistirena/ divinilbenzena yang teraglomerasi pada butiran lateks amonium kuarterner, diameter lebih kurang 9 μm sampai 11μm.

L47 Substrat mikropori penukar anion berkapasitas tinggi yang dibuat berfungsi dengan gugus trimetilamina diameter 8μm.

L48 Polistirena dengan ikatan silang tersulfonasi dengan butiran mikro penukar anion berpori, dengan lapisan luar submikron, diameter 5μm sampai 15μm.

L49 Kolom fase balik yang berisi partikel zirkonia bulat berpori dengan lapisan tipis polibutadiena dengan diameter 3 μm sampai 10 μm.

L50 Resin multifungsional dengan penahan fase balik yang berfungsi sebagai penukar anion kuat, berisi 55% ikatan silang etilvinilbenzena dengan polimer divinilbenzena, diameter 3 μm sampai 15 μm, dan luas permukaan tidak kurang dari 350 m^2 per gram. Substrat disalut dengan partikel lateks yang difungsikan dengan ammonium kuarterner berisi ikatan silang stirena-divinilbenzena.

L51 Partikel silika bulat berpori, disalut dengan amilosa tris 3,5-dimetilfenilkarbamat, diameter 3μm sampai 10μm.

L52 Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori dengan gugus sulfopropil atau gugus sulfoetil diameter 1 μm sampai 10 μm.

KEMENTERIAN KESEHATAN

L53 Resin penukar kation lemah terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena 55% dengan kopolimer divinil benzena, diameter 3μm sampai 15 μm. Substrat merupakan permukaan dengan tambahan monomer difungsikan dengan asam karboksilat dan/atau asam fosfat. Kapasitas tidak kurang dari 500 μEq per kolom.

L54 Kolom eksklusi ukuran sedang yang terbuat dari ikatan kovalen dekstran dengan ikatan silang kuat butiran agarosa berpori, diameter 5μm sampai 15 μm.

L55 Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori yang dilapisi dengan kopolimer asam maleat-polibutadiena, diameter lebih kurang 5 μm.

L56 Propilsilana yang terikat secara kimia pada partikel silika yang berpori seluruhnya atau berpori permukaan, diameter 3 μm sampai 10 μm.

L57 Ovomukoid yang diketahui sebagai protein kiral yang terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 5 μm dan ukuran pori 120Å.

L58 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk garam natrium, diameter lebih kurang 6 μm sampai 30 μm.

L59 Kolom ekslusi ukuran berisi silika (1,5μm sampai 10μm) atau kolom yang disalut dengan lapisan hidrofilik dan mempunyai kapasitas pemisahan protein dengan berat molekul 5 kDa sampai 7000 kDa.

L60 Silika gel bulat berpori atau partikel berpori superfisial dengan diameter 10μm atau kurang, yang permukaannya dimodifikasi dengan ikatan kovalen gugus alkil amida dan *endcapped.*

L61 Resin penukar anion kuat selektif terhadap hidroksida terdiri dari ikatan silang kuat pada inti partikel mikropori, ukuran 13 μm, pori berukuran tidak kurang dari 10Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dengan lapisan lateks yang tersusun dari butiran mikro berukuran 85 nm, terikat dengan ion alkanol ammonium kuarterner 6%.

L62 Fase silana C30 terikat pada silika bulat yang berpori seluruhnya atau partikel berpori superfisial, dengan diameter 3 μm sampai 15μm.

L63 Glikopeptida teikoplanin terhubung melalui ikatan kovalen ganda pada partikel silika bulat dengan diameter 100 Å unit.

L64 Resin penukar anion basa kuat yang terbuat dari 8% ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena dengan gugus amonium kuartener dalam bentuk klorida, dengan diameter 45 μm sampai 180 μm.

L65 Resin penukar kation asam kuat yang terbuat dari 2% ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dengan gugus asam sulfonat dalam bentuk hidrogen dengan diameter 45 μm sampai 250 μm.

KEMENTERIAN KESEHATAN

L66 Eter mahkota berlapis subtrat gel silika dengan ukuran partikel 5 µm. Sisi aktif adalah (S)-18-mahkota-6-eter.

L67 Kopolimer vinil alkohol berpori dengan gugus alkil C18 terikat dengan gugus hidroksil polimer, dengan diameter 2 µm sampai 10 µm.

L68 Silika bulat berpori, dengan diameter 10 µm atau kurang, permukaan secara kovalen dimodifikasi dengan gugus alkil amida dan tidak *endcapped*.

L69 Substrat etilvinilbenzena/divinilbenzena yang teraglomerasi dengan partikel lateks ukuran 130nm yang difungsikan pada ammonium kuarterner, dengan diameter lebih kurang 6,5 µm.

L70 Silika dengan diameter 5 µm berlapis selulosa tris(fenil karbamat).

L71 Polimetakrilat bulat dan kaku dengan diameter 4 µm sampai 6 µm.

L72 (S)-fenilglisin dan urea 3,5-dinitroanilin terikat secara kovalen dengan silika.

L73 Partikel polidivinilbenzena bulat dan kaku, dengan diameter 5 sampai 10 µm.

L74 Resin penukar anion kuat terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel makropori diameter 7 µm, ukuran pori rata-rata 100 Å terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dan lapisan pertukaran anion pada permukaan, yang difungsikan dengan ion alkil amonium kuartener.

L75 Bovine Serum Albumin (BSA) yang diketahui sebagai protein kiral, terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 7 µm dan ukuran pori 300Å.

L76 Basis silika, bahan penukar kation lemah, dengan diameter 5 µm. Substrat adalah asam maleat-polibutadiena terpolimer di permukaan untuk menghasilkan asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 29 µEq per kolom.

L77 Resin penukar kation lemah terdiri dari etilvinilbenzena, 55% terikat silang dengan kopolimer divinilbenzena, dengan diameter 6 µm sampai 9 µm. Substrat adalah permukaan dengan penambahan gugus asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 500 µEq per kolom (4 mm × 25 cm).

L78 Ligan silan yang terdiri dari fase balik (rantai alkil yang lebih panjang dari C8) dan gugus fungsional penukar anion (gugus amino primer, sekunder, atau tersier) terikat secara kimiawi pada silika berpori atau tidak berpori atau mikropartikel keramik, dengan diameter 1,0 µm sampai 50 µm, atau batang monolitik.

L79 Human Serum Albumin (HSA) yang diketahui sebagai protein kiral, terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 5 µm.

KEMENTERIAN KESEHATAN

L80 Partikel silika bulat berpori berlapis selulosa tris(4-metilbenzoat), diameter 5 µm sampai 20 µm.

L81 Resin penukar anion kuat selektif terhadap hidroksida terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel berpori diameter 9 µm, ukuran pori 2000 Å dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dengan lapisan lateks mengandung butiran mikro dengan diameter 70 nm (6% ikatan silang) yang terikat dengan ion alkanol amonium kuartener.

L82 Poliamina yang terikat secara kimia pada ikatan silang polimer polivinil alkohol, diameter 5µm.

L83 Resin penukar anion kuat, amina kuarterner, selektif terhadap hidroksida, terikat pada partikel lateks pada inti partikel mikro pori dengan diameter 10,5 µm, ukuran pori 10 Angstrom dan mengandung ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena.

L84 Resin penukar kation lemah terdiri dari etilvinilbenzena, 55% terikat silang dengan kopolimer divinilbenzena, dengan diameter 5 µm. Substrat adalah permukaan dengan penambahan gugus asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 8400 µEq per kolom (5 mm × 25 cm).

L85 Ligan silan yang terdiri dari fase balik (rantai alkil yang lebih panjang dari C8) dan gugus fungsional penukar kation lemah (gugus karboksil) terikat secara kimia pada partikel berpori atau tidak berpori, dengan diameter 1,0 µm sampai 50 µm.

L86 Partikel inti gabungan berdiameter 1,5 - 5 µm dengan ligan sangat polar yang memiliki 5 gugus hidroksil yang ditambatkan ke lapisan luar silika gel.

L87 Dodesil silana yang terikat secara kimia pada partikel silika berpori atau partikel berpori superfisial, diameter 1,5 µm sampai 10 µm.

L88 Glikopeptida vankomisin yang terhubung melalui ikatan kovalen ganda dengan silika bulat ukuran 100 Angstrom.

L89 Resin polimetakrilat yang mempunyai ikatan silang dengan eter polihidroksil (permukaannya mengandung sedikit sisa gugus fungsi kationik), memiliki kemampuan untuk memisahkan senyawa-senyawa dengan bobot molekul 100 sampai 3000 (ditentukan sebagai polietilen oksida), yang dipakai untuk polimer larut air yang bersifat netral dan anionik.

L90 Partikel silika bulat berpori disalut dengan amilosa tris-[(S)-alfa-metilbenzilkarbamat], diameter 3µm sampai 10µm.

L91 Resin penukar anion kuat terdiri dari butiran polistirena/divinilbenzena monodispersi yang digabungkan dengan amina kuarterner. Ukuran butiran adalah 3-10 µm.

KEMENTERIAN KESEHATAN

L92 Resin penukar anion kuat terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel makropori diameter 5 µm sampai 9 µm, ukuran pori rata-rata 100 Å dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dan lapisan pertukaran anion pada permukaan, yang difungsikan dengan ion alkanol amonium kuartener.

L93 Fase balik dengan fase diam kiral berisi selulosa tris(3,5-dimetilfenilkarbamat) yang disalut pada partikel silika gel, ukuran 3 µm sampai 5 µm.

L94 Resin penukar anion kuat terdiri dari partikel mikropori ukuran 15 µm dengan ikatan silang tinggi yang difungsikan dengan lateks ikatan silang sangat rendah (0,5%) untuk menyediakan situs pertukaran ion pada alkanol amonium kuarterner.

L95 Suatu ligan alkil sangat polar terdiri dari 5 gugus hidroksil yang terikat secara kimia pada silika yang berpori seluruhnya atau berpori permukaan, atau batang silika monolitik.

L96 Fase balik, rantai alkil yang terikat seluruhnya atau hanya permukaan pada silika berpori dengan diameter 1,5 µm sampai 10 µm dirancang untuk menahan senyawa hidrofilik dan senyawa polar lainnya saat menggunakan fase gerak berair tinggi, termasuk 100% berair.

L97 Resin penukar kation lemah terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel berpori diameter 5,5 µm, ukuran pori 2000 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena. Substrat adalah permukaan dengan penambahan gugus asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 2400 µEq per kolom (4 mm × 25 cm).

L98 Resin penukar kation lemah terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel mikropori diameter 8 µm, ukuran pori 10 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena. Substrat adalah permukaan dengan penambahan gugus asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 46 µEq per kolom (4 mm × 5 cm).

L99 Amilosa tris-(3,5-dimetilfenilkarbamat), terikat pada pori, *"spherical"*, partikel silika, diameter 3–5 µm.

L100 Inti resin hidrofobik mikropori (9-µm partikel mikropori dengan ukuran pori 10 Å), 55% ikatan silang, yang terdiri dari dua lapis lateks penukar ion, anion dan kation. Lapisan pertama lateks tersulfonasi penuh (140 nm) dan lapisan kedua lateks teraminasi penuh (76 nm)

KEMENTERIAN KESEHATAN

L101 Gugus kolesteril yang terikat pada partikel mikro silika berpori atau tidak berpori atau partikel mikro keramik, dengan diameter 1,5 µm sampai 10 µm, atau batang monolitik.

L102 1-(3,5-Dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetrahidrofenantren terikat kovalen ke pori partikel silika *"spherical"*, diameter 5–10 µm in diameter.

L103 Resin penukar anion kuat, selektif-hidroksida, terdiri dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel 7,5-µm dengan ukuran pori 2000 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena terikat elektrostatik dengan ion alkanol amonium kuartener.

L104 Gugus triazol terikat kimiawi ke partikel silika berpori, diameter 1,5–10 µm.

L105 Resin penukar anion kuat terdiri dari ikatan silang tinggi partikel 9 µm supermakropori (2000 Å) yang difungsikan dengan latek ikatan silang sangat rendah (0,2%) ke ion alkil ammonium kuartener yang tersedia

L106 Resin penukar kation lemah terdiri dari 55% ikatan silang etilvinilbenzena dengan divinilbenzena kopolimer, diameter 5-8 µm, partikel makropori dengan rata-rata ukuran pori 100 Å unit. Pada permukaan substrat dengan gugus fungsi asam karboksilat dan asam fosfat. Kapasitas tidak kurang dari 2800 µEq per kolom (4-mm × 25-cm)

L107 Partikel *"spherical"* dilapisi selulosa tris(4-metilbenzoal), diameter 3-5 µm, digunakan untuk fase gerak fase-terbalik.

L108 Cellobiohydrolase (CBH), protein kiral yang terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 5 µm.

L109 Partikel *"spherical"* dari pori karbon grafit, diameter 1,5–30 µm.

L110 Resin penukar anion kuat terdiri dari ikatan silang tinggi partikel 13-µm (kurang dari 10 Å) dilapisi lateks dengan ikatan silang sangat rendah (0,5%) untuk menghasilkan alkanol amonium kuartener pada sisi penukar ion.

L111 Poliamin terikat secara kimiawi pada pori partikel silika, *"spherical",* diameter 5 µm.

L112 Resin penukar anion kuat, hidroksida selektif, terdiri dari ikatan silang tinggi inti partikel 8,5-µm dengan ukuran pori 2000 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena terikat dengan pelapis lateks terdiri dari butiran mikro 65-nm (5% ikatan silang) terikat dengan ion alkanol amonium kuartener.

L113 Resin penukar anion kuat, hidroksida selektif, terdiri dari ikatan silang tinggi inti partikel 7,5-µm dengan ukuran pori 2000 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena terikat dengan pelapis lateks

KEMENTERIAN KESEHATAN

terdiri dari butiran mikro 65-nm (8% ikatan silang) terikat dengan ion alkanol amonium kuartener.

L114 Sulfobetain terpolimerasi-permukaan dengan silika berpori penuh atau superfisial, diameter 1,5-10 µm atau batang monolitik. Kemasan memiliki gugus zwiterionik yang terikat erat 1:1

L115 Substrat etilvinilbenzena/ divinilbenzena (55% ikatan silang) teraglomerasi dengan amin kuartener yang difungsikan dengan butiran mikro latek (6% ikatan silang), diameter lebih kurang 8,5-µm

L116 Substrat etilvinilbenzena/ divinilbenzena tersulfonasi, diameter lebih kurang 12-14 µm, teraglomerasi dengan amin kuartener hidrofilik yang difungsikan dengan butiran mikro derivat glisidil metakrilat.

L117 Eter mahkota berlapis substrat gel silika dengan ukuran partikel 5 µm. Sisi aktif adalah (R)-18-mahkota-6-eter.

L118 Partikel silika terpolimerasi cair pada gugus C18, diameter 1,2-5 µm

L119 Selulosa tris(3,5-diklorofenilkarbamat), terikat pada pori, partikel silika *"spherical",* diameter 3-5 µm.

L120 Resin penukar anion kuat, hidroksida selektif, terdiri dari ikatan silang tinggi inti partikel 13-µm dengan ukuran pori lebih kecil dari 10 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena terikat dengan pelapis lateks terdiri dari butiran mikro 65-nm (8% ikatan silang) terikat dengan ion alkanol amonium kuartener. Kapasitas tidak kurang dari 10 µEq per kolom (4 mm × 5 cm)

L121 Resin penukar anion kuat, hidroksida selektif, terdiri dari ikatan silang tinggi inti partikel 11-µm dengan ukuran pori lebih kecil dari 10 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena terikat elektrostatik dengan hyperbranched ion alkanol amonium kuartener.

L122 Sulfobetain terpolimerasi-permukaan dengan silika berpori penuh atau superfisial, diameter 1,0-10 µm atau batang monolitik. Kemasan memiliki gugus zwiterionik yang terikat erat 1:1

L123 Selulosa tris(3-kloro-4-metilfenilkarbamat), terikat pada pori, partikel silika, diameter 3-20 µm.

L124 Resin penukar kation kuat terdiri dari ikatan silang sulfonat dengan stiren-divinilbenzena pada bentuk perak, diameter rata-rata 25 µm.

L125 Gel polimer polivinil alkohol bahan pengemas penukar kation lemah, partikel pori 3-7 µm. Permukaannya terpolimerasi dengan asam polibutadiena-maleat untuk memberikan fungsi asam karboksilat. Kapasitas tidak kurang dari 1 mEq per kolom.

KEMENTERIAN KESEHATAN

L126 Amilosa *tris*(3-klorofenilkarbamat), terikat pada pori, partikel silika, diameter 1–20 µm.

L127 Eter mahkota terikat kimiawi dengan substrat gel silika dengan ukuran partikel 5-µm. Sisi aktif adalah (S)-18-mahkota-6-eter.

L128 Partikel berpori dari divinilbenzena polistirena dengan berat molekul linier antara 200 dan 2.000.000 g per mol (setara polistiren), diameter 5 µm

L129 Resin kompleks penukar ion natrium dan kalium, hidroksida selektif, terdiri dari molekul kriptan terikat pada partikel makropori 5-µm dengan rata-rata ukuran pori 100 Å dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena.

L130 Gel partikel silika berukuran 10-µm yang dilapisi selulosa tris(3,5-dimetilfenilkarbamat)

Fase

G1 Minyak dimetilpolisiloksan

G2 Gom dimetilpolisiloksan

G3 Fenil 50%- metilpolisiloksan50%

G4 Poliester dietilen glikol suksinat

G5 3-sianopropilpolisiloksan

G6 Trifluoropropilmetilpolisiloksan

G7 3-sianopropil 50%- fenilmetilsilikon 50%

G8 bis (3-sianopropil) 80% - 3-sianopropil fenil polisiloksan 20% (persen menyatakan substitusi molar)

G9 Metilvinilpolisiloksan

G10 Poliamida yang dibentuk dengan mereaksikan C_{36} asam dikarboksilat dengan 1,3-di-4-piperidilpropan dan piperidin dalam perbandingan molekul 1,00: 0,90: 0,20.

G11 Poliester bis(2-etilheksil)sebakat.

G12 Poliester fenildietanolamina suksinat.

G13 Sorbitol

G14 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 950 sampai 1050)

G15 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 3000 sampai 3700)

G16 Senyawa polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 15.000). Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari polietilen glikol dengan suatu ikatan diepoksida.

G17 Fenil 75% - metilpolisiloksan 25%

G18 Polialkilen glikol

KEMENTERIAN KESEHATAN

G19 Fenil 25% - sianopropil 25% - metilsilikon 50%.

G20 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 380 sampai 420).

G21 Neopentil glikol suksinat.

G22 Bis(2-etilheksil)ftalat.

G23 Polietilen glikol adipat.

G24 Diisodesil ftalat.

G25 Senyawa polietilen glikol TPA. Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterkan dengan asam tereftalat.

G26 2-sianoetil 25% - metilpolisiloksan75%

G27 Fenil 5% - metilpolisiloksan 95%

G28 Fenil 25% - metilpolisiloksan75%

G29 3,3'-Tiodipropionitril

G30 Tetraetilen glikol dimetil eter

G31 Nonilfenoksipoli(etilenoksi)etanol (panjang rantai etilenoksi rata-rata 30); Nonoksinol 30.

G32 Fenilmetil 20% - dimetilpolisiloksan 80%

G33 Karboran 20% - metilsilikon 80%

G34 Poliester dietilen glikol suksinat yang distabilkan dengan asam fosfat.

G35 Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterifikasi dengan asam nitrotereftalat.

G36 Vinil 1% - fenilmetilpolisiloksan 5%

G37 Poliimida

G38 Fase *G1* yang mengandung sejumlah kecil persentase penghambat pembentukan faktor ikutan.

G39 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 1500)

G40 Etilenglikol adipat

G41 Fenilmetildimetilsilikon (tersubsitusi fenil sebanyak 10%)

G42 Fenil 35%- dimetilpolisiloksan 65% (persen menyatakan substitusi molar)

G43 Sianopropilfenil 6% - dimetilpolisiloksan 94% (persen menyatakan substitusi molar).

G44 Petrolatum hidrokarbon berbobot molekul rendah 2% dan 1% larutan kalium hidroksida .

G45 Divinilbenzena-etilen glikol-dimetilakrilat

G46 Sianopropilfenil 14% - metilpolisiloksan 86%

G47 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 8000)

KEMENTERIAN KESEHATAN

G48 Sianopolisiloksan berikatan silang sebagian dan bersifat sangat polar.

G49 Dimetilpolisiloksan dengan bentuk kiral mengandung *d*- atau *l*-valin sebagai agen kiral (untuk asam amino)

G50 Carbowax terdeaktivasi basa

G51 Fase fenil 50%-dimetilpolisiloksan 50% yang dimodifikasi dengan aromatik tertentu untuk mengoptimalkan pemisahan dari hidrokarbon aromatik polisiklik

G52 Polietilen glikol, terikat silang (berat molekul tidak lebih dari 20.000)

G53 Polialkilfluorobenzilsiloksan 5%

Penyangga

[Catatan jika tidak disebutkan lain, ukuran yang dimaksud adalah 80 mesh sampai 100 mesh atau sebagai alternatif 100 mesh sampai 120 mesh.]

S1A Tanah silika untuk kromatografi gas, yang telah diflukskalsinasikan dengan jalan mencampurkan diatomit dengan natrium karbonat serta dikalsinasikan di atas suhu 900°. Tanah silika tersebut dicuci dengan asam, kemudian dicuci dengan air sampai netral, tetapi tidak dicuci dengan basa. Tanah silika itu dapat disilanisasikan dengan jalan diberi perlakuan dengan suatu pereaksi, seperti dimetildiklorosilan, untuk menutupi gugus silanol yang terdapat pada permukaan. Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi.

S1AB Tanah silika seperti yang disebutkan di atas dicuci dengan asam dan basa. Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi.

S1C Penyangga yang terbuat dari bata tahan api yang dihancurkan serta dikalsinasikan atau dibakar dengan pengikat tanah liat diatas suhu 900°, diikuti pencucian memakai asam, dan dapat disilanisasikan.

SID Penyangga yang terbuat dari bata tahan api yang dihancurkan serta dikalsinasikan atau dibakar dengan pengikat tanah liat diatas suhu 900°, tidak dicuci dengan asam dan dan dapat disilanisasikan.

S1NS Tanah silika tanpa perlakuan.

S2 Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan luas permukaan nominal kurang dari 50 m^2 per g dan diameter pori rata-rata 0,3 μm sampai 0,4 μm.

S3 Kopolimer dari etildivinilbenzena dan divinilbenzena dengan luas permukaan nominal 500 m^2 sampai 600 m^2 per g dan diameter pori rata-rata 0,0075 μm

KEMENTERIAN KESEHATAN

S4 Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan gugus -O- dan -N aromatik, yang mempunyai luas permukaan nominal 400 m^2 sampai 600 m^2 per g dan diameter pori rata-rata 0,0076 μm.

S5 Polimer tetrafluoroetilen dengan bobot molekul tinggi dan ukuran 40 mesh sampai 60 mesh.

S6 Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan luas permukaan nominal 250 m^2 sampai 350 m^2 per g dan diameter pori rata-rata 0,0091μm

S7 Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 12 m^2 per g.

S8 Kopolimer 4-vinil-piridin dan stirenadivinil benzena.

S9 Polimer berpori dari 2,6-difenil-p-fenilen oksida.

S10 Kopolimer berikatan silang akrilonitril dan divinilbenzena yang bersifat sangat polar.

S11 Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 m^2 per g, yang dimodifikasi dengan sedikit vaselin dan senyawa polietilen glikol.

S12 Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 m^2 per g.

S13 Natrium aluminosilikat hablur sintetis dari tipe X dengan diameter pori sekitar 10 Å

KEMENTERIAN KESEHATAN

PEREAKSI, INDIKATOR DAN LARUTAN

PEREAKSI DAN LARUTAN PEREAKSI

Tambahan pereaksi

Natrium fosfat monobasa anhidrat P NaH_2PO_4; BM 119,98; [7558-80-7]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 99,0% NaH_2PO_4.

Tambahan pereaksi

Natrium fosfat monobasa monohidrat P $NaH_2PO_4.H_2O$; BM 137,99; [10049-21-5]; murni pereaksi.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

KEMENTERIAN KESEHATAN